



АРХИВ
**АКУШЕРСТВА
И
ГИНЕКОЛОГИИ**
ИМ.

В. Ф. СНЕГИРЕВА

V. F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2313-8726



9 772313 872001 >

ТОМ 9 **4** vol. 9

2022

Журнал основан в 2014 г.

УЧРЕДИТЕЛЬ:

ОАО «Издательство "Медицина"»
ЛР № 010215 от 29.04.97 г.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Свидетельство о регистрации СМИ
ПИ № ФС 77-56891 от 29.01.2014.
Свидетельство о регистрации СМИ
ЭЛ № ФС 77-80633 от 15.03.2021.

ИЗДАТЕЛЬ:

ООО «Эко-Вектор Ай-Пи»
Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург,
Аптекарский переулок, д. 3, литера А,
помещение 1Н
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: https://eco-vector.com

Зав. редакцией С.Г. Матанцева

Адрес: 127349, Москва,
Шенкурский проезд, д. 3Б, офис 311
Тел.: +7(967)206-23-91
E-mail: arhiv.akuscherstva@yandex.ru

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя. Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

Журнал индексируется:

- РИНЦ (eLibrary.ru)
- ВИНТИ
- ВАК
- Google Scholar
- WorldCat
- Ulrich's International Periodicals Directory

Сдано в набор 03.11.2022.
Подписано в печать 30.11.2022.
Формат 60 × 88%. Печать офсетная.
Заказ 2-9475-IV. Цена свободная.
Печ. л. 8,25. Уч.-изд. л. 7,7. Усл. печ. л. 4,5.
Тираж 500 экз.
Отпечатано в ООО «Типография Фурсова».
196105, Санкт-Петербург,
ул. Благодатная, 69.
Тел.: (812) 646-33-77

ПОДПИСКА:

Подписка на печатную версию:
Объединенный каталог «Пресса России»
<https://www.pressa-rf.ru>
Подписные индексы:
81646 — полугодие
81577 — год
Подписка на электронную версию:
<https://archivovog.com/>

ОТДЕЛ РЕКЛАМЫ:

adv@eco-vector.com
Тел.: +7(495)308-8389

16+

Архив акушерства и гинекологии
им. В.Ф. Снегирева. 2022. Т. 9. № 4.

Издаётся при научной поддержке
ГГАУ ВО «Первый Московский
государственный университет им. И.М. Сеченова»
(Сеченовский университет) Минздрава России



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

АРХИВ

ISSN 2313-8726 (Print)
ISSN 2687-1386 (Online)

АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

им. В. Ф. СНЕГИРЁВА

Квартальный рецензируемый научно-практический журнал

Том 9 • № 4 • 2022

В журнале представлены достижения отечественной и зарубежной медицины в области акушерства и гинекологии, приведены клинические случаи, дискуссионные вопросы терминологии, диагностики, тактики ведения пациенток. Особый акцент сделан на разностороннем влиянии лекарственных препаратов на репродуктивную сферу, органы и системы женщины, плод и дальнейшее развитие новорожденного. Обзоры и лекции по актуальным проблемам акушерства, гинекологии и смежных дисциплин знакомят читателей с методикой и практикой преподавания акушерства и гинекологии. Журнал информирует о съездах, конференциях, симпозиумах в России и за рубежом, публикует рефераты наиболее значимых сообщений, появившихся в других журналах, и рецензии на вышедшие из печати монографии. Журнал входит в Перечень ВАК рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальности 14.01.01 — акушерство и гинекология.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор **СОСНОВА Елена Алексеевна** —
доктор медицинских наук, профессор

Заместитель главного редактора **МУРАШКО Андрей Владимирович** —
доктор медицинских наук, профессор

АЛЕКСАНДРОВ Леонид Семёнович, доктор медицинских наук, профессор;
КАПТИЛЬНЫЙ Виталий Александрович, кандидат медицинских наук
(ответственный секретарь);

ДОННИКОВ Андрей Евгеньевич, кандидат медицинских наук;

ИЩЕНКО Анатолий Иванович, доктор медицинских наук, профессор;

КОЗЛОВСКАЯ Наталья Львовна, доктор медицинских наук, профессор;

КУЧЕРОВ Юрий Иванович, доктор медицинских наук, профессор;

НАПАЛКОВ Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор;

ФАДЕЕВ Валентин Викторович, доктор медицинских наук, профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Н.В. БАШМАКОВА (Екатеринбург), В.Ф. БЕЖЕНАРЬ (Санкт-Петербург),
J.-M. BERAUD (Франция), В.Ю. БОГАЧЁВ (Москва), Е. DELORME (Франция),
J.-C. di RENZO (Италия), Н.А. ЖАРКИН (Волгоград), С.Н. ЗАНЬКО
(Республика Беларусь), В.М. ЗУЕВ (Москва), М.И. КОВАЛЕВ (Москва),
Ф.Ю. КОПЫЛОВ (Москва), И.В. КУЗНЕЦОВА (Москва), М.А. КУРЦЕР (Москва),
Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО (Москва), С.Р. МРАВЯН (Москва), А.П. НИКОНОВ (Москва),
Л.А. ОЗОЛИНЯ (Москва), Н.С.-М. ОМАРОВ (Махачкала),
В.А. ПЕТРУХИН (Москва), И.А. САЛОВ (Саратов), И.Ф. ФАТКУЛЛИН (Казань),
М.Е. ЧАЛЫЙ (Москва), Е.М. ШИФМАН (Москва), М. ШТАРК (Германия)



ЭКО • ВЕКТОР

FOUNDER:

Izdatel'stvo «Meditsina»

Publisher:

Eco-Vector

Address: office 1H, 3 liter A, Aptekarsky pereulok, 191186 Saint Petersburg, Russian Federation

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: https://eco-vector.com

EDITORIAL OFFICE

Executive editor

Svetlana G. Matantseva

E-mail: arhiv.akusherstva@yandex.ru

Phone: +7 (967) 206-23-91

ADVERTISEMENT

E-mail: adv@eco-vector.com

Phone: +7(495)308-8389

The journal indexing in:

- Russian Science Citation Index
- VINITI
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodical Directory
- WorldCat

SUBSCRIPTION

<https://archivog.com>

V. F. Snegirev

ISSN 2313-8726 (Print)

ISSN 2687-1386 (Online)

ARCHIVES of OBSTETRICS and GYNECOLOGY

Arkhir Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova

Peer-review Medical Journal

Volume 9 • Issue 4 • 2022

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-Chief **Elena A. SOSNOVA** —
Doctor of Medical Sciences, Professor

Deputy Editor-in-Chief **Andrei V. MURASHKO** —
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leonid S. ALEKSANDROV — Doctor of Medical Sciences, Professor

Vitaliy A. KAPTILNYY — Candidate of Medical Sciences (Secretary)

Andrei Ye. DONNIKOV — Candidate of Medical Sciences

Anatoly I. ISHCENKO — Doctor of Medical Sciences, Professor

Natalya L. KOZLOVSKAYA — Doctor of Medical Sciences, Professor

Yury I. KUCHEROV — Doctor of Medical Sciences, Professor

Dmitry A. NAPALCOV — Doctor of Medical Sciences, Professor

Valentin V. FADEEV — Doctor of Medical Sciences, Professor

EDITORIAL COUNCIL:

N.V. BASHMAKOVA (Ekaterinburg), V.F. BEZHENAR (St. Petersburg),

J.-M. BERAUD (France), V.Yu. BOGACHEV (Moscow),

E. DELORME (France), J.-C. di RENZO (Italy), N.A. ZHARKIN

(Volgograd), S.N. ZANKO (Belarus Republic), V.M. ZUEV (Moscow),

M.I. KOVALEV (Moscow), F.Yu. KOPYLOV (Moscow),

I.V. KUZNETSOVA (Moscow), M.A. KURTSEY (Moscow),

G.A. MELNICHENKO (Moscow), S.R. MRVYAN (Moscow),

A.P. NIKONOV (Moscow), L.A. OZOLINYA (Moscow),

N.S.-M. OMAROV (Makhachkala), V.A. PETRUKHIN (Moscow),

I.A. SALOV (Saratov), I.F. FATKULLIN (Kazan),

M.E. CHALYI (Moscow), E.M. SCHIFMAN (Moscow), M. STARK (Germany)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ



Л.А. Озолина, А.А. Аникеева

Особенности состояния системы гемостаза у больных с гиперплазией эндометрия и риск венозных тромбозов (обзор литературы) 193

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



Д.И. Якубова, И.В. Игнатко, А.Д. Меграбян, Т.М. Силаева, И.М. Богомазова

Диагностическая значимость комбинации аутоантител при задержке роста плода с ранней и поздней манифестацией 203



Фидан Т. Алиева, Д.В. Брюнин, Н.Б. Парамонова, А.А. Бахвалова, Т.А. Джигладзе, В.М. Зуев, Фарах Т. Алиева

Клинико-морфологические особенности патологии эндометрия в перименопаузальном периоде 213

Д.В. Брюнин, Н.С. Михаелян, А.А. Бахвалова, И.Д. Хохлова, Т.А. Джигладзе, И.В. Гадаева,

Ю.В. Чушков, Е.А. Свидинская, А. Асамбаева, А.И. Ищенко

Опыт реконструктивно-пластической робот-ассистированной хирургии у пациенток с истмоцеле после кесарева сечения 221



Г.Х. Газизова, А.Г. Ящук, А.В. Масленников, Л.А. Даутова, Г.Ю. Батталова

Морфологические особенности эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом атрофической формы и нарушением гемодинамики 231



О.П. Виноградова, Н.А. Андреева, О.В. Епифанова, О.И. Артемова

Отдалённый эффект применения противовирусной терапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий II степени 239

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.Ю. Лазарева, И.Б. Фаткуллина, А.Г. Ящук, К.Н. Золотухин

Опыт применения экстракорпоральной мембранной оксигенации при тотальной отслойке нормально расположенной плаценты на фоне тяжёлой преэклампсии 247



— в открытом доступе на сайте журнала

CONTENTS

LITERATURE REVIEWS



Lyudmila A. Ozolinya, Angelina A. Anikeeva

Hemostatic system in patients with endometrial hyperplasia and the risk of venous thrombosis:

A literature review 193

ORIGINAL STUDY ARTICLES



Diana I. Yakubova, Irina V. Ignatko, Aren D. Megrabyan, Tat'yana M. Silaeva, Irina M. Bogomazova

Diagnostic significance of autoantibody combination in fetal growth restriction with early and late manifestation 203



*Aliyeva Fidan T., Dmitrii V. Bryunin, Nina B. Paramonova, Alla A. Bakhvalova, Tea A. Dzhibladze,
Vladimir M. Zuev, Farakh T. Aliyeva*

Clinical and morphological features of endometrial pathologies during the perimenopausal period. 213

*Dmitrii V. Bryunin, Nana S. Mikhaelyan, Alla A. Bakhvalova, Irina D. Khokhlova, Tea A. Dzhibladze,
Irina V. Gadaeva, Yuri V. Chushkov, Evgeniya A. Svidinskaya, Ailar Asambaeva, Anatolii I. Ishchenko*

Experience of reconstructive plastic robot-assisted surgery in patients with isthmocele after cesarean section 221



Gulnaz Kh. Gazizova, Alfiya G. Yashchuk, Anton V. Maslennikov, Liliana A. Dautova, Gyuzel' Yu. Battalova

Morphological features of the endometrium in patients with atrophic chronic endometritis
and impaired hemodynamics 231



Ol'ga P. Vinogradova, Natal'ya A. Andreeva, Ol'ga V. Epifanova, Ol'ga I. Artemova

Long-term effect of antiviral therapy for grade II cervical intraepithelial neoplasia 239

CLINICAL CASE

Anna Yu. Lazareva, Irina B. Fatkullina, Al'fiya G. Yashchuk, Konstantin N. Zolotukhin

Experience of using extracorporeal membrane oxygenation for total abruption
of a normally located placenta in severe preeclampsia. 247



DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-4-193-201>

Особенности состояния системы гемостаза у больных с гиперплазией эндометрия и риск венозных тромбозов (обзор литературы)

Л.А. Озолина, А.А. Аникеева

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

При лечении больных с гиперплазией эндометрия врач может столкнуться не только с кровотечениями, но и с тромботическими осложнениями, особенно на фоне гормонального или хирургического лечения, когда риск данных осложнений значительно возрастает. Тромботические осложнения у гинекологических больных обусловлены также возможностью наличия у них врождённой или приобретённой тромбофилии, нарушением кровотока (стаз крови) и повреждением стенок сосудов, то есть классической триадой Вирхова.

Цель исследования — изучение данных научной литературы последних лет об особенностях состояния свёртывающей системы крови у пациенток с гиперплазией эндометрия.

Обзор литературы отражает результаты исследований отечественных и зарубежных авторов по состоянию свёртывающей системы крови у больных с гиперплазией эндометрия. Рассмотрены особенности сосудисто-тромбоцитарного, плазменного (прокоагулянтного и антикоагулянтного) и фибринолитического звеньев гемостаза у этих больных. Представлены данные литературы о состоянии гемостаза до начала лечения, а также на фоне гормонотерапии и хирургического лечения. Приведены данные некоторых исследований по генетическим особенностям системы гемостаза у пациенток с гиперплазией эндометрия. Анализ данных литературы свидетельствует о необходимости тщательного выбора препаратов и методов лечения данных больных во избежание венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия; аномальное маточное кровотечение; свёртывающая система крови; сосудисто-тромбоцитарное, коагулянтное, антикоагулянтное и фибринолитическое звенья гемостаза; полиморфизм генов гемостаза.

Как цитировать:

Озолина Л.А., Аникеева А.А. Особенности состояния системы гемостаза у больных с гиперплазией эндометрия и риск венозных тромбозов (обзор литературы) // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2022. Т. 9, № 4. С. 193–201. doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-4-193-201

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-4-193-201>

Hemostatic system in patients with endometrial hyperplasia and the risk of venous thrombosis: A literature review

Lyudmila A. Ozolinya, Angelina A. Anikeeva

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

While treating patients with endometrial hyperplasia, the physician may face both bleeding and thrombotic complications, particularly, during hormonal or surgical treatment, which significantly increases the risk of these complications. In addition, thrombotic complications in gynecological patients may result from congenital or acquired thrombophilia, blood flow disorders (blood stasis), and vascular wall damage, that is, the classic Virchow triad.

This study aimed to review the recent scientific literature on the peculiarities of the blood coagulation system in patients with endometrial hyperplasia.

The review reflects the results of studies conducted by Russian and foreign authors on the status of the blood coagulation system in patients with endometrial hyperplasia. The features of vascular, thrombocytic, plasma (procoagulant and anticoagulant), and fibrinolytic elements of hemostasis in these patients are considered. The data from the literature on the state of hemostasis before treatment and following hormone therapy and surgical treatment are presented. Moreover, the data of some studies on the genetic features of the hemostatic system in patients with endometrial hyperplasia are summarized. An analysis of the literature indicates the need for a careful choice of drugs and methods of treatment of these patients to avoid venous thromboembolic complications.

Keywords: endometrial hyperplasia; abnormal uterine bleeding; blood coagulation system; vascular-thrombocytic, coagulant, anticoagulant, and fibrinolytic elements of hemostasis; hemostasis-related gene polymorphism.

To cite this article:

Ozolinya LA, Anikeeva AA. Hemostatic system in patients with endometrial hyperplasia and the risk of venous thrombosis: A literature review. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2022;9(4):193–201. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-4-193-201

Received: 11.07.2022

Accepted: 18.10.2022

Published: 09.12.2022

ВВЕДЕНИЕ

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) — это патологический процесс слизистой оболочки матки, характеризующийся пролиферацией желёз и увеличением железисто-stromального соотношения. Отторжение утолщённого эндометрия сопровождается длительной и/или повышенной кровопотерей, что, в свою очередь, приводит к активации свёртывающей системы крови, необходимой для тромбирования сосудов матки, повреждённых при отслойке эндометрия, что может привести к возникновению тромбозов в других сосудах, включая магистральные вены. Следовательно, при лечении больных с ГЭ врач может столкнуться не только с кровотечениями, но и с тромботическими осложнениями, особенно на фоне гормонального или хирургического лечения, когда риск данных осложнений значительно возрастает [1].

Целью исследования стало изучение данных научной литературы последних лет об особенностях состояния свёртывающей системы крови у пациенток с гиперплазией эндометрия.

Общепризнано, что тромботические осложнения у гинекологических больных обусловлены возможностью наличия у них врождённой или приобретённой тромбофилии, нарушением кровотока (стаз крови) и повреждением стенок сосудов, то есть классической триадой Вирхова. Один из факторов риска возникновения гиперкоагуляции — гиперэстрогения, которая считается одним из патогенетических факторов в развитии ГЭ. Установлено, что высокий уровень эстрогенов в крови способствует повышению количества тромбоцитов, увеличению концентрации факторов свёртывания, снижению уровня естественных антикоагулянтов и другим изменениям, предрасполагающим к повышенному тромбообразованию [2, 3].

ИЗМЕНЕНИЯ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА ПРИ ГИПЕРПАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ

Согласно данным литературы, изменения состояния эндотелия сосудов, числа и активности тромбоцитов оказывают значимое влияние на процессы тромбообразования. О предтромботическом состоянии могут свидетельствовать не только тромбоцитоз, но и тромбоцитопения, так как снижение числа тромбоцитов может возникать вторично, вследствие активного потребления их при тромбообразовании, кроме того, опасность тромбозов появляется при повышении способности тромбоцитов к агрегации [4].

Изменения в сосудисто-тромбоцитарном звене у пациенток с ГЭ могут быть выявлены даже с помощью рутинного метода — клинического анализа крови. Так,

например, в исследовании В. Sakmak и соавт. (2015) изучены результаты клинических анализов крови 110 женщин, которых разделили на три группы: пациентки с ГЭ без атипии ($n=40$), пациентки с атипической ГЭ ($n=15$), и здоровые пациентки без ГЭ, контрольная группа ($n=55$). Статистически значимых различий между этими группами в отношении количества тромбоцитов выявлено не было. Помимо количества тромбоцитов авторы рассматривали PLR (platelet-lymphocyte ratio — соотношение тромбоцитов и лимфоцитов) и выявили, что величина PLR была достоверно выше у пациенток с атипической ГЭ и коррелировала с увеличением риска рака эндометрия, а злокачественные опухоли, как известно, предрасполагают к тромбозам [5]. Аналогичные результаты продемонстрировали исследования А. Karateke и соавт. (2015), С. Yayla Abide и соавт. (2018), в которых, помимо упомянутых выше параметров, рассматривались также MPV (mean platelet volume — средний объём тромбоцитов) и PDW (platelet distribution width — ширина распределения тромбоцитов по объёму): чем больше их значение, тем выше риск злокачественности процесса в эндометрии и, соответственно, риск тромбоэмболических осложнений [6, 7].

Вместе с тем в исследовании Г. Asmaz и соавт. (2014), в котором приняла участие 161 пациентка (63 — с ГЭ без атипии, 38 — с раком эндометрия (РЭ), и 60 — здоровые женщины, контрольная группа), только величина PLR оказалась статистически значимо выше у пациенток с раком эндометрия по сравнению с таковой в контрольной группе, тогда как других статистически значимых различий по клиническому анализу крови между группами с ГЭ и РЭ не обнаружено [8].

Заслуживает внимания исследование Ü.M. Ural и соавт. (2015), в него вошли 472 пациентки, разделённые на три группы: с ГЭ, РЭ и без них (контрольная группа). В этом исследовании не выявлено статистически значимых различий у обследованных пациенток в отношении PLR, но PDW была существенно выше у пациенток с РЭ по сравнению с контрольной группой [9].

В исследовании А.Я. Сенчук и соавт. (2013) изучены результаты клинического анализа крови 250 пациенток с ГЭ, результаты сравнивали с результатами анализов 50 здоровых женщин (контрольная группа). Установлено, что у большинства больных с ГЭ отмечено статистически значимое снижение количества тромбоцитов и повышение их агрегационной способности ($p < 0,05$) [10]. Увеличение агрегационной способности тромбоцитов на фоне ГЭ при появлении дополнительных факторов риска (например, гормонального или хирургического лечения) увеличивает риск тромботических осложнений.

Интерес представляют и результаты исследования I.B. Бирчак (2018), в которое включили 30 женщин с ГЭ и контрольную группу из 30 здоровых женщин. У пациенток с ГЭ выявили ещё и анемию тяжёлой степени, на фоне которой наблюдалась высокая функциональная

активность тромбоцитов: количество адгезивных тромбоцитов в процентном соотношении повышалось в 2,02 раза, а индекс их спонтанной агрегации увеличился в 2,50 раза.

Таким образом, результаты ряда зарубежных и отечественных исследований, выполненных за последнее время, подтверждают изменение числа тромбоцитов и повышение их функциональной активности при ГЭ и особенно при атипической ГЭ и РЭ, увеличивающих риск тромбоцических осложнений. Данные исследования демонстрируют возможность выявления изменений в сосудистотромбоцитарном звене гемостаза при ГЭ и РЭ с помощью легкодоступных методов (клинического анализа крови), что позволяет своевременно начать коррекцию нарушений системы гемостаза наряду с основным лечением, получить хороший эффект от лечения и избежать тромбоцических осложнений.

ИЗМЕНЕНИЯ ПЛАЗМЕННОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОК С ГИПЕРПАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ

О предтромботическом состоянии, по мнению многих исследователей, могут свидетельствовать следующие изменения в плазменном звене: активированное время рекальцификации (ABP) — менее 70 с; активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — менее 25 с; концентрация фибриногена — более 4 г/л [4].

В клиническое исследование Е.В. Феединой (2007) включили 63 женщины репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями (АМК) — основная группа, и 20 здоровых женщин (группа контроля). В зависимости от результатов гистологического исследования эндометрия, уровня гормонов в крови и показателей системы гемостаза пациенток основной группы распределили на три подгруппы: 1-я подгруппа — 24 пациентки со средним возрастом $40,2 \pm 1,7$ года и наличием ГЭ по данным гистологического исследования; 2-я подгруппа — 17 пациенток со средним возрастом $30,9 \pm 2,3$ года и неподтверждённым гистологически диагнозом ГЭ, но имеющим гормональные нарушения по типу недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) с дефицитом прогестерона и гиперэстрогенией; 3-я подгруппа — 22 пациентки без ГЭ или НЛФ, но с выявленными нарушениями в системе гемостаза геморрагической направленности. При оценке состояния свёртывающей системы крови у больных с ГЭ и НЛФ, имеющих абсолютную или относительную гиперэстрогению, выявлено увеличение активности компонентов плазменного звена гемостаза, то есть состояние гиперкоагуляции.

При проведении гормональной терапии гестагенами у этих пациенток наблюдалась нормализация эстрогенного фона и состояния системы гемостаза. В 3-й подгруппе у пациенток с АМК выявлена структурная гипокоагуляция

и сниженная функциональная активность тромбоцитов, поэтому им была проведена комплексная гемостатическая терапия, что способствовало нормализации кровопотери во время менструации в 90,9% наблюдений [11, 12].

В исследовании И.В. Бирчак (2018) у обследованных пациенток с ГЭ и анемией тяжёлой степени выявили не только повышение агрегационной способности тромбоцитов, но и гипокоагуляцию, характеризовавшуюся снижением концентрации фибриногена в 1,95 раза, увеличением времени рекальцификации плазмы крови в 1,62 раза, увеличением протромбинового времени в 1,47 раза и тромбинового времени на 54,14% по сравнению с показателями контрольной группы. Об истощении резервов коагуляционного гемостаза у обследованных больных свидетельствовало уменьшение почти на 30% активности фибринстабилизирующего фактора (фактор XIII), участвующего во внутреннем и внешнем пути свёртывания крови.

ИЗМЕНЕНИЯ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА ПРИ ГИПЕРПАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ

О предтромботическом состоянии может свидетельствовать, в частности, снижение фибринолитической активности плазмы, ФАП (показатель ФАП — более 240 мин) [4].

Так, по данным исследования А.Я. Сенчук и О.Б. Покровенко (2013), у больных с ГЭ в системе фибринолиза обнаружено достоверное увеличение времени плазменного лизиса ($p < 0,05$) и повышение в 3 раза уровня растворимого фибрина ($p < 0,05$) по сравнению с показателями здоровых женщин. Снижение фибринолитической активности плазмы у большинства из обследованных пациенток сопровождалось уменьшением концентрации антитромбина. Авторы считают, что изменения показателей в антикоагулянтном и фибринолитическом звеньях свидетельствуют о максимальном напряжении в работе системы гемостаза при АМК у больных с ГЭ, что обязательно нужно учитывать при выборе метода лечения [10].

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРПАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ НА СОСТОЯНИЕ СВЁРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

Гормональные препараты, которые назначают при уже имеющихся нарушениях баланса прокоагулянтных и антикоагулянтных механизмов, могут выступать в качестве пускового сигнала и приводить к значительному увеличению риска развития тромбозов. Так, на фоне приёма этинилэстрадиола, входящего в состав комбинированных

оральных контрацептивов (КОК), в плазме увеличивается активность прокоагулянтных факторов (I, VII, VIII, X) и при этом снижается активность механизмов защиты от избыточного тромбообразования: снижается уровень ингибитора пути тканевого фактора и активность антикоагулянтной системы (антитромбина и протеина С). В результате подобного дисбаланса в системах природных про- и антикоагулянтов на фоне приёма гормональных контрацептивов повышается риск развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Вместе с тем гестагены также влияют на систему гемостаза, многие авторы выявили связь между повышенной тромбогенностью и поколением гестагенов. После внедрения в клиническую практику препаратов, содержащих гестагены третьего и четвёртого поколения, оказалось, что они способны провоцировать развитие ВТЭО в большей степени, чем левоноргестрел (гестаген второго поколения), так как они оказывают более сильное влияние на процессы коагуляции [13, 14].

В плане влияния различных методов лечения АМК на гемостаз представляет интерес исследование О.В. Грищенко и соавт. (2016), в котором под наблюдением находились 60 пациенток с АМК в возрасте 35–46 лет. Пациенток распределили на три группы в соответствии с терапией: I группа ($n=20$) получала ингибитор фибринолиза (транексамовую кислоту); во II группе ($n=20$) провели гистероскопию и раздельное выскабливание слизистой цервикального канала и матки в сочетании с внутривенным введением 1 г транексамовой кислоты; а в III группе ($n=20$) гемостаз достигали путём назначения комбинированного эстроген-гестагенного препарата (этинилэстрадиол 30 мкг и дезогестрел 150 мкг). В результате применения транексамовой кислоты в I и II клинических группах отмечено более быстрое завершение кровотечения и уменьшение объёма кровопотери по сравнению с показателями пациенток III группы, получавших гормональный гемостаз. Обращает на себя внимание результат применения ингибитора фибринолиза в I и II группах — у пациенток возникала тенденция к увеличению концентрации фибрина, уменьшение показателей протромбинового, тромбинового времени и АЧТВ. Введение транексамовой кислоты у пациенток с АМК позволило добиться значимого гемостатического эффекта, сократило время пребывания в стационаре и суммарную кровопотерю, при этом не потребовалось назначать с целью гемостаза высокие дозы гормональных препаратов, повышающих риск тромбозов [15].

В работе Е.Н. Сницаренко и соавт. (2015) обследованы 62 пациентки в возрасте от 18 до 40 лет, которых распределили в две группы: основную — 30 пациенток с ГЭ без атипии, и контрольную — 32 женщины, не имевшие данной патологии. Для лечения гиперплазии эндометрия 14 пациенткам основной группы вводили левоноргестрел-высвобождающую внутриматочную систему (ЛНГ ВМС), а 16 — принимали КОК.

До гормонального лечения и на его фоне анализировали общий анализ крови и коагулограмму. Количество тромбоцитов у женщин контрольной группы соответствовало физиологической норме. В основной группе до начала гормонального лечения выявлено снижение числа тромбоцитов у 11 (36,7%) пациенток. Повторные исследования, проведённые на фоне гормонального лечения через 3 и 6 мес, показали нормализацию уровня тромбоцитов у всех обследованных. У 11 (36,7%) пациенток основной группы отмечено снижение показателя АЧТВ до начала гормонального лечения, однако через 3 и 6 мес на фоне гормонотерапии показатель АЧТВ у всех обследованных пациенток нормализовался. Исследование продемонстрировало эффективность проводимого лечения ГЭ, а также возможность положительной динамики показателей системы гемостаза на фоне проводимого гормонального лечения [16].

В исследовании других отечественных авторов [17] обследовали пациенток с ГЭ, которым назначали гестаген — дидрогестерон или агонист гонадотропин-рилизинг-гормона — трипторелин. Эти гормональные препараты, согласно медицинской инструкции по их применению, не противопоказаны при риске тромбозов. Через 6 мес от начала лечения авторы констатировали, что ГЭ сохранилась у 4 (7,1%) больных, несмотря на проводимое лечение дидрогестероном, тогда как у всех больных, получавших трипторелин, ГЭ отсутствовала уже через 3 мес от начала лечения. Отрицательных изменений в состоянии системы гемостаза на фоне лечения дидрогестероном или трипторелином не выявлено [17].

Заслуживает внимания углублённое изучение влияния агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона на состояние системы гемостаза и липидный профиль больных с ГЭ и метаболическим синдромом [18]. В исследовании приняли участие 98 пациенток: 50 больных с ГЭ (основная группа) и 48 женщин без гинекологической патологии (группа сравнения). Больных с ГЭ разделили на две подгруппы в зависимости от индекса массы тела (ИМТ): с ИМТ $<25,0$ кг/м² ($n=25$) и ИМТ $>25,0$ кг/м² ($n=25$). На две подгруппы также разделили и пациенток без ГЭ: с ИМТ $<25,0$ кг/м² ($n=24$) и ИМТ $>25,0$ кг/м² ($n=24$). Установлено, что при нормальной массе тела у пациенток с ГЭ до начала гормонотерапии отмечалось угнетение фибринолитической активности на 16,9%, повышение уровней протромбина на 12,1% и гомоцистеина на 19,1%. При избыточной массе тела или ожирении I степени у пациенток с ГЭ до начала гормонотерапии наблюдалось снижение количества тромбоцитов на 18,4%, концентрации фибриногена на 9,3%, укорочение длительности фибринолитической активности почти на 2 мин (сопряжено со снижением уровня фибриногена), а также повышение концентрации антитромбина на 3,6% при одновременном снижении концентрации протеина S на 8,4% и протромбина на 13,7% по сравнению с нормой. И только по уровню протеина С у пациенток с ГЭ не наблюдалось статистически

значимых различий: при нормальной и избыточной массе тела он превышал контрольные значения на 4,9 и 12,8%. Понятно, что при таких изменениях в системе гемостаза пациенткам необходим тщательный подбор лечения, нужны препараты без выраженного тромбогенного действия, но способные эффективно влиять на имеющуюся патологию. Авторами установлено, что у пациенток с ГЭ и нормальной массой тела через 6 мес от начала терапии агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) достоверно уменьшилась концентрация протромбина (на 7,6%; $p < 0,05$), однако при этом отмечались и негативные изменения: достоверно снизились показатели фибринолитической активности плазмы (на 25,3%), уменьшилась концентрация антипротромбина на 4,7% и повысился уровень фактора эндотелиальной дисфункции (гомоцистеина) на 11,2% ($p < 0,05$) по сравнению с показателями контрольной группы. Следовательно, назначение аГнРГ при лечении пациенток с ГЭ, у которых ИМТ находится в пределах нормальных значений, должно быть обоснованным и требует динамического контроля за системой гемостаза. На фоне применения аГнРГ для лечения пациенток с ГЭ и избыточной массой тела отмечалось достоверное снижение уровня естественного антикоагулянта — протеина С на 3,5% и повышение концентрации гомотеистеина на 22,1% уже через 3 мес от начала терапии, но при следующем лабораторном исследовании (через 6 мес от начала терапии) отмечена положительная динамика: концентрация гомотеистеина снизилась и при этом увеличилась концентрация основного естественного антикоагулянта — антипротромбина, что по-видимому связано с развитием компенсаторных изменений в системе гемостаза. Снижение уровня гомотеистеина обусловлено также добавлением к основной терапии витаминов (фолиевой кислоты, витаминов В₆ и В₁₂) [18].

Помимо гормональной терапии ГЭ в современном здравоохранении возможно и хирургическое лечение данной патологии. Так, в клиническом исследовании А.Я. Сенчук и соавт. (2013) у больных с ГЭ выявлены изменения системы гемостаза, свидетельствующие о предтромботическом состоянии, поэтому от гормонотерапии решили воздержаться. Всем больным проводили криоабляцию эндометрия, чтобы избежать отрицательного влияния длительной гормонотерапии на свёртывающую систему крови. При повторном исследовании гемостаза через 1 мес после проведённого лечения отмечена положительная динамика: нормализовалось количество тромбоцитов и их агрегационная способность, отмечена тенденция к нормализации состояния фибринолитического звена. Это свидетельствует об отсутствии отрицательного влияния криоабляции эндометрия на систему гемостаза. Через 1 год после лечения провели повторное обследование, при котором все 250 пациенток чувствовали себя удовлетворительно, а клинико-лабораторное и ультразвуковое обследования негативных изменений не выявили [10].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ

В последние годы всё больше работ посвящено генетическим факторам, приводящим к нарушениям в системе свёртывания крови, способствующим возникновению тромбоза сосудов. Открытие этих факторов помогает понять сущность ранее необъяснимых случаев тромботических осложнений.

Так, в исследования отечественных авторов [17, 18] вошли пациентки с подтверждённым диагнозом ГЭ (с нарушениями жирового обмена и без нарушений жирового обмена); пациентки с венозными тромбозами в анамнезе и здоровые женщины (контрольная группа). Всем пациенткам провели генотипирование с целью выявления мутаций в генах фактора V (мутация FV Leiden), фактора II (G20210A, протромбин), а также полиморфизма генов: фермента метилентетрагидрофолатредуктаза (C677T; 5,10-MTHFR), ингибитора активатора плазминогена-1 (SERPINE1: 4G/5G), тромбоспондина-4 (THBS4: G1186C), фактора VII (G10976A), гликопротеинов Ia и IIIa (GpIa: ITGA2, C807T, ITGB3, T1565C, аллоантиген PIA2), ангиотензинконвертирующего фермента (ACE — I/D) и эпоксидредуктазы витамина K (VKORC1 — 1639G>A). Авторы пришли к выводу, что частота встречаемости мутаций и полиморфизмов, предрасполагающих к тромбофилии у больных с гиперплазией эндометрия, мало отличается от таковой в общей популяции, но проведение генотипирования может помочь выявить группу риска по развитию венозных тромбозов, установить причину тромбофилии, подобрать для гормонального лечения таких больных препараты с минимальным воздействием на свёртывающую систему крови, обосновать необходимость контроля состояния системы гемостаза в процессе лечения [17, 18].

В исследовании П.Е. Серёгиной и соавт. (2009) определяли PLA генотип гена гликопротеина IIIa у 86 пациенток перименопаузального и постменопаузального периода с ГЭ. Статистически значимое увеличение частоты встречаемости генотипа PLA1/A2 по сравнению с частотой в популяции обнаружено в группе пациенток с ГЭ без атипии ($p < 0,001$), у пациенток с рецидивом ГЭ без атипии ($p < 0,001$), у пациенток с железисто-фиброзными полипами эндометрия ($p < 0,05$) и у пациенток с рецидивирующими железистыми полипами эндометрия ($p < 0,05$) [18]. Гликопротеин IIb/IIIa (aIIbβ3-интегрин), также известный как интегрин β-3 или антиген CD61, является центральным рецептором агрегации тромбоцитов, поэтому следует рассматривать такой генотип как один из факторов риска развития тромботических осложнений при ГЭ [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ проведённых за последние годы исследований особенностей свёртывающей системы

крови у больных с ГЭ показывает, что развитие данного заболевания часто ассоциируется с изменениями в системе гемостаза. Вместе с тем необходимы дальнейшие исследования для детального изучения состояния свёртывающей системы крови у этих больных. Перед назначением консервативного или хирургического лечения больным с ГЭ целесообразно проводить тщательный сбор анамнеза для выявления факторов риска повышенного тромбообразования, лабораторное исследование системы гемостаза, а также ультразвуковое исследование сосудов для обнаружения сосудистых мальформаций и/или бессимптомных тромбозов. В современных условиях у пациенток группы высокого риска по возникновению тромбозов возможно проведение генетических исследований для выявления врождённой тромбофилии, а также исследований для исключения значимых причин приобретённой тромбофилии. При назначении гормональной терапии следует выбирать препараты с минимальным влиянием на состояние свёртывающей системы крови, не повышающие тромбогенный потенциал. Пациенткам с ГЭ и метаболическим синдромом, получающим гормонотерапию, целесообразно повторять гемостазиограмму в динамике, проводить неспецифические меры профилактики (избегать дегидратации, гиподинамии, применять эластическую компрессию ног при наличии варикозной болезни и/или длительных статических нагрузок). При хирургическом лечении и наличии умеренного или высокого риска ВТЭО профилактика должна включать антикоагулянты до полной активизации пациенток, а при наличии венозного тромбоза в анамнезе или онкологической патологии

рекомендуется продолжать назначение антикоагулянтов до 4 недель и более. Кроме того, пациенткам с метаболическим синдромом целесообразно назначать фолиевую кислоту, витамины В₆ и В₁₂ для снижения уровня гомоцистеина в плазме крови и профилактики эндотелиальной дисфункции. Такой подход к обследованию и лечению способствует улучшению результатов лечения больных с ГЭ и снижению риска возможных тромботических осложнений.

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 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cree I.A., White V.A., Indave B.I., Lokuhetty D. Revising the WHO classification: female genital tract tumours // *Histopathology*. 2020. Vol. 76, N 1. P. 151–156. doi: 10.1111/his.13977
2. Саламова К.К., Сапрыкина Л.В., Рамазанова А.М., Мильдзинова З.Т., Столярова Е.В. Клинические особенности пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия // *Русский медицинский журнал. Мать и дитя*. 2021. № 2. С. 124–129. doi: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-124-129
3. Озолина Л.А., Лапина И.А. Рациональные подходы к профилактике сосудистых осложнений у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия // *Гинекология*. 2014. Т. 16, № 3. С. 53–57.
4. Озолина Л.А., Керчелаева С.Б., Лапина И.А., Макаров О.В. Венозные тромбоэмболические осложнения в акушерстве и гинекологии. 2-е издание, испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 288 с. doi: 10.33029/9704-5651-4-VTO-2020-1-288
5. Cakmak B., Gulucu S., Aliyev N., et al. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in endometrial hyperplasia // *Obstet Gynecol Sci*. 2015. Vol. 58, N 2. P. 157–161. doi: 10.5468/ogs.2015.58.2.157
6. Karateke A., Kaplanoglu M., Baloglu A. Relations of Platelet Indices with Endometrial Hyperplasia and Endometrial Cancer // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015. Vol. 16, N 12. P. 4905–4908. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.12.4905
7. Yayla Abide C., Bostanci Ergen E., Cogendez E., et al. Evaluation of complete blood count parameters to predict endometrial cancer // *J Clin Lab Anal*. 2018. Vol. 32, N 6. P. e22438. doi: 10.1002/jcla.22438
8. Acmaz G., Aksoy H., Unal D., et al. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios associated with endometrial precancerous and cancerous lesions in patients with abnormal uterine bleeding? // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014. Vol. 15, N 4. P. 1689–1692. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.4.1689
9. Ural Ü.M., Şehitoğlu İ., Tekin Y.B., Şahin F.K. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in patients with endometrial hyperplasia and endometrial cancer // *J Obstet Gynaecol Res*. 2015. Vol. 41, N 3. P. 445–448. doi: 10.1111/jog.12536
10. Сенчук А.Я., Покровенко О.Б. Современные подходы к выбору метода лечения гиперпластических заболеваний эндометрия // *Охрана материнства и детства*. 2013. № 1(21). С. 64–67.
11. Саидова Р.А., Федина Е.В. Исследование состояния системы гемостаза у женщин с подозрением на гиперпластические процессы эндометрия в репродуктивном периоде // *Вестник новых медицинских технологий*. 2006. Т. 13, № 3. С. 55.

12. Федина Е.В. Исследование системы гемостаза для решения проблемы выбора тактики ведения больных с гиперпластическими процессами эндометрия в репродуктивном периоде // Сибирский онкологический журнал. 2007. № S1 (приложение). С. 94–96.
13. Плавинский С.Л., Баранова А.Н., Озолина Л.А. Неблагоприятные исходы применения гормональных препаратов. Анализ фармакоэпидемиологических исследований и баз спонтанных отчетов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019. Т. 18, № 6. С. 92–99. doi: 10.20953/1726-1678-2019-6-92-99
14. Габелова К.А., Шабанова Н.А., Беженарь В.Ф., Звартау Э.Э., Акишина Ю.А. Риски венозных тромбоэмболических осложнений при использовании комбинированных оральных контрацептивов // Акушерство, гинекология и репродукция. 2021. Т. 15, № 6. С. 777–787.
15. Грищенко О.В., Бобрицкая В.В. Эффективный гемостаз в гинекологической практике // Здоровье женщины HW. 2016. Т. 10, № 116. С. 94–97. doi: 10.15574/HW.2016.116.94
16. Сницаренко Е.Н., Яковец С.М., Андрианова Н.Л. Изменение гемостаза на фоне гормонального лечения гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте // Материалы Международной научно-практической конференции «Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике». Апрель 24, 2015; Гомель. С. 157–158. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23824788&ysclid=l97ibdmny300734458>. Дата обращения: 13.10.2022.

17. Озолина Л.А., Патрушев Л.И., Луценко Н.Н., Патрушева Н.Л. Гиперплазия эндометрия: возможности лечения, профилактика осложнений, особенности генотипа // Terra Medica. 2013. № 3(73). С. 50–51.
18. Лапина И.А., Доброхотова Ю.Э., Озолина Л.А., Чирвон Т.Г., Таранов В.В. Комплексный подход к ведению пациенток с гиперплазией эндометрия и метаболическим синдромом // Гинекология. 2021. Т. 23, № 1. С. 55–61. doi: 10.26442/20795696.2021.1.200642
19. Серегина П.Е., Тотчиев Г.Ф., Панова Е.А. Прогностическая значимость аллелей PLA1/A2 гена гликопротеида GPIIb при гиперпластических процессах эндометрия // Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2009. № 5. С. 154–160.

REFERENCES

1. Cree IA, White VA, Indave BI, Lokuhetty D. Revising the WHO classification: female genital tract tumours. *Histopathology*. 2020;76(1):151–156. doi: 10.1111/his.13977
2. Salamova KK, Saprykina LV, Ramazanov AM, et al. Clinical characteristics of women with endometrial hyperplasia. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(2):124–129. (In Russ). doi: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-124-129
3. Ozolinja LA, Lapina IA. Rational approaches to the prevention of vascular complications in patients with endometrial hyperplasia. *Gynecology*. 2014;16(3):53–56 (In Russ).
4. Ozolinja LA, Kerchelaeva SB, Lapina IA, Makarov OV. Venous thromboembolic complications in obstetrics and gynecology. 2nd ed., revis. and expand. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 288 p. (In Russ). doi: 10.33029/9704-5651-4-VTO-2020-1-288 5.
5. Cakmak B, Gulucu S, Aliyev N, et al. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol Sci*. 2015;58(2):157–161. doi: 10.5468/ogs.2015.58.2.157
6. Karateke A, Kaplanoglu M, Baloglu A. Relations of Platelet Indices with Endometrial Hyperplasia and Endometrial Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(12):4905–4908. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.12.4905
7. Yayla Abide C, Bostanci Ergen E, Cogendez E, et al. Evaluation of complete blood count parameters to predict endometrial cancer. *J Clin Lab Anal*. 2018;32(6):e22438. doi: 10.1002/jcla.22438
8. Acmaz G, Aksoy H, Unal D, et al. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios associated with endometrial precancerous and cancerous lesions in patients with abnormal uterine bleeding? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(4):1689–1692. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.4.1689
9. Ural ÜM, Şehitoğlu İ, Tekin YB, Şahin FK. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in patients with endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(3):445–448. doi: 10.1111/jog.12536
10. Senchuk A, Pokrovenko O. Modern approaches to the choice of treatment of hyperplastic diseases of endo- and myometrium. *Okhrana materinstva i detstva*. 2013;(1):64–67. (In Russ).
11. Saidova RA, Fedina EV. Investigation of the hemostasis system in women of reproductive age with provisional diagnosis — endometrial hyperplasia. *Journal of New Medical Technologies, eEdition*. 2006;13(3):55. (In Russ).
12. Fedina EV. Investigation of the hemostasis system for solving the problem of choosing tactics for managing patients with endometrial hyperplastic processes in the reproductive period. *Siberian Journal of Oncology*. 2007;(S1 suppl.):94–96. (In Russ).
13. Plavinskiy SL, Baranova AN, Ozolinja LA. Adverse outcomes of using hormonal drugs. An analysis of pharmacoepidemiological research works and spontaneous reporting databases. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019;18(6):92–99. (In Russ). doi: 10.20953/1726-1678-2019-6-92-99
14. Gabelova KA, Shabanova NA, Bezhenar VF, Zvartau EE, Akishina YuA. Risks of venous thromboembolic complications in related to combined oral contraceptives. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(6):777–787. (In Russ). doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.207
15. Grishenko OV, Bobritskaya VV. The efficacy of hemostasis in gynecological practice. *Health of Woman*. 2016.10(116):94–97 (In Russ.). doi: 10.15574/HW.2016.116.94
16. Snitsarenko EN, Yakovets SM, Andrianova NL. Changes in hemostasis against the background of hormonal treatment of endometrial hyperplasia in reproductive age. Proceedings of the International Scientific and Practical Conference «Sovremennye problemy radiatsionnoi meditsiny: ot nauki k praktike»; 2015 April 24; Gomel. P. 157–158. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23824788&ysclid=l97ibdmny300734458> (In Russ).
17. Ozolinja LA, Patrushev LI, Lutsenko NN, Patrusheva NL. Endometrial hyperplasia: treatment options, prevention of complications, genotype features. *Terra Medica*. 2013;(3):50–51. (In Russ).
18. Lapina IA, Dobrokhotova YuE, Ozolinja LA, Chirvon TG, Taranov VV. An integrated approach to the management of patients with endometrial hyperplasia and metabolic syndrome. *Gynecology*. 2021;23(1):55–61. (In Russ). doi: 10.26442/20795696.2021.1.200642

19. Seregina PE, Totchiev GF, Panova EA. Prognostic significance of PLA polymorphysm of glicoprotein IIIA gene (GPIIIA) in endo-

metrial hyperplasia. *RUDN Journal of Medicine*. 2009;(5):154–160. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

* **Озолия Людмила Анатольевна**, д-р мед. наук, профессор;
адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2353-123X>;
eLibrary SPIN: 9407-9014;
e-mail: ozolinya@yandex.ru

Аникеева Ангелина Алексеевна, студентка;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5754-7563>;
e-mail: angel-1609@mail.ru

AUTHORS INFO

* **Lyudmila A. Ozolinya**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 117198, Moscow, Ostrovityanova str., 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2353-123X>;
eLibrary SPIN: 9407-9014;
e-mail: ozolinya@yandex.ru

Angelina A. Anikeeva, student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5754-7563>;
e-mail: angel-1609@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-4-203-211>

Диагностическая значимость комбинации аутоантител при задержке роста плода с ранней и поздней манифестацией

Д.И. Якубова, И.В. Игнатко, А.Д. Меграбян, Т.М. Силаева, И.М. Богомазова

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

АННОТАЦИЯ

Введение. Задержка роста плода (ЗРП) — одна из актуальных проблем в современном акушерстве и перинатологии, связанная с большим числом неблагоприятных перинатальных исходов.

Цель исследования — оценить диагностическую значимость комбинации аутоантител в возникновении задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией.

Материалы и методы. В исследование включили 117 беременных: в 1-ю группу вошли 90 женщин с ЗРП, во 2-ю группу — 27 женщин с физиологическим течением беременности (контроль). Беременных с ЗРП в зависимости от срока манифестации разделили на две подгруппы: ЗРП с ранней манифестацией — 45 пациенток, ЗРП с поздней манифестацией — 45 пациенток. При поступлении в стационар у всех пациенток исследуемых групп производили забор крови с целью определения аутоиммунных аутоантител при помощи панели ЭЛИ-П-Тест.

Результаты. При сравнении аномального спектра аутоантител (АТ) при ЗРП с ранней и поздней манифестацией следует отметить, что концентрации АТ к антигену ХГЧ (хорионический гонадотропин человека), АТ к TrM (АТ-маркеры изменений в сосудах и системе гемостаза), АТ к белку S100, АТ к ANCA (антитела к цитоплазме нейтрофилов), АТ к KiMS (АТ к цитоплазматическому антигену клеток клубочков почек) изолированно повышались при ранней манифестации ЗРП. При поздней манифестации ЗРП установлено статистически значимое изолированное повышение уровня АТ к DNA (ДНК) и АТ к инсулину.

Заключение. В результате исследования выявлена диагностическая значимость аутоантител в их комбинации: при ранней манифестации задержки роста плода — комбинация повышения уровня АТ к ХГЧ, плюс АТ к белку S100, плюс АТ к ANCA, плюс АТ к KiMS. При поздней манифестации ЗРП показала диагностическую значимость комбинация повышенных значений АТ к DNA, плюс АТ к коллагену, плюс АТ к белку S100.

Ключевые слова: задержка роста плода с ранней манифестацией; задержка роста плода с поздней манифестацией; аутоиммунные аутоантитела; ЭЛИ-П-Тест.

Как цитировать:

Якубова Д.И., Игнатко И.В., Меграбян А.Д., Силаева Т.М., Богомазова И.М. Диагностическая значимость комбинации аутоантител при задержке роста плода с ранней и поздней манифестацией // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2022. Т. 9, № 4. С. 203–211. doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-4-203-211

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-4-203-211>

Diagnostic significance of autoantibody combination in fetal growth restriction with early and late manifestation

Diana I. Yakubova, Irina V. Ignatko, Aren D. Megrabyan, Tat'yana M. Silaeva, Irina M. Bogomazova

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

ABSTRACT

BACKGROUND: Fetal growth restriction (FGR) is one of the current problems in modern obstetrics and perinatology, which is associated with a large number of adverse perinatal outcomes.

AIM: This study aimed to assess the diagnostic significance of the combination of autoantibodies (AAB) in the early and late FGR manifestation.

MATERIALS AND METHODS: The study involved 117 pregnant women, classified into Group 1 (90 women with FGR) and Group 2 (27 women with a physiological course of pregnancy). Pregnant women with FGR were divided into two subgroups depending on the time of manifestation, i.e. FGR subgroups with early and late manifestation (45 patients each), respectively. Upon hospital admission, all patients of the study groups had blood sampling to determine autoimmune AABs using the ELI-P-test.

RESULTS: An isolated increase in AABs to human chorionic gonadotropin (hCG) antigen, TrM (AAB markers of changes in vascular and hemostasis system), S100 protein, antineutrophil cytoplasm antibodies (ANCA), and KiMS (AABs to the cytoplasmic antigen of glomerular kidney cells) were observed in the early FGR manifestation when comparing the abnormal AAB spectrum in the early and late FGR manifestation, while a statistically significant isolated increase in the level of AABs to DNA and insulin was found in the late FGR manifestation.

CONCLUSIONS: The study revealed the diagnostic significance of AAB combinations, as well as the combinations of increased AAB levels to hCG, S100, ANCA, and KiMS and an increase in AABs to DNA, collagen, and S100 protein in the early and late FGR manifestation, respectively.

Keywords: fetal growth restriction with early manifestation; fetal growth restriction with late manifestation; autoimmune autoantibodies; ELI-P-test.

To cite this article:

Yakubova DI, Ignatko IV, Megrabyan AD, Silaeva TM, Bogomazova IM. Diagnostic significance of autoantibody combination in fetal growth restriction with early and late manifestation. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2022;9(4):203–211. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-4-203-211

Received: 30.07.2022

Accepted: 02.11.2022

Published: 09.12.2022

ВВЕДЕНИЕ

Задержка роста плода (ЗРП) — распространённое плацентоассоциированное осложнение беременности, повышающее риск досрочного родоразрешения и преждевременных родов, анте- и интранатальной гибели плода и новорождённого и других неблагоприятных исходов [1]. ЗРП в настоящее время характеризуется нарушением фетоплацентарного кровотока, массой плода менее 5-го перцентиля, зачастую маловодием и признаками гипоксии по данным кардиотокографии (КТГ).

Осложнения беременности, обусловленные плацентарной дисфункцией, отрицательно сказываются как на росте и функциональном статусе плода, так и на дальнейшем развитии индивидуума на протяжении всей постнатальной жизни, что позволило сформулировать понятие «неблагоприятного пренатального программирования». Таким образом, прогнозирование и ранняя диагностика ЗРП, предполагающие и оптимизацию акушерской тактики, играют важную роль в улучшении отдалённых педиатрических и терапевтических исходов.

Популяционное исследование ($n=480\,448$), проведённое во Франции в 2017 г., продемонстрировало, что расходы на дородовое и послеродовое медицинское обслуживание матери и новорождённого с ЗРП были гораздо выше, чем при рождении ребёнка, соответствующего гестационному возрасту. Подсчитано, что расходы на материнскую и неонатальную стационарную помощь, связанные с ЗРП, составляют 23% от общих расходов на охрану материнства во Франции [2].

Этиология задержки роста плода остаётся неясной. Однако считается, что ЗРП вызвана взаимодействием факторов окружающей среды и генетических факторов эмбрионального, плацентарного или материнского происхождения [3]. Понимание этиопатогенеза ЗРП важно для своевременной диагностики этого состояния и оптимизации акушерской тактики. Задержка роста плода обычно возникает из-за нарушений становления и развития плацентарного комплекса. Нарушение второй волны инвазии трофобласта и ремоделирования сосудов приводит к формированию клинического понятия «ишемической болезни плаценты», которая лежит в основе таких акушерских синдромов, как преэклампсия (ПЭ), отслойка плаценты, ЗРП [4]. Чем более выражены нарушение ремоделирования спиральных артерий, повреждение ворсин хориона и снижение кислородного обеспечения межворсинчатого пространства, тем раньше манифестирует ЗРП, достигая критического состояния плода, и тем выше риск развития неблагоприятных перинатальных исходов и отдалённых последствий.

Различают два фенотипа задержки роста плода: ЗРП с ранней манифестацией — до 32 недель беременности, и ЗРП с поздней манифестацией — после 32 недель беременности. В клинической практике с целью различения раннего и позднего фенотипа ЗРП применяют

критерии, предложенные международным консенсусом Delphi [6].

В настоящее время, несмотря на большое многообразие исследований, посвящённых поиску информативных диагностических и прогностических маркеров, ЗРП считается сложной акушерской и перинатальной проблемой.

Составной частью иммунной системы здоровых людей являются естественные аутоантитела (АТ). Сейчас учёные продолжают изучение частоты отклонений уровня АТ в сыворотке крови беременных с целью прогнозирования различных соматических заболеваний, нарушений репродукции и осложнений беременности [6].

Цель исследования — оценить диагностическую значимость изолированных и комбинированных изменений уровня аутоантител в прогнозировании и диагностике ЗРП с ранней и поздней манифестацией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основную группу исследования составили беременные с ЗРП ($n=90$), госпитализированные в Родильный дом Городской клинической больницы им. С.С. Юдина, контрольную группу — женщины с нормально протекающей беременностью ($n=27$), наблюдавшиеся в консультативно-диагностическом отделении того же родильного дома. Сроки проведения исследования — с сентября 2020 по сентябрь 2021 года. Исследование одобрено Локальным комитетом по этике Первого МГМУ им. И.М. Сеченова 19.02.2020 г., выписка из протокола № 03-20. Все беременные подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. В исследуемые группы включили пациенток старше 18 лет, на сроке гестации от 28 недель. В исследование не включали пациенток младше 18 лет и с многоплодной беременностью. Критерии исключения во всех группах: сахарный диабет (гестационный, I и II типа), приём иммунодепрессантов, антифосфолипидный синдром, острый инфекционный процесс.

Диагноз «задержка роста плода» ставили на основании клинических рекомендаций [5], и далее в стационаре у беременных исследуемой группы проводили забор венозной крови с целью определения уровня АТ в сыворотке. Беременным из контрольной группы выполняли стандартную процедуру забора крови для клинического исследования в сроки 28–38 нед.

Определение аутоиммунных АТ проводили с помощью твёрдофазного иммуноферментного анализа с использованием панели ЭЛИ-П-Тест, которая включает 12 иммунореактивов к аутоантителам: АТ-маркеры анти-ХГЧ-синдрома (АТ к ХГЧ, хорионическому гонадотропину человека), АТ-маркеры инфекционно-воспалительных, рубцово-спаечных и аутоиммунных процессов (АТ к DNA, АТ к β_2 -GP, АТ к коллагену, АТ к Fc-IgC), АТ-маркеры изменений в островках Лангерганса (АТ к инсулину), АТ-маркеры изменений в ткани щитовидной железы (АТ

к тиреоглобулину), АТ-маркеры изменений в центральной и/или периферической нервной системе (АТ к S100), АТ-маркеры изменений в органах малого таза (АТ к Spr), АТ-маркеры изменений в сосудах и системе гемостаза (АТ-TrM, АТ-ANCA), АТ-маркеры изменений в ткани почек (АТ-KiMS).

Статистические методы

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 2.8.5 (разработчик — ООО «Стат-тех», Россия). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 — Q3). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение трёх и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Сравнение процентных долей при анализе четырёх-польных таблиц сопряжённости выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

Построение прогностической модели вероятности определённого исхода выполняли при помощи метода логистической регрессии. Мерой определённости, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определённого исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наименьшему значению индекса Юдена.

Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследованных беременных основной группы в зависимости от срока манифестации ЗРП разделили на две подгруппы в соответствии с критериями консенсуса Delphi [6], в 1-ю подгруппу (1А) включили 45 пациенток с ЗРП с ранней манифестацией, во 2-ю подгруппу (1В) — 45 пациенток с ЗРП с поздней манифестацией. Возраст

беременных подгруппы с ранней манифестацией ЗРП составил 34 [29; 37] года, беременных подгруппы с поздней манифестацией ЗРП — 33 [25; 35] года. Возраст беременных 2-й, контрольной группы, находился в интервале от 22 до 28 лет и в среднем составил 23 года. При оценке возраста в зависимости от групп выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$).

У 26 (59,1%) первобеременных из 45 пациенток (подгруппа 1А) зафиксирована ранняя манифестация ЗРП, у 22 (48,9%) первобеременных из 45 пациенток подгруппы 1В — поздняя манифестация ЗРП, у 8 (29,6%) первобеременных из 27 пациенток 2-й группы (контроль) — нормальная беременность. Статистических различий по паритету не выявлено ($p=0,054$).

Настоящая беременность наступила самопроизвольно у всех пациенток с ранней манифестацией ЗРП и у 42/45 (93,3%) пациенток с поздней манифестацией ЗРП, у 3/45 (6,7%) из данной подгруппы — в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). У всех пациенток с нормальной гестацией беременность наступила самопроизвольно.

У 27/45 (61,4%) беременных с ранней манифестацией ЗРП и только у 14/45 (31,1%) беременных с поздней манифестацией ЗРП по данным 1-го пренатального скрининга выявлен высокий риск ЗРП ($p=0,004$). У 21 из 45 (47,7%) беременных с ранней манифестацией ЗРП и у 14/45 (31,1%) беременных с поздней манифестацией ЗРП обнаружен высокий риск преэклампсии (ПЭ) по данным 1-го пренатального скрининга. Однако пациентки основной группы с высоким риском ЗРП и ПЭ по данным 1-го пренатального скрининга не принимали ацетилсалициловую кислоту в профилактических целях. У 5 из 27 (26,3%) беременных из контрольной группы имелся высокий риск ЗРП и ПЭ по данным скрининга 1-го триместра, проведённого при помощи программы Astraia. Следует отметить, что все пациентки с высоким риском ЗРП и ПЭ из контрольной группы принимали ацетилсалициловую кислоту (150 мг перорально) [5, 7].

Осложнения настоящей беременности и соматические заболевания у обследованных пациенток представлены в таблице 1. Согласно данным табл. 1, при оценке особенностей течения беременности между группами выявлены статистически значимые различия.

Преэклампсия умеренно выраженная и хроническая артериальная гипертензия статистически значимо чаще встречались в подгруппе с ранней манифестацией ЗРП, чем в подгруппе с поздней манифестацией и в контрольной, результаты исследования [8] подтверждают данный вывод.

ОРВИ во время беременности встречалась в подгруппах 1А и 1В с одинаковой частотой, но статистически значимо чаще в основной группе, чем в контрольной ($p=0,004$).

Угроза прерывания беременности с образованием ретрохориальной гематомы в I триместре у пациенток в подгруппе с ранней манифестацией ЗРП встречалась статистически значимо чаще — 8/45 (17,8%). В исследовании,

Таблица 1. Особенности течения настоящей беременности и соматические заболевания у обследованных пациенток, абс. (%)**Table 1.** Features of the course of the present pregnancy and somatic diseases in the examined patients, abs. (%)

Показатель	Подгруппа 1А (ЗРП с ранней манифестацией, n=45)	Подгруппа 1В (ЗРП с поздней манифестацией, n=45)	2-я, контрольная группа (n=27)	p
<i>Соматический анамнез</i>				
Хроническая артериальная гипертензия	18 (40,0)	8 (17,8)	1 (3,7)	$p_{1A-1B-2}=0,001^*$ $p_{1A-1B}=0,04^*$ $p_{1A-2}=0,02^*$
Пролапс митрального клапана I ст.	4 (8,9)	4 (8,9)	1 (3,7)	$p_{1A-1B-2}=0,395$
Хронический пиелонефрит	9 (20,0)	5 (11,1)	—	$p_{1A-1B-2}=0,040^*$ $p_{1A-2}=0,039^*$
Миопия разной степени	31 (70,5)	33 (73,3)	4 (14,8)	$p_{1A-1B-2}<0,001^*$ $p_{1A-2}<0,001^*$ $p_{1B-2}<0,001^*$
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	9 (20)	13 (28,9)	1 (3,7)	$p_{1A-1B-2}=0,034^*$ $p_{1B-2}=0,027^*$
<i>Осложнения беременности</i>				
Презеклампсия умеренно выраженная	23 (51,1)	14 (31,1)	2 (7,4)	$p_{1A-1B-2}<0,001^*$ $p_{1A-2}<0,001^*$ $p_{1B-2}=0,038^*$
ОРВИ с повышением температуры	18 (40,9)	19 (42,2)	2 (7,4)	$p_{1A-1B-2}=0,004^*$ $p_{1A-2}=0,005^*$ $p_{1B-2}=0,005^*$
Хронический цистит, обострение	9 (20,5)	6 (13,3)	2 (7,4)	$p_{1A-1B-2}=0,304$
Анемия беременных	24 (54,5)	27 (60,0)	3 (15,8)	$p_{1A-1B-2}=0,004^*$ $p_{1A-2}=0,009^*$ $p_{1B-2}=0,004^*$
Угроза прерывания с образованием ретрохориальной гематомы в I триместре	8 (17,8)	1 (2,2)	—	$p_{1A-1B-2}=0,005^*$ $p_{1A-1B}=0,042^*$ $p_{1A-2}=0,042^*$
Преждевременная отслойка плаценты	—	2 (4,4)	—	$p_{1A-1B-2}=0,196$

* Различия статистически значимы ($p < 0,05$); $p_{1A-1B-2}$ — сравнение трёх групп: 1А, 1В и 2-й группы (контроль); p_{1A-1B} — сравнение подгрупп 1А и 1В; p_{1A-2} — сравнение подгруппы 1А и контрольной группы; p_{1B-2} — сравнение подгруппы 1В и контрольной группы.

* The differences are statistically significant ($p < 0,05$); $p_{1A-1B-2}$ — comparison of three groups: 1A, 1B and the 2nd group (control); p_{1A-1B} — comparison of subgroups 1A and 1B; p_{1A-2} — comparison of subgroup 1A and control group 2; p_{1B-2} — comparison of subgroup 1B and control group 2.

проведённом в 2016 году [9], выявлена корреляционная связь между наличием повышенной концентрации ауто-антител к ХГЧ и образованием ретрохориальных гематом в I триместре беременности.

Анемия беременных статистически значимо чаще диагностирована в основной группе, при сравнении частоты в подгруппах с ранней и поздней манифестацией ЗРП статистически значимых различий не выявлено. Как известно, у беременных с анемией отмечается высокий риск акушерских осложнений: преждевременные роды, ЗРП и материнские послеродовые инфекции, что свидетельствует о необходимости уделять внимание диагностике и лечению анемии для их профилактики [10]. При оценке

миопии разной степени и варикозной болезни вен нижних конечностей выявлены статистически значимые различия, частота их встречаемости в основной группе значимо выше, чем в группе с нормальной беременностью, что может свидетельствовать о дисплазии соединительной ткани.

Исходя из аномального содержания аутоиммунных АТ у беременных основной и контрольной групп в сыворотке крови, получены статистически значимые различия: АТ к антигену ХГЧ ($p < 0,001$), АТ к DNA ($p < 0,001$), АТ к β_2 -GP ($p = 0,035$), АТ к коллагену ($p < 0,001$), АТ к Fc-IgG ($p = 0,001$), АТ к инсулину ($p < 0,001$), АТ к S100 ($p < 0,001$), АТ к Spr ($p < 0,001$), АТ к TrM ($p < 0,001$), АТ к ANCA ($p < 0,001$), АТ к KiMS ($p < 0,001$) (рис. 1).

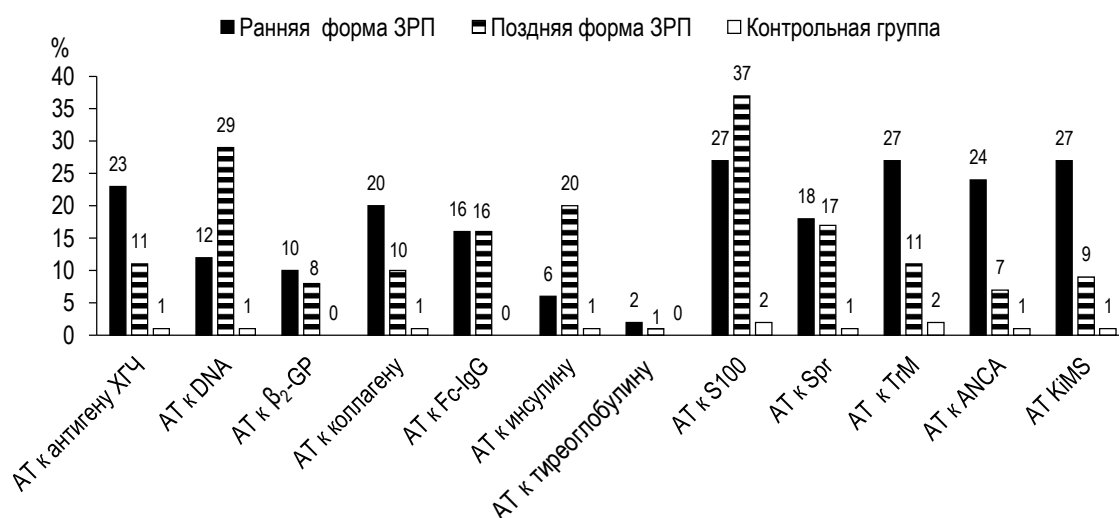


Рис. 1. Частота выявления отклонений уровня аутоантител в зависимости от групп исследуемых и форм задержки роста плода, %.
Fig. 1. The frequency of detection of deviations in the level of autoantibodies depending on the groups of subjects and forms of fetal growth retardation, %.

Однако при сравнении частоты выявления отклонений уровня аутоантител при ЗРП с ранней и поздней манифестацией следует отметить, что изолированное повышение АТ к антигену ХГЧ, АТ к TrM, АТ к ANCA, АТ к KiMS отмечается при ранней манифестации ЗРП.

При поздней манифестации ЗРП статистически значимо выше изолированное повышение уровня АТ к DNA, АТ к инсулину. Аномальное содержание АТ к белку S100 встречается с одинаковой частотой как при ранней, так и при поздней манифестации ЗРП.

С целью изучения вероятности возникновения ЗРП с ранней и поздней манифестацией в зависимости от уровня аутоиммунных АТ, определяемых методом ЭЛИ-П-Тест, мы провели бинарную логистическую регрессию.

Авторы разработали прогностическую модель для определения вероятности возникновения ЗРП

с ранней манифестацией в зависимости от уровня АТ к ХГЧ, к белку S100, к ANCA и к KiMS методом бинарной логистической регрессии.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = 0,605 - 0,092X_{\text{АТ к антигену ХГЧ}} + 0,147X_{\text{АТ к S100}} + 0,113X_{\text{АТ к ANCA}} + 0,192X_{\text{АТ к KiMS}}$$

где P — вероятность возникновения ЗРП с ранней манифестацией, e — основание натуральных логарифмов и имеет значение 2.71828182845904, z — стандартное уравнение регрессии, X — отклонение уровня аутоантител от референсных значений.

Полученная регрессионная модель статистически значима, $p < 0,001$. Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 59,4% наблюдаемой дисперсии групп (табл. 2).

Таблица 2. Характеристики связи аутоантител с вероятностью выявления задержки роста плода с ранней манифестацией

Table 2. Characteristics of the association of autoantibodies with the probability of detecting fetal growth retardation with early manifestation

Аутоантитела	COR (95% ДИ)	p	AOR (95% ДИ)	p
АТ к антигену ХГЧ	0,957 (0,913–1,002)	0,060	0,912 (0,837–0,995)	0,037*
АТ к белку S100	1,049 (0,994–1,107)	0,082	1,158 (1,035–1,296)	0,011*
АТ к ANCA	1,078 (1,016–1,145)	0,012*	1,119 (1,010–1,240)	0,032*
АТ к KiMS	1,107 (1,038–1,182)	0,002*	1,212 (1,075–1,366)	0,002*

*Различия между подгруппой 1А с ЗРП с ранней манифестацией и контрольной группой статистически значимы ($p < 0,05$); COR (crude odds ratio) — нескорректированное отношение шансов; AOR (adjusted odds ratio) — скорректированное отношение шансов; АТ к ANCA — цитоплазматический антиген клеток эндотелия сосудов; АТ к KiMS — мембранный антиген клеток клубочков почек.

*Differences between subgroup 1A with delayed fetal development with early manifestation and the control group are statistically significant ($p < 0,05$); COR (crude odds ratio) — unadjusted odds ratio; AOR (adjusted odds ratio) — adjusted odds ratio; AT to ANCA — cytoplasmic antigen of vascular endothelial cells; AT to KiMS — membrane antigen of kidney glomerular cells.

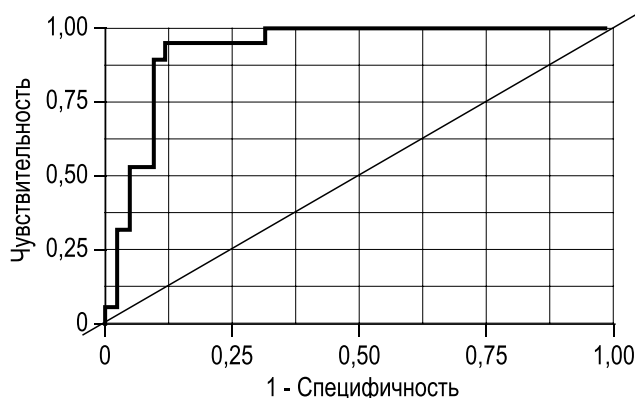


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности задержки роста плода с ранней манифестацией от комбинации аутоантител.

Fig. 2. ROC curve characterizing the dependence of the probability of fetal growth retardation with early manifestation on a combination of autoantibodies.

Площадь под ROC-кривой составила $0,924 \pm 0,044$ (95% ДИ 0,838–1,000). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,405. ЗРП с ранней манифестацией прогнозировалась при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 94,7 и 87,8%, соответственно (рис. 2).

Разработана прогностическая модель для определения вероятности возникновения ЗРП с поздней манифестацией в зависимости от аутоантител к DNA, к коллагену, к белку S100 методом бинарной логистической регрессии.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = 0,290 + 0,077X_{\text{AT к DNA}} + 0,102X_{\text{AT к коллагену}} + 0,072X_{\text{AT к S100}}$$

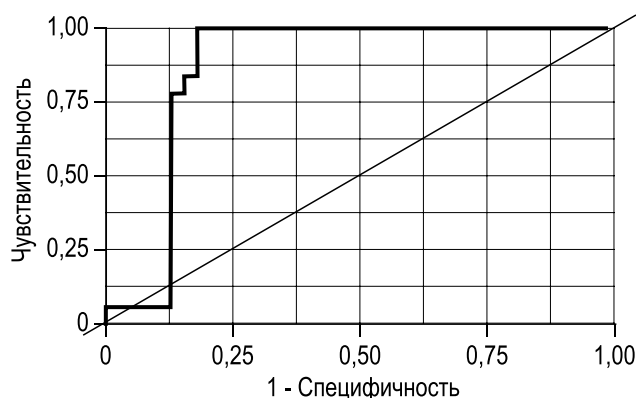


Рис. 3. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности задержки роста плода с поздней манифестацией от комбинации аутоантител.

Fig. 3. ROC curve characterizing the dependence of the probability of fetal growth retardation with late manifestation on a combination of autoantibodies.

где P — вероятность ЗРП с поздней манифестацией, e — основание натуральных логарифмов и имеет значение 2.71828182845904, z — стандартное уравнение регрессии, X — отклонение уровня аутоантител от референсных значений.

Полученная регрессионная модель статистически значима, $p < 0,001$. Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 42,6% наблюдаемой дисперсии групп (табл. 3).

Площадь под ROC-кривой составила $0,866 \pm 0,057$ (95% ДИ 0,754–0,978). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,338. Поздняя форма ЗРП прогнозировалась при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 100,0 и 81,6%, соответственно (рис. 3).

Таблица 3. Характеристики связи аутоантител с вероятностью выявления задержки развития плода с поздней манифестацией

Table 3. Characteristics of the association of autoantibodies with the probability of detecting delayed fetal development with late manifestation

Аутоантитела	COR (95% ДИ)	p	AOR (95% ДИ)	p
AT к DNA	1,079 (1,022–1,138)	0,006*	1,080 (1,013–1,153)	0,019*
AT к коллагену	1,114 (1,022–1,214)	0,013*	1,108 (1,003–1,224)	0,044*
AT к S100	0,911 (0,856–0,970)	0,004*	0,931 (0,868–0,998)	0,045*

*Статистически значимые различия между подгруппой 1B и контрольной группой ($p < 0,05$); COR (crude odds ratio) — нескорректированное отношение шансов; AOR (adjusted odds ratio) — скорректированное отношение шансов; AT к DNA — аутоантитела к ДНК.

*Statistically significant differences between subgroup 1B and the control group ($p < 0,05$); COR (crude odds ratio) — unadjusted odds ratio; AOR (adjusted odds ratio) — adjusted odds ratio; AT to DNA — autoantibodies to DNA.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при исследовании вероятности выявления ЗРП с ранней и поздней манифестацией на основании определения аутоиммунных аутоантител с помощью твёрдофазного иммуноферментного анализа с использованием панели ЭЛИ-П-Тест, выявлены диагностически значимые комбинации: при ранней манифестации ЗРП комбинация: АТ к ХГЧ, плюс АТ к S100, плюс АТ к ANCA, плюс АТ к KiMS; при поздней манифестации ЗРП показала диагностическую значимость комбинация АТ к DNA, плюс АТ к коллагену, плюс АТ к белку S100.

Полученные результаты обладают практической значимостью, внедрение данных результатов в практическую деятельность позволит проводить профилактические мероприятия, что поможет снизить частоту неблагоприятных перинатальных исходов.

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. Концепция исследования — И.В. Игнатко, Д.И. Якубова; сбор и обработка материала — Д.И. Якубова, А.Д. Меграбян, Т.М. Силаева, И.М. Богомазова; статистическая обработка материала — Д.И. Якубова; написание текста — Д.И. Якубова, И.В. Игнатко; редактирование — Д.И. Якубова, И.М. Богомазова.

Author contribution. All 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. The concept of the study — I.V. Ignatko, D.I. Yakubova; data collection and processing of the material — D.I. Yakubova, A.D. Megrabyan, T.M. Silaeva, I.M. Bogomazova; statistical processing of the material — D.I. Yakubova; writing text — D.I. Yakubova, I.V. Ignatko; editing — D.I. Yakubova, I.M. Bogomazova.

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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nardoza L., Caetano A., Zamarian A., et al. Fetal growth restriction: current knowledge // *Arch Gynecol Obstet.* 2017. Vol. 295, N 5. P. 1061–1077. doi: 10.1007/s00404-017-4341-9
2. Marzouk A., Filipovic-Pierucci A., Baud O., et al. Prenatal and postnatal cost of small for gestational age infants: a national study // *BMC Health Serv Res.* 2017. Vol. 17, N 1. P. 221. doi: 10.1186/s12913-017-2155-x
3. Gallego E.M., Pujol A.T., Bartra A.J.C., Roig M.D.G. Fetal Growth Restriction. In: Ahmed R.G., Ahmet Ucar, editors. *Growth Disorders and Acromegaly*. Open access peer-reviewed chapter. 2020. Режим доступа: <https://www.intechopen.com/chapters/70711>. Дата обращения: 10.12.2021.
4. Волочаева М.В., Баев О.Р. Современные представления о патогенезе задержки роста плода // *Акушерство и гинекология*. 2021. Т. 8. С. 13–17. doi: 10.18565/aig.2021.8.13-17
5. Российское общество акушеров-гинекологов. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода). Клинические рекомендации. Минздрав РФ, 2022. Режим доступа: 2022 КР МЗ РФ Недостаточный рост плода (ЗРП).pdf. Дата обращения: 01.11.2022.
6. Gordijn S.J., Beune I.M., Thilaganathan B., et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure //

Ultrasound Obstet Gynecol. 2016. Vol. 48, N 3. P. 333–339. doi: 10.1002/uog.15884

7. Российское общество акушеров-гинекологов, Ассоциация анестезиологов-реаниматологов, Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов. Презеклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. Минздрав РФ, 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/637_1.

Дата обращения: 01.11.2022.

8. Aviram A., Sherman C., Kingdom J., et al. Defining early vs late fetal growth restriction by placental pathology // *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019. Vol. 98, N 3. P. 365–373.

doi: 10.1111/aogs.13499

9. Дубоссарская З.М., Дука Ю.М. Опыт ведения беременности при сенсibilизации к хорионическому гонадотропину человека // *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016. Т. 3. С. 18–23. doi: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.018-023

10. Kemppinen L., Mattila M., Ekholm E., et al. Gestational iron deficiency anemia is associated with preterm birth, fetal growth restriction, and postpartum infections // *J Perinat Med.* 2020. Vol. 49, N 4. P. 431–438. doi: 10.1515/jpm-2020-0379

REFERENCES

1. Nardoza L., Caetano A., Zamarian A., et al. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(5):1061–1077. doi: 10.1007/s00404-017-4341-9
2. Marzouk A., Filipovic-Pierucci A., Baud O., et al. Prenatal and post-natal cost of small for gestational age infants: a national study. *BMC Health Serv Res.* 2017;17(1):221. doi: 10.1186/s12913-017-2155-x

3. Gallego EM, Pujol AT, Bartra AJC, Roig MDG. Fetal Growth Restriction. In: Ahmed RG, Ahmet U, editors. *Growth Disorders and Acromegaly*. Open access peer-reviewed chapter. 2020. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/70711>

4. Volochaeva MV, Baev OR. Current views on the pathogenesis of fetal growth restriction. *Obstetrics and Gynecology.* 2021;8:13–17. (In Russ). doi: 10.18565/aig.2021.8.13-17

5. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Nedostatochnyi rost ploda, trebuyushchii predostavleniya meditsinskoi pomoshchi materi (zaderzhka rosta ploda). Clinical recommendations. Ministry of Health of the Russian Federation; 2022. Available from: 2022 KP M3 РФ Недостаточный рост плода (ЗРП).pdf. (In Russ).
6. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):333–339. doi: 10.1002/uog.15884
7. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Association of Anesthesiologists and Resuscitators, Obstetrical Anesthesiologists and Intensivist Association. Preeklampsiya. Eklampsiya. Oteki, proteinuriya i gipertenzivnye rasstroystva vo vremya beremennosti, v rodakh i poslerodovom periode. Clinical recommendations. Ministry

- of Health of the Russian Federation; 2021. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/637_1. (In Russ).
8. Aviram A, Sherman C, Kingdom J, et al. Defining early vs late fetal growth restriction by placental pathology. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(3):365–373. doi: 10.1111/aogs.13499
9. Dubossarskaya ZM, Duka YM. Role of gene polymorphisms in genesis of gestational complications at pregnant women with obesity. *Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2016;3:18–23. (In Russ). doi: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.018-023
10. Kemppinen L, Mattila M, Ekholm E, et al. Gestational iron deficiency anemia is associated with preterm birth, fetal growth restriction, and postpartum infections. *J Perinat Med.* 2020;49(4):431–438. doi: 10.1515/jpm-2020-0379

ОБ АВТОРАХ

* **Якубова Диана Ифраимовна**, аспирантка;
адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7561-0706>;
eLibrary SPIN: 4541-8640;
e-mail: diana_28_03_94@mail.ru

Игнатко Ирина Владимировна, д-р мед. наук, профессор,
чл.-корреспондент РАН, зав. кафедрой;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9945-3848>;
eLibrary SPIN: 8073-1817;
e-mail: ignatko_i_v@staff.sechenov.ru

Меграбян Арен Дереникович, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8542-7630>;
e-mail: arentek@mail.ru

Силаева Татьяна Михайловна, ассистент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3330-6367>;
eLibrary SPIN: 9414-1218;
e-mail: Tatyana.silaeva@yandex.ru

Богомазова Ирина Михайловна, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1156-7726>;
eLibrary SPIN: 9414-1218;
e-mail: bogomazova_i_m@staff.sechenov.ru

AUTHORS INFO

* **Diana I. Yakubova**, post-graduate student;
address: 119991, 8 Trubetskaya str., build. 2, Moscow,
Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7561-0706>;
eLibrary SPIN: 4541-8640; e-mail: diana_28_03_94@mail.ru

Irina V. Ignatko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Corresponding member of the Russian Academy of Sciences,
Head of the the Department;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9945-3848>;
eLibrary SPIN: 8073-1817; e-mail: ignatko_i_v@staff.sechenov.ru

Aren D. Megrabyan, post-graduate student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8542-7630>;
e-mail: arentek@mail.ru

Tatyana M. Silaeva, Assistant Lecturer;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3330-6367>;
eLibrary SPIN: 9414-1218;
e-mail: Tatyana.silaeva@yandex.ru

Irina M. Bogomazova, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1156-7726>;
eLibrary SPIN: 9414-1218;
e-mail: bogomazova_i_m@staff.sechenov.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-4-213-219>

Клинико-морфологические особенности патологии эндометрия в перименопаузальном периоде

Фидан Т. Алиева, Д.В. Брюнин, Н.Б. Парамонова, А.А. Бахвалова,
Т.А. Джибладзе, В.М. Зуев, Фарах Т. Алиева

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

АННОТАЦИЯ

Введение. Перименопаузальный период — переходный в жизни женщины, он характеризуется началом инволютивных изменений и нарушением гормональной регуляции женской репродуктивной системы. Наряду с закономерными изменениями, связанными с физиологическим снижением функции гормонопродуцирующих и гормонозависимых органов, достаточно часто возникают нарушения, приводящие к патологическим, чаще всего гиперпластическим, процессам в эндометрии.

Цель исследования — изучить клинико-морфологические особенности патологических процессов эндометрия в перименопаузальном периоде.

Материалы и методы. Обследованы 73 женщины перименопаузального периода с различной патологией эндометрия. Средний возраст обследованных больных составил $47,8 \pm 0,3$ (45–51) года. У всех больных с патологией эндометрия, находящихся в перименопаузальном возрасте, провели клиническое, функциональное, эндоскопическое и морфологическое исследование.

Результаты. Патология эндометрия у обследованных пациенток в перименопаузальном периоде была представлена полипом эндометрия — у 54,8% больных, гиперплазией эндометрия — у 30,1% пациенток, хроническим эндометритом — у 12,4% пациенток, аденокарциномой эндометрия — у 2,7% больных.

Установлено, что наиболее частыми клиническими проявлениями патологии эндометрия в перименопаузе были полименорея, наблюдаемая у 42,4% больных, ациклические кровянистые выделения, выявленные у 39,7% пациенток, и меноррагия, частота которой составила 27,4%. У 61,3% больных с полименореей и 50% больных с ациклическими кровянистыми выделениями и меноррагией диагностирован железисто-фиброзный полип эндометрия.

Заключение. Выявленное многообразие клинических симптомов, а также отсутствие их в ряде случаев, многообразие гистероскопических и морфологических вариантов патологии эндометрия у женщин в перименопаузальном периоде, вплоть до обнаружения рака эндометрия, позволили в очередной раз подтвердить необходимость как скринингового ультразвукового исследования, так и обязательного вмешательства в объёме гистероскопии и отдельного диагностического выскабливания эндометрия при эхопризнаках внутриматочной патологии для своевременной диагностики и адекватного лечения в первую очередь предрака и рака эндометрия.

Ключевые слова: перименопаузальный период; гиперплазия эндометрия без атипии; полип эндометрия; аденокарцинома эндометрия.

Как цитировать:

Алиева Фидан Т., Брюнин Д.В., Парамонова Н.Б., Бахвалова А.А., Джибладзе Т.А., Зуев В.М., Алиева Фарах Т. Клинико-морфологические особенности патологии эндометрия в перименопаузальном периоде // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2022. Т. 9, № 4. С. 213–219.
doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-4-213-219

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-4-213-219>

Clinical and morphological features of endometrial pathologies during the perimenopausal period

Fidan T. Aliyeva, Dmitrii V. Bryunin, Nina B. Paramonova, Alla A. Bakhvalova, Tea A. Dzhibladze, Vladimir M. Zuev, Farakh T. Aliyeva

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

ABSTRACT

BACKGROUND: Disorders leading to pathological (most commonly, hyperplastic) processes in the endometrium often occur during the perimenopausal period, in addition to the natural changes associated with a physiological decrease in the function of hormone-producing and hormone-dependent organs.

AIM: This study aimed to investigate the clinical and morphological features of endometrial pathological processes during the perimenopausal period.

MATERIALS AND METHODS: We examined 73 perimenopausal women with various endometrial pathologies. The mean age of the examined patients was 47.8 ± 0.3 (45–51) years. All patients with perimenopausal endometrial pathologies underwent clinical, functional, endoscopic, and morphological examination.

RESULTS: Endometrial polyps, endometrial hyperplasia, chronic endometritis, and endometrial adenocarcinoma were present in 54.8%, 30.1%, 12.4%, and 2.7% of perimenopausal patients examined, respectively.

The most common clinical manifestations of endometrial pathologies in the perimenopause were polymenorrhea, acyclic menorrhagia, and menorrhagia in 42.4%, 39.7%, and 27.4% of patients, respectively. Moreover, a glandular fibrous endometrial polyp was diagnosed in 61.3% of patients with polymenorrhea and 50% of patients with acyclic bloody discharge and menorrhagia.

CONCLUSIONS: The revealed variety of clinical signs, including their absence in some cases, as well as the diversity of hysteroscopic and morphological endometrial pathologies in perimenopausal women, up to the detection of endometrial cancer, confirmed the need for both ultrasound screening and mandatory hysteroscopy with separate diagnostic endometrial curettage in echo signs of intrauterine pathologies for timely diagnosis and adequate treatment.

Keywords: perimenopausal period; endometrial hyperplasia without atypia; endometrial polyp; endometrial adenocarcinoma.

To cite this article:

Aliyeva Fidan T, Bryunin DV, Paramonova NB, Bakhvalova AA, Dzhibladze TA, Zuev VM, Aliyeva Farakh T. Clinical and morphological features of endometrial pathologies during the perimenopausal period. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2022;9(4):213–219. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-4-213-219

Received: 28.04.2022

Accepted: 19.09.2022

Published: 09.12.2022

ВВЕДЕНИЕ

Пременопаузальный период — переходный в жизни женщины, он характеризуется началом инволютивных изменений и нарушением гормональной регуляции женской репродуктивной системы, а также сопровождается многообразием нейровегетативных, психоэмоциональных, вазомоторных и обменно-эндокринных симптомов. Вместе с тем в пременопаузальном периоде наряду с закономерными изменениями, связанными с физиологическим снижением функции гормонопродуцирующих и гормонозависимых органов, достаточно часто возникают нарушения, приводящие к патологическим, чаще всего гиперпластическим, процессам в эндометрии, которые проявляются в первую очередь дисфункциональными маточными кровотечениями [1–3].

С учётом высокой частоты сопутствующих заболеваний и обменных нарушений у женщин, находящихся в пременопаузальном периоде, возрастает риск развития предраковых процессов, таких как атипическая гиперплазия эндометрия, и рака эндометрия, что также проявляется аномальными маточными кровотечениями [4–6].

Исследования, проведенные М.Е. Pennant и соавт. [2], позволили установить, что в пременопаузе из 100 тыс. женщин 9 больны раком эндометрия, а наличие патологических маточных кровотечений в пременопаузе существенно увеличивает риск развития рака эндометрия.

Факторами риска развития рака эндометрия в пременопаузальном периоде являются гиперпластические процессы эндометрия, ожирение, синдром поликистозных яичников, ановуляция, наличие бесплодия в анамнезе, сахарный диабет 2-го типа [3, 4].

В работе С.Я. Ярман и соавт. [7] на основании ретроспективного анализа 700 историй болезни представлена клинко-морфологическая характеристика женщин перименопаузального периода с маточными кровотечениями. Авторы считают, что маточные кровотечения в перименопаузе следует называть аномальными, и выделяют циклические аномальные маточные кровотечения — меноррагии и ациклические аномальные маточные кровотечения — метроррагии, а также их сочетание — менометроррагии. Дисфункциональное маточное кровотечение, по мнению авторов, можно определить как аномальное маточное кровотечение без признаков органической генитальной или экстрагенитальной патологии. В работе показано, что наиболее часто (45,9%) аномальные маточные кровотечения возникают у женщин в возрасте от 46 до 50 лет ($46,7 \pm 0,1$ года); при этом у пациенток с аномальным маточным кровотечением в перименопаузе ожирение встречается чаще (26,5%), чем у здоровых женщин, и частота его прогрессивно увеличивается с возрастом. При гистологическом исследовании эндометрия в 59,7% случаев выявляется гиперплазия эндометрия без атипии, в 22,4% случаев — полипы эндометрия, в 1,4% случаев — атипические изменения эндометрия.

S. Sharma и соавт. [8] провели исследование по определению типов и частоты различных патологий эндометрия у 100 пациенток с аномальными маточными кровотечениями. Авторы выделили две категории пациенток с маточными кровотечениями в зависимости от гистологических изменений эндометрия.

К первой категории отнесли женщин, у которых маточные кровотечения наблюдались на фоне так называемых неорганических причин, к которым относятся:

- секреторный эндометрий;
- пролиферативный эндометрий;
- слабопролиферативный эндометрий;
- децидуальная реакция эндометрия.

Вторую категорию составили женщины с маточными кровотечениями на фоне органических изменений эндометрия, у которых при гистологическом исследовании выявлялись такие патологические процессы, как эндометрит, карцинома эндометрия, гиперплазия эндометрия, полип эндометрия, а также изменения эндометрия, связанные с беременностью.

Результаты исследования показали, что в 61% случаев аномальные маточные кровотечения были вызваны неорганическими причинами с наиболее частыми гистопатологическими находками в виде пролиферативного эндометрия.

Часть случаев (27%) аномальных маточных кровотечений были вызваны органическими причинами, при этом состояния, связанные с беременностью, встречались наиболее часто и были обнаружены у 59,2% пациенток.

Следует отметить, что среди 100 обследованных женщин выявили только по 1 случаю полипа эндометрия, гиперплазии эндометрия и аденокарциномы эндометрия, при этом все три пациентки находились в постменопаузальном периоде.

Таким образом, в современных научных исследованиях имеются противоречивые данные о частоте и характере структурных изменений и патологических процессов в эндометрии у женщин перименопаузального периода, что определило цель данного научного исследования.

Целью данного исследования стало изучение клинко-морфологических особенностей патологических процессов эндометрия в пременопаузальном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исходя из цели исследования, были обследованы 73 женщины с различной патологией эндометрия в пременопаузальном возрасте. Средний возраст обследованных больных составил $47,8 \pm 0,3$ (45–51) года. Изучение менструальной и репродуктивной функций позволило установить, что менархе у данной группы пациенток отмечалось в среднем в $11,0 \pm 0,2$ (11–17) года, длительность менструального цикла была в пределах $27,2 \pm 0,5$ (21–45) дня, длительность менструаций — $5,1 \pm 0,1$ (3–8) дня. Половая жизнь отмечалась с $19,5 \pm 0,6$ (16–31) года.

Количество беременностей составило в среднем $5,2 \pm 0,02$ (1–10), родов — $1,7 \pm 0,1$ (1–4), аборт — $1,6 \pm 0,1$ (0–4), самопроизвольных выкидышей — $1,9 \pm 0,3$ (0–4).

У всех больных с патологией эндометрия, находящихся в пременопаузальном возрасте, провели клинические, функциональные, эндоскопические и морфологические исследования.

Трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) осуществляли на ультразвуковом аппарате Toshiba SSH-140A (Япония) с трансвагинальным конвексным датчиком с частотой 6,5 МГц. Оценивали размеры матки, структуру миометрия, толщину и экоструктуру эндометрия, структуру и размеры яичников.

При гистероскопии использовали гистероскоп фирмы «Karl Storz» (Германия) с наружным диаметром дистальной части 5,5 мм.

Взятие биопсийного материала у пациенток выполняли во время гистероскопического/гистерорезектоскопического исследования. Все пациентки, участвующие в исследовании, в соответствии с законами РФ подписали необходимые документы о добровольном информированном согласии на медицинское вмешательство и публикацию полученных данных (без идентификации личности).

Материал для проведения гистологического исследования (соскоб эндометрия) фиксировали в 10% забуференном растворе формалина. Изучали серийные парафиновые срезы толщиной 4 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, проводили PAS-реакцию по общепринятым методам.

Полученные результаты подвергали статистической обработке с применением стандартных компьютерных программ Statgraph, предназначенных для параметрических и непараметрических методов расчёта средних значений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведённого исследования установлена частота различных клинических проявлений патологии эндометрия в пременопаузальном периоде. Особенности клинических проявлений у обследованных пациенток представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, к наиболее частым клиническим проявлениям патологии эндометрия в пременопаузе относятся полименорея (42,4%), ациклические кровянистые выделения (39,7%) и меноррагия (27,4,0%). Реже встречались такие клинические проявления, как опсоменорея (19,2%), боли в пояснице и внизу живота (16,4%), пройоменорея (12,3%). Следует отметить, что всего у 4 больных из 73 (5,5%), у которых патологию эндометрия заподозрили при плановом трансвагинальном УЗИ, клинические проявления отсутствовали.

При трансвагинальном УЗИ у пациенток с патологией эндометрия в пременопаузальном периоде выявили также

низкие эхографические показатели длины ($56,6 \pm 0,2$ мм) и ширины матки ($41,0 \pm 0,3$ мм), размеров яичников, существенное увеличение переднезаднего размера матки ($54,0 \pm 0,3$ мм) и толщины эндометрия ($10,1 \pm 0,1$ мм) ($p < 0,05$).

У 37 пациенток при трансвагинальном УЗИ обнаружены эхопризнаки полипа эндометрия, у 26 пациенток — гиперплазии эндометрия, у 4 — полип цервикального канала, у 6 пациенток — сочетание полипа и гиперплазии эндометрия.

Следует отметить, что у 17 пациенток из 37 полип эндометрия сочетался с миомой матки, у 4 — с аденомиозом, у 3 — и с миомой, и с аденомиозом. У 9 из 26 пациенток гиперплазия эндометрия сочеталась с миомой матки, у 5 — с аденомиозом, у 6 — как с миомой, так и с аденомиозом.

По данным трансвагинального УЗИ полип эндометрия характеризовался повышенной эхогенностью, неоднородной структурой эндометрия с гиперэхогенными включениями.

При гистероскопии у 33 пациенток диагностировали гиперплазию эндометрия, у 40 пациенток — полип эндометрия.

По данным гистероскопии гиперплазия эндометрия отличалась неравномерным диффузным утолщением эндометрия с выраженной складчатостью.

Полипы эндометрия белого цвета, с мягкой консистенцией, диаметром от 3 до 20 мм были выявлены у 40 пациенток: по передней стенке у 20 (50%) больных, по правой и левой боковой стенке матки на широком основании — у 18 (45%) больных, по задней стенке матки — у 2 (5%) больных. У 3 больных с полипом эндометрия обнаружили внутриматочные синехии, при которых отмечалась деформация полости матки за счёт фиброзных сращений.

Сосудистый рисунок не был выражен у 53 (72,6%) больных. У 20 (27,4%) пациенток отмечалась выраженность сосудистого рисунка.

Таблица 1. Особенности клинических проявлений патологии эндометрия в пременопаузальном периоде ($n=73$)

Table 1. Features of clinical manifestations of endometrial pathology in the premenopausal period ($n=73$)

Клинические проявления патологии эндометрия в пременопаузальном периоде	Абс.	%
Полименорея	31	42,4
Ациклические кровянистые выделения	29	39,7
Меноррагия	20	27,4
Опсоменорея	14	19,2
Боли в пояснице и внизу живота	12	16,4
Пройоменорея	9	12,3
Отсутствие клинических проявлений	4	5,5

У 7 (9,6%) больных гиперплазия эндометрия сочеталась с субмукозной лейомиомой, которая проявлялась деформацией полости матки за счёт образования на широком основании, плотной консистенции, белого цвета, с сосудистой сетью.

Результаты гистологического исследования соскобов эндометрия у больных с патологией эндометрия в перименопаузальном периоде представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, при гистологическом исследовании соскобов эндометрия у пациенток с различными клиническими, функциональными и эндоскопическими проявлениями патологии эндометрия в перименопаузальном периоде были диагностированы:

- 1) полип эндометрия — у 40 (54,8%) больных, из них:
 - железисто-фиброзный полип — у 39 (53,4%) женщин (рис. 1);
 - железисто-фиброзный полип с очаговым аденоматозом — у 1 (1,4%) женщины.

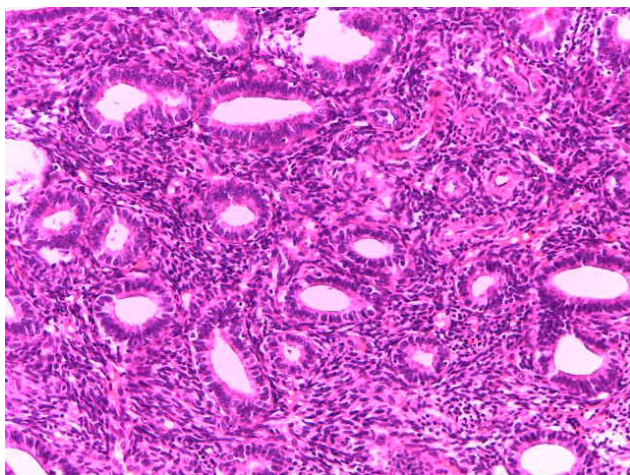


Рис. 1. Железисто-фиброзный полип эндометрия (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$).

Fig. 1. Glandular fibrous endometrial polyp (stained with hematoxylin and eosin, $\times 200$).

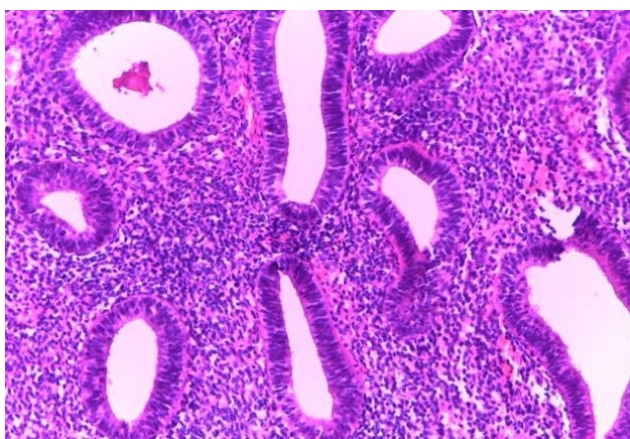


Рис. 2. Железистая гиперплазия без атипии (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$).

Fig. 2. Glandular hyperplasia without atypia (stained with hematoxylin and eosin, $\times 200$).

Таблица 2. Патологические процессы эндометрия в перименопаузальном периоде по данным гистологического исследования ($n=73$)

Table 2. Pathological processes of the endometrium in the premenopausal period according to histological examination ($n=73$)

Результаты гистологического исследования	Абс.	%
Полип эндометрия:	40	54,8
• железисто-фиброзный	39	53,4
• железисто-фиброзный с очаговым аденоматозом	1	1,4
Гиперплазия эндометрия:	22	30,1
• без атипии	21	28,7
• атипическая	1	1,4
Хронический эндометрит	9	12,4
Аденокарцинома эндометрия	2	2,7

- 2) гиперплазия эндометрия — у 22 (30,1%) больных, из них:

- гиперплазия эндометрия без атипии — у 21 (28,7%) женщины (рис. 2); при этом у 7 пациенток гиперплазия эндометрия без атипии сочеталась с субмукозной лейомиомой;
- атипическая гиперплазия — у 1 (1,4 %) женщины;

- 3) хронический эндометрит — у 9 (12,4%) больных (рис. 3).

- 4) аденокарцинома эндометрия — у 2 (2,7%) больных.

Гистологически хронический эндометрит и аденокарцинома выявлены у женщин с гистероскопической картиной гиперплазии эндометрия.

Таким образом, по данным нашего исследования, наиболее частой патологией эндометрия у женщин перименопаузального возраста является полип эндометрия, который диагностирован в 40 (54,8%) случаях. При этом у одной (1,4%) пациентки в ткани полипа обнаружили предраковые изменения — участки атипической гиперплазии

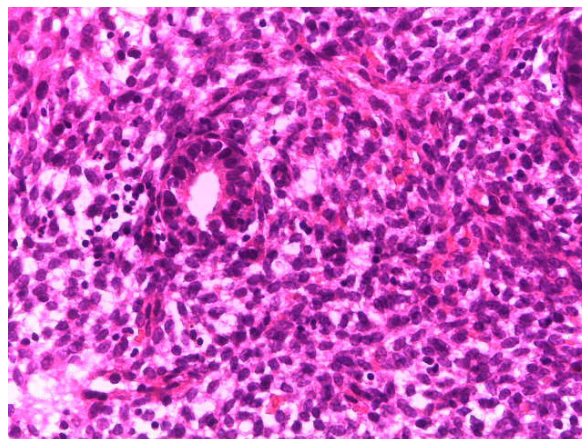


Рис. 3. Хронический эндометрит (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$).

Fig. 3. Chronic endometritis (stained with hematoxylin and eosin, $\times 400$).

(очаговый аденоматоз). В 22 (30,1%) случаях диагностирована гиперплазия эндометрия, в 1 (1,4%) из них выявлена атипическая гиперплазия. В 7 (31,8%) случаях у женщин с гиперплазией эндометрия в соскобах также визуализировали фрагменты подслизистой лейомиомы. В 9 (12,4%) случаях больным поставили диагноз хронического эндометрита, у 2 (2,7%) пациенток диагностировали аденокарциному эндометрия.

При сопоставлении клинических данных с данными гистологического исследования установлено, что у больных с полименореей чаще всего диагностировали железисто-фиброзный полип эндометрия (61,3%), реже отмечалась гиперплазия эндометрия без атипии (22,6%) и хронический эндометрит (6,4%). У пациенток, основными клиническими симптомами у которых были ациклические кровянистые выделения и меноррагия, при морфологическом исследовании также наиболее часто диагностировали железисто-фиброзный полип эндометрия (50%) и гиперплазию эндометрия без атипии (35%).

У женщин с предраковыми процессами (атипической гиперплазией и аденоматозным полипом) и раком эндометрия основными клиническими проявлениями были ациклические кровянистые выделения в сочетании с меноррагией и нарушением менструального цикла по типу пройоменореи.

Таким образом, в результате проведённого нами исследования установлено, что наиболее частыми клиническими проявлениями патологии эндометрия у женщин в пременопаузальном периоде являлись полименорея (42,4%), ациклические кровянистые выделения (39,7%) и меноррагия (27,4%), и всего в 5,5% случаев клинические симптомы отсутствовали.

Наиболее частыми гистологическими находками при патологии эндометрия у женщин в пременопаузальном периоде были полипы эндометрия — 54,8%, из них 97,5% имели строение железисто-фиброзных полипов, а также гиперплазия эндометрия — 30,1% (при этом 95,5% составила гиперплазия эндометрия без атипии). В пременопаузальном периоде предраковые процессы в эндометрии выявили у 2,7% женщин (полип эндометрия с очаговой атипической гиперплазией и атипическая гиперплазия эндометрия), в таком же числе случаев (2,7%) диагностировали рак эндометрия (аденокарциному).

Аденокарциному эндометрия при гистероскопическом исследовании визуализировали в виде диффузной гиперплазии эндометрия, что не позволяет диагностировать неопластический процесс эндометрия по данным гистероскопии и требует обязательного проведения морфологического исследования соскоба эндометрия у всех больных с патологией эндометрия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленное многообразие клинических симптомов, а также отсутствие их в ряде случаев, многообразие гистероскопических и морфологических вариантов патологии эндометрия у женщин в пременопаузальном периоде, вплоть до обнаружения рака эндометрия, позволили в очередной раз подтвердить необходимость как скринингового УЗИ, так и обязательного вмешательства в объёме гистероскопии и раздельного диагностического выскабливания эндометрия при эхопризнаках внутриматочной патологии для своевременной диагностики и адекватного лечения в первую очередь предрака и рака эндометрия.

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 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rosengarten A.M. Perimenopausal Bleeding: How to Investigate and Treat // *The Canadian Journal of Diagnosis*. 2012. Vol. 29, N 8. P. 37–40.
2. Pennant M.E., Mehta R., Moody P., et al. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer // *BJOG*. 2017. Vol. 124, N 3. P. 404–411. doi: 10.1111/1471-0528.14385
3. Giannella L., Cerami L.B., Setti T., Bergamini E. Prediction of Endometrial Hyperplasia and Cancer among Premenopausal Women with Abnormal Uterine Bleeding // *Biomed Res Int*. 2019. Vol. 2019. P. 8598152. doi: 10.1155/2019/8598152
4. Colombo N., Preti E., Landoni F., Carinelli S., Colombo A. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol*. 2013. Vol. 24 Suppl. 6. P. vi33–vi38. doi: 10.1093/annonc/mdt353
5. Khan A., Khandelwal R., Arya S., Pant H. Study of endometrial pathology in abnormal uterine bleeding // *Int J Biomed Advance Research*. 2017. Vol. 8, N 2. P. 38–43. doi: 10.7439/ijbar.v8i2.3916
6. Mahapatra M., Mishra P. Clinicopathological evaluation of abnormal uterine bleeding // *J Health Research Reviews*. 2015. Vol. 2, N 2. P. 45–49. doi: 10.4103/2394-2010.160904

7. Ярман С.А., Абашин В.Г. Клинико-морфологическая характеристика женщин с аномальными маточными кровотечениями в перименопаузальном периоде // Журнал акушерства и женских болезней. 2007. Т. LVI, № 3. С. 86–91.

REFERENCES

1. Rosengarten AM. Perimenopausal Bleeding: How to Investigate and Treat. *The Canadian Journal of Diagnosis*. 2012;29(8):37–40.
2. Pennant ME, Mehta R, Moody P, et al. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *BJOG*. 2017;124(3):404–411. doi: 10.1111/1471-0528.14385
3. Giannella L, Cerami LB, Setti T, Bergamini E. Prediction of Endometrial Hyperplasia and Cancer among Premenopausal Women with Abnormal Uterine Bleeding. *Biomed Res Int*. 2019;2019:8598152. doi: 10.1155/2019/8598152
4. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl. 6:vi33–38. doi: 10.1093/annonc/mdt353

8. Sharma S., Makaju R., Shrestha S., Shrestha A. Histopathological Findings of Endometrial Samples and its Correlation Between the Premenopausal and Postmenopausal Women in Abnormal Uterine Bleeding // Kathmandu Univ Med J. 2014. Vol. 12, N 48. P. 275–278. doi: 10.3126/kumj.v12i4.13734

5. Khan A, Khandelwal R, Arya S, Pant H. Study of endometrial pathology in abnormal uterine bleeding. *Int J Biomed Advance Research*. 2017;8(2):38–43. doi: 10.7439/ijbar.v8i2.3916
6. Mahapatra M, Mishra P. Clinicopathological evaluation of abnormal uterine bleeding. *J Health Research Reviews*. 2015;2(2):45–49. doi: 10.4103/2394-2010.160904
7. Yarman SA, Abashin VG. Women with abnormal uterine bleeding in perimenopausal period clinical morphological characteristics. *Journal of Obstetrics and Womens Diseases*. 2007;LVI(3):86–91. (In Russ)
8. Sharma S, Makaju R, Shrestha S, Shrestha A. Histopathological Findings of Endometrial Samples and its Correlation Between the Premenopausal and Postmenopausal Women in Abnormal Uterine Bleeding. *Kathmandu Univ Med J*. 2014;12(48):275–278. doi: 10.3126/kumj.v12i4.13734

ОБ АВТОРАХ

* **Алиева Фидан Тарланкызы**, аспирантка;
адрес: 119991, Россия, Москва,
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6274-6834>;
e-mail: fidan.alieva.95@mail.ru

Брюнин Дмитрий Викторович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5969-4217>;
e-mail: bryun777@mail.ru

Парамонова Нина Борисовна, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5380-7113>;
e-mail: paramonova_nina@mail.ru

Бахвалова Алла Алексеевна, канд. мед. наук,
врач акушер-гинеколог;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3966-3296>;
e-mail: allbak0202@yandex.ru

Джибладзе Теа Амирановна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1540-5628>;
e-mail: djiba@bk.ru

Зуев Владимир Михайлович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8715-2020>;
e-mail: vlzuev@bk.ru

Алиева Фарах Тарланкызы, аспирантка;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1789-9182>;
e-mail: fereh.alieva.95@mail.ru

AUTHORS INFO

* **Fidan T. Aliyeva**, post-graduate student;
address: 119991, 8 Trubetskaya str., build. 2, Moscow,
Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6274-6834>;
e-mail: fidan.alieva.95@mail.ru

Dmitry V. Bryunin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5969-4217>;
e-mail: bryun777@mail.ru

Nina B. Paramonova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5380-7113>;
e-mail: paramonova_nina@mail.ru

Alla A. Bakhvalova, MD, Cand. Sci. (Med.),
obstetrician-gynecologist;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3966-3296>;
e-mail: allbak0202@yandex.ru

Tea A. Dzhibladze, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1540-5628>;
e-mail: djiba@bk.ru

Vladimir M. Zuev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8715-2020>;
e-mail: vlzuev@bk.ru

Farakh T. Aliyeva, postgraduate student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1789-9182>;
e-mail: fereh.alieva.95@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-4-221-229>

Опыт реконструктивно-пластической робот-ассистированной хирургии у пациенток с истмоцеле после кесарева сечения

Д.В. Брюнин, Н.С. Михаелян, А.А. Бахвалова, И.Д. Хохлова, Т.А. Джигладзе, И.В. Гадаева, Ю.В. Чушков, Е.А. Свидинская, А. Асамбаева, А.И. Ищенко

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

АННОТАЦИЯ

Введение. Согласно данным нескольких отечественных исследователей, количество родов путём операции кесарева сечения в различных регионах России варьирует в пределах 15,2–42%. При этом частота осложнений — несостоятельности рубца на матке (истмоцеле) после операции составляет 10–15%.

Цель работы — оценить эффективность и безопасность робот-ассистированной хирургии в коррекции истмоцеле после кесарева сечения у пациенток репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 7 пациенток в возрасте 27–34 лет с признаками истмоцеле после операции кесарева сечения, реализованной в экстренном или плановом порядке за 12 мес–6 лет до госпитализации. Проведено комплексное динамическое обследование (эхография, МРТ, офисная гистероскопия) и хирургическое лечение при помощи роботизированного комплекса da Vinci Si, амбулаторное наблюдение в раннем и отдалённом периоде (через 1, 6, 12, 24, 36 мес).

Результаты. При амбулаторном наблюдении отмечено удовлетворение пациенток результатами хирургического лечения ввиду улучшения качества жизни, обусловленного нивелированием патологических симптомов. При контрольной эхографии (через 1, 6, 12 мес) наблюдали нормальную толщину миометрия (9–11 мм) и адекватный кровоток в зоне метропластики у всех пациенток. Через 6 мес после метропластики во время офисной гистероскопии «ниша» не визуализировалась. У трех пациенток беременность наступила через 16–20 мес после реконструктивно-пластической операции на матке и завершилась своевременными оперативными родами. Наблюдаются по беременности со сроком 12 и 29 нед. две пациентки, а две женщины продолжают приём оральных контрацептивов, планируя очередную беременность не ранее чем через год.

Заключение. Использование роботизированной системы da Vinci Si для хирургической коррекции истмоцеле обеспечивает объёмную 3D-визуализацию анатомических структур, сокращает продолжительность операции и интраоперационную кровопотерю, минимизирует число интра- и послеоперационных осложнений, содействует ускоренной послеоперационной реабилитации больных.

Ключевые слова: истмоцеле; метропластика; робот-ассистированная хирургическая коррекция.

Как цитировать:

Брюнин Д.В., Михаелян Н.С., Бахвалова А.А., Хохлова И.Д., Джигладзе Т.А., Гадаева И.В., Чушков Ю.В., Свидинская Е.А., Асамбаева А., Ищенко А.И. Опыт реконструктивно-пластической робот-ассистированной хирургии у пациенток с истмоцеле после кесарева сечения // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2022. Т. 9, № 4. С. 221–229. doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-4-221-229

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-4-221-229>

Experience of reconstructive plastic robot-assisted surgery in patients with isthmocele after cesarean section

Dmitrii V. Bryunin, Nana S. Mikhaelyan, Alla A. Bakhvalova, Irina D. Khokhlova, Tea A. Dzhibladze, Irina V. Gadaeva, Yurii V. Chushkov, Evgeniya A. Svidinskaya, Ailar Asambaeva, Anatolii I. Ishchenko

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

ABSTRACT

BACKGROUND: According to several Russian researchers, the number of cesarean deliveries in different regions of Russia varies from 15.2% to 42%. The incidence of complications — inconsistency of the uterine scar (isthmocele) after surgery is 10%–15%.

AIM: This study aimed to assess the efficiency and safety of robot-assisted surgery in the correction of isthmoceles after cesarean section in patients of reproductive age.

MATERIALS AND METHODS: The study involved seven patients aged 27–34 years with signs of isthmoceles after urgent or elective cesarean section 12 months to 6 years prior to hospitalization. A comprehensive dynamic examination (echography, magnetic resonance imaging, and office hysteroscopy), surgical treatment with the da Vinci Si robotic complex, and outpatient monitoring in the early and long-term period (1, 6, 12, 24, and 36 months) were performed.

RESULTS: The patients were satisfied with the results of surgical treatment during outpatient monitoring due to the improved quality of life resulting from the reduction of pathological symptoms. The control echography (1, 6, and 12 months later) showed normal myometrial thickness (9–11 mm) and adequate blood flow in the metroplasty area in all patients. The “niche” was not visualized during office hysteroscopy 6-months after the metroplasty. Three patients became pregnant 16–20 months after the reconstructive uteroplasty and ended with a timely operative delivery. Two patients were followed up for their pregnancies at 12 and 29 weeks of gestation, while two women continued taking oral contraceptives and planned their next pregnancy at least a year later.

CONCLUSIONS: The use of the da Vinci Si robotic system for surgical correction of isthmoceles provides volumetric three-dimensional visualization of anatomical structures, reduces the duration of surgery and intraoperative blood loss, minimizes the number of intraoperative and postoperative complications, and contributes to accelerated postoperative rehabilitation of patients.

Keywords: isthmocele; metroplasty; robot-assisted surgical correction.

To cite this article:

Bryunin DV, Mikhaelyan NS, Bakhvalova AA, Khokhlova ID, Dzhibladze TA, Gadaeva IV, Chushkov YuV, Svidinskaya EA, Asambaeva A, Ishchenko AI. Experience of reconstructive plastic robot-assisted surgery in patients with isthmocele after cesarean section. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2022;9(4):221–229. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-4-221-229

Received: 27.05.2022

Accepted: 12.10.2022

Published: 09.12.2022

ВВЕДЕНИЕ

Повышение внимания исследователей к проблеме рубца на матке после кесарева сечения обусловлено увеличением частоты абдоминального родоразрешения. Согласно данным ряда отечественных исследователей, количество родов путём операции кесарева сечения в различных регионах России варьирует от 15,2 до 42%. При этом частота осложнений — несостоятельности рубца на матке (истоцелю) после операции составляет 10–15% [1].

Формирование истоцелю после операции кесарева сечения, как правило, связано с ишемическими нарушениями в миометрии, сопряжёнными с операционной травмой или воспалительными процессами (эндометрит, эндомиометрит) в послеродовом периоде. В свою очередь, истоцелю обуславливает ухудшение качества жизни и значительно повышает степень риска для матери и плода при очередной беременности и родах. Не прекращаются дискуссии по поводу оптимальных хирургических доступов, характера шовного материала, способов метропластики, целесообразности хирургической коррекции истоцелю у женщин, не планирующих беременность. По-прежнему актуальными остаются вопросы оптимизации качества диагностики этой патологии и повышения эффективности хирургического лечения [2, 3].

Современная высокотехнологичная медицинская помощь включает применение новых сложнейших ресурсоёмких методов лечения, к которым относится и роботизированная хирургическая техника, активно используемая в Университетской клинической больнице № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с 2015 года.

Цель работы — оценить эффективность и безопасность робот-ассистированной хирургии в коррекции истоцелю после кесарева сечения у пациенток репродуктивного возраста.

КРАТКАЯ ИСТОРИЯ ЭВОЛЮЦИИ РОБОТОХИРУРГИИ

Фундаментальное открытие возможности дистанционного управления техническими устройствами, которое в 1898 году сделал выдающийся физик-изобретатель, исследователь электродинамики и радиотехники, инженер сербского происхождения Никола Тесла, послужило основой для создания роботической техники. Но только спустя почти столетие, в 1985 году при помощи медицинского робота Puma 560 произвели первую хирургическую операцию — пункцию головного мозга. В 1988 году урологи осуществили трансуретральную простатэктомию с использованием этого же робота, а впоследствии подобные вмешательства выполняли при помощи другого робота — PROROBOT. Первый хирургический робот, одобренный FDA (Food and Drug Association, USA), получил

название ROBODOC. Практически одновременно с разработкой роботов учёными Стэнфордского университета и NASA проводились исследования в области телекоммуникационной хирургии, что в начале 90-х годов XX века привело к созданию хирургических телеманипуляторов, а следовательно, и появлению возможности дистанционных хирургических вмешательств [4].

Распространению и популяризации робот-ассистированной хирургии способствовало создание в 1999 году новой роботизированной системы da Vinci («Intuitive Surgical Inc.», USA). В настоящее время в мире существует 5 поколений роботов da Vinci, одно из которых (da Vinci Si) представлено в России [4, 5].

Сейчас в мире установлено более 5900 роботизированных хирургических систем da Vinci, с помощью которых проведено уже более 8 млн операций в различных медицинских направлениях (урология, гинекология, колопроктология, абдоминальная и торакальная хирургия, кардиология, эндокринология).

К преимуществам роботихирургии относятся трёхмерная система визуализации, позволяющая получить чёткое изображение с эффектом реальной глубины и объёма; увеличенная амплитуда движения роботического инструментария с технологией EndoWrist (7 степеней свободы); высокая точность и управляемость; улучшение доступа и надёжности при операциях в ограниченных пространствах, таких как малый таз; стабилизация движений и наличие системы подавления тремора; возможность подключения диагностического оборудования; минимальная травматизация тканей; низкая частота послеоперационных осложнений; короткий период реабилитации [4, 6].

Наиболее существенными недостатками роботической хирургии считают её высокую стоимость и отсутствие обратной тактильной связи.

В России первую операцию с использованием робота da Vinci Si выполнили в ноябре 2007 года в Свердловской областной клинической больнице № 1 г. Екатеринбурга. С тех пор отмечается увеличение числа робот-ассистированных операций в России. Так, с 2007 года по конец марта 2022 года в России выполнено 24 500 хирургических вмешательств с применением 36 роботических систем da Vinci Si в 10 городах России. При этом 67–70% операций приходится на урологию, 11–14% — на гинекологию. Реализуются как органосберегающие, так и радикальные гинекологические операции (резекция эндометриодных инфильтратов, миомэктомия, метропластика, циркулярная матки, сакрокольпопексия, гистерэктомия) [4, 6].

Особое место в роботихирургии отводится онкогинекологии, где с помощью робота da Vinci Si осуществляется радикальная гистерэктомия, радикальная трахелэктомия, тазовая и парааортальная лимфаденэктомия [6, 7].

Российские хирурги накопили большой опыт робот-ассистированной хирургии. Сегодня операции с использованием роботической системы проводят более 100 врачей, состоящих в международной базе специалистов da Vinci.

Внедрение роботической техники в клиническую практику позволило повысить качество медицинской помощи пациентам с различной хирургической патологией [8, 9].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 7 пациенток репродуктивного возраста с признаками истмоцеле после операции кесарева сечения, проведённой в экстренном или плановом порядке за 12 мес–6 лет до настоящего исследования. Возраст пациенток варьировал в пределах 27–34 лет.

Группа сформирована методом тематической выборки. Критериями включения в исследование стали:

- репродуктивный возраст;
- несостоятельность рубца на матке (истмоцеле) после операции кесарева сечения;
- планируемая беременность;
- наличие клинических симптомов, значительно ухудшающих качество жизни пациенток;
- подписание документов о добровольном информированном согласии на участие в исследовании, медицинское вмешательство и публикацию результатов.

Критерии невключения:

- пре- и постменопаузальный возраст;
- отсутствие гравидарных планов;
- гнойно-воспалительные заболевания органов малого таза;
- врождённая или приобретённая деформация костей таза и/или тазобедренных суставов.

Критерии исключения:

- злокачественные опухоли малого таза;
- беременность.

Обследование пациенток проводили согласно стандартам оказания медицинской помощи больным с патологией матки. Оно включало анализ жалоб, анамнеза, проведение физикального осмотра, гинекологического исследования, инструментальные (трансвагинальная эхография, МРТ, офисная гистероскопия, кольпоскопия) и лабораторные методы (клинический и биохимический анализы крови, гемостазиограмма, общий анализ мочи, бактериологическое и бактериоскопическое исследование мазков из влагалища и цервикального канала, цитологическое исследование экто- и эндоцервикса). По показаниям выполняли и другие методы обследования, при назначении которых ориентировались на индивидуальные клинические симптомы, данные анамнеза и необходимую предоперационную подготовку (ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, определение функции внешнего дыхания, доплерометрия сосудов нижних конечностей и др.), а также проводили консультации специалистов (терапевт и др.).

В процессе изучения данных анамнеза выясняли характер и время манифестации жалоб, этапы развития основного заболевания, особенности наследственности,

экстрагенитальной патологии, показателей менструальной и репродуктивной функции. Учитывали характер предшествующих гинекологических заболеваний и хирургических вмешательств.

Во время клинического обследования проводили осмотр и пальпацию наружных и внутренних половых органов, оценивали величину, консистенцию, форму, подвижность матки и её чувствительность при гинекологическом исследовании.

Ультразвуковое исследование органов малого таза осуществляли при помощи аппарата Voluson P8 («General Electric», США), снабжённого мультимастотным трансвагинальным и конвексным датчиками. Магнитно-резонансную томографию (МРТ) проводили на томографе Siemens Magnetom Avanto 1,5 Тл (Германия). Офисную гистероскопию выполняли на 5–8-й день менструального цикла при помощи 3,5-мм гистероскопа фирмы «Карл Шторц» (Германия).

Реконструктивно-пластические операции на матке по поводу истмоцеле после абдоминального родоразрешения у всех пациенток осуществляли при помощи роботизированной системы da Vinci Si («Intuitive Surgical Inc.», США).

Обработку полученных данных проводили стандартными методами описательной и вариационной статистики.

Исследование проведено в рамках диссертации и согласовано с Локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (выписка из протокола ЛЭК № 10-18 от 07.11.2018).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ жалоб пациенток показал, что часто женщины испытывали боли тянущего и ноющего характера в надлобковой области, появляющиеся или усиливающиеся во время менструации (у 6 больных), 1 пациентка жаловалась на интенсивные болевые ощущения, 5 пациенток отмечали увеличение продолжительности менструации до 9–12 дней, 7 больных — мажущие коричневые выделения из половых путей после менструации, 7 больных — болевые ощущения во время полового акта, у 3-х пациенток наблюдали вторичное бесплодие, что совпадает с данными литературы [8–10].

Впервые указанные жалобы манифестировали у большинства пациенток через 6–14 мес после оперативных родов. Среди экстрагенитальной патологии у двух пациенток отмечена нейроциркуляторная дистония, у одной — хронический гастрит, у одной — хронический тонзиллит, у трёх — миопия слабой и средней степени. Менструальная функция до наступления беременности особенностей не имела. Возраст менархе в среднем составил $13,5 \pm 1,4$ года.

От одного до двух самопроизвольных выкидышей отмечены в прошлом у двух пациенток, искусственные аборты — у трёх.

Роды путём операции кесарева сечения в плановом ($n=4$) и экстренном ($n=3$) порядке имелись в анамнезе у всех пациенток, причём одно абдоминальное хирургическое родоразрешение в прошлом отмечено у шести женщин, а два — у одной женщины.

Количество осложнений, согласно данным литературы, после экстренных операций кесарева сечения достоверно больше, чем после абдоминального родоразрешения в плановом порядке [8, 11].

Среди гинекологических заболеваний в анамнезе у двух больных отмечена доброкачественная патология шейки матки (полипы цервикального канала), у двух — сальпингоофорит, у одной — доброкачественная опухоль яичника, по поводу которой лапароскопическим доступом выполнена резекция яичников в пределах здоровых тканей.

В настоящее время для диагностики истмочеле наибольшее распространение получили трансвагинальное ультразвуковое исследование и гидросонография с контрастированием, в процессе которой возможна визуализация дефекта наполнения (истмочеле) и измерение его параметров [12–14].

Диагностика истмочеле в нашем исследовании базировалась на данных трансвагинальной эхографии с доплерометрией при вполностью наполненном мочевом пузыре, МРТ и офисной гистероскопии.

Эхографическими критериями истмочеле считали:

- прерывистость контуров рубца;
- истончение миометрия в области рубца до менее 2–3 мм;
- отсутствие миометрия в оперированном участке;
- визуализация «ниши» в миометрии;
- ослабление васкуляризации миометрия в зоне рубца при доплерометрии;
- неровный контур задней стенки мочевого пузыря;
- визуализация гематомы в ретровезикальной области.

При томографическом исследовании истмочеле манифестировалось выраженным истончением (менее 2–3 мм) или отсутствием миометрия в оперированном участке, деформацией задней стенки мочевого пузыря, присутствием «конусовидных» ниш различного объёма в миометрии передней стенки матки, что совпадает с результатами других исследователей [15].

При гистероскопии, которую осуществляли с 5-го по 8-й день менструального цикла, визуализировали «нишу» (истмочеле) глубиной от 3 до 9 мм и длиной от 7 до 20 мм в области рубца на передней стенке матки на уровне внутреннего зева, чуть выше или чуть ниже последнего. Углубление «ниши» было наполнено, как правило, густым коричневым содержимым, которое вымывалось из полости матки током жидкости.

Хирургическое лечение истмочеле после абдоминального родоразрешения выполняют в настоящее время гистероскопическим, влагалищным, абдоминальным

и лапароскопическим доступами [3, 8–10]. Гистероскопический доступ противопоказан пациенткам, планирующим очередную беременность, и его осуществляли только с целью нивелирования патологических клинических симптомов.

Лапароскопическую метропластику нередко дополняют вспомогательными методами исследования и манипуляциями (трансректальная сонография, гистероскопия и трансиллюминация, катетеризация полости матки), позволяющими улучшить идентификацию истмочеле.

Результаты отечественных и зарубежных исследований показывают эффективность и безопасность абдоминальной коррекции истмочеле, однако, согласно нашему мнению, при наличии репродуктивных планов возможен и малоинвазивный доступ, обеспечивающий оптимальную визуализацию анатомических структур и, как следствие, уменьшение риска повреждения смежных органов, снижение кровопотери в процессе иссечения рубцовой ткани и выполнения метропластики, в связи с чем для пациенток репродуктивного возраста с истмочеле, имеющих гравидарные планы и ухудшение качества жизни после кесарева сечения, мы разработали трёхэтапную хирургическую программу в рамках одного оперативного вмешательства с использованием роботизированного хирургического комплекса Da Vinci Si, который показал свою эффективность не только в гинекологии, но и в смежных с ней специальностях [6, 16–18].

Программа включает:

- I этап — расширение цервикального канала с последующей фиксацией матки при помощи маточного манипулятора;
- II этап — идентификация и иссечение несостоятельного рубца на передней стенке матки с последующим выполнением метропластики;
- III этап — введение в полость матки антиадгезивного геля.

Хирургическая техника

I этап:

- трансвагинальным доступом выполняли расширение цервикального канала до № 8 инструментами Гегара, фиксацию и «вывешивание» матки при помощи манипулятора модели Клермон–Ферран (Clermont–Ferrand model, Франция) с винтообразным изоэлектрическим наконечником;
- доступ в брюшную полость и малый таз осуществляли с использованием роботической системы da Vinci Si: инсталляцию роботической системы проводили после наложения пневмоперитонеума и установления в типичных точках четырёх троакарных, одного диаметром 12 мм, а трёх других — по 8 мм. Осуществляли совмещение роботической стойки PatientCart и введённых троакаров. Для лучшей экспозиции проекции рубца использовали 30° 3D-оптику.

II этап:

- роботическим инструментарием с технологией EndoWrist проводили адгезиолизис, вскрывали пузырно-маточную складку латерально от зоны рубца, осуществляли мобилизацию задней стенки мочевого пузыря и передней стенки матки до уровня переднего свода влагалища ниже области рубца. Использование маточного манипулятора облегчало подъём, наклон вперёд–назад и ротацию матки вправо и влево в зависимости от места работы хирурга, а также способствовало прочной фиксации тканей. Винтообразный изоэлектрический наконечник инструмента служил ориентиром при иссечении рубца и ушивании раны на матке;
- идентифицировали несостоятельный рубец на матке и маркировали его при помощи монополярного электрода в режиме «резки» (30 Вт), после чего «холодным» способом (ножницы) иссекали рубец в пределах здоровой ткани;
- метропластику осуществляли путём наложения двухрядного (слизисто-мышечный и мышечно-мышечный) шва с применением системы закрытия ран V-Lock (2-0), характеризующейся отсутствием обратного хода нити;
- проводили перитонизацию непрерывными рассасывающимися швами.

III этап:

- удаляли маточный манипулятор и в полость матки вводили 3 мл антиадгезивного геля.

Ни в одном из наблюдений не применяли конверсионную лапаротомию.

Продолжительность операции варьировала от 45 до 70 мин. Следует отметить, что использование систем V-Lock сокращает продолжительность операций за счёт анкерных элементов. Интраоперационная кровопотеря составила около 30–80 мл.

Ранний послеоперационный период характеризовался быстрой активизацией пациенток, которые получали курс антибактериальной, противовоспалительной, десенсибилизирующей, инфузионной, антикоагулянтной терапии. В течение следующих 9 мес пациенткам рекомендовали применять контрацепцию.

Гистологическое исследование иссечённых рубцов показало разрастание соединительной ткани (у 7 пациенток), фиброз и отёк, участки некроза и дезорганизации ткани (у 5 больных), ангиоматоз (у 2 пациенток).

В процессе амбулаторного наблюдения в течение 3–36 мес пациентки отмечали положительные результаты хирургического лечения, улучшение качества жизни, обусловленное нивелированием патологических симптомов.

При контрольной эхографии (через 1, 6, 12 мес) наблюдали нормальную толщину миометрия (9–11 мм) и адекватный кровоток в зоне метропластики у всех пациенток.

Через 6 мес после метропластики во время офисной гистероскопии «ниша» не визуализировалась у всех пациенток.

У трех пациенток беременность наступила через 16–20 мес после реконструктивно-пластической операции на матке и завершилась своевременными оперативными родами. Наблюдаются по беременности со сроком 12 и 29 нед. две пациентки, а две женщины продолжают приём оральных контрацептивов, планируя очередную беременность не ранее чем через год.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексная динамическая оценка состояния рубца на матке до и после реконструктивно-пластической операции по поводу истмочеце (эхография, МРТ, офисная гистероскопия) способствует улучшению качества диагностики и позволяет прогнозировать в дальнейшем репродуктивный потенциал у пациенток с несостоятельным рубцом на матке после абдоминального родоразрешения в анамнезе.

Использование роботизированной системы da Vinci Si для хирургической коррекции истмочеце обеспечивает объёмную 3D-визуализацию анатомических структур (рубца на матке, сосуды, нервы, мочеточники, мочевой пузырь и др.), способствует оптимизации хирургических манипуляций в ограниченном пространстве малого таза, что приводит к сокращению продолжительности операций и интраоперационной кровопотери, минимизации интра- и послеоперационных осложнений, содействует ускоренной послеоперационной реабилитации больных.

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 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Филиппов Е.Ф., Пирожник Е.Г., Мелконьянц Т.Г., и др. Опыт использования трансвагинального экстраперитонеального доступа в хирургическом лечении несостоятельности рубца на матке после кесарева сечения // Кубанский научный медицинский вестник. 2018. Т. 25, № 1. С. 40–45. doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-1-40-45
2. Давыдов А.И., Таирова М.Б., Шахламова М.Н. Хирургическая коррекция (метропластика) полной несостоятельности рубца на матке после кесарева сечения в отдаленном периоде // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020. Т. 19, № 3. С. 107–109. doi: 10.20953/1726-1678-2020-3-107-109
3. Ищенко А.И., Давыдов А.И., Александров Л.С., и др. Несостоятельность рубца на матке после кесарева сечения. Выбор метода хирургического вмешательства // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018. Т. 17, № 4. С. 51–59. doi: 10.20953/1726-1678-2018-4-51-59
4. Marino M.V., Shabat G., Gulotta G., Komorowski A.L. From Illusion to Reality: A Brief History of Robotic Surgery // Surg Innov. 2018. Vol. 25, N 3. P. 291–296. doi: 10.1177/1553350618771417
5. Morelli L., Guadagni S., Di Franco G., et al. Use of the new da Vinci Xi® during robotic rectal resection for cancer: a pilot matched-case comparison with the da Vinci Si® // Int J Med Robot. 2017. Vol. 13, N 1. doi: 10.1002/rcs.1728
6. Попов А.А., Атрошенко К.В., Слободянюк Б.А., Ашурова Г.З., Зинган Ш.И. Роботохирургия в гинекологии // Кубанский научный медицинский вестник. 2016. № 1. С. 116–120.
7. Хатьков И.Е., Пономарева Ю.Н., Логинова Е.А., Ульянова А.В., Иванова Л.Б. Робот-ассистированная лапароскопия в лечении онкогинекологических заболеваний // Эндоскопическая хирургия. 2020. Т. 26, № 2. С. 5057. doi: 10.17116/endoskop20202602150
8. Краснополский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А., Логутова Л.С. Несостоятельность шва (рубца) на матке после кесарева сечения: проблемы и решения // Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. Т. 15, № 3. С. 4–8. doi: 10.17116/rosakush20151534-8
9. Брунин Д.В., Михаелян Н.С., Хохлова И.Д., и др. Опыт лапароскопической коррекции несостоятельности рубца на матке после операции кесарева сечения // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2018. Т. 5, № 3. С. 148–153. doi: 10.18821/2313-8726-2018-5-3-148-153
10. Aimi G., Buggio L., Berlanda N., Vercellini P. Laparoscopic repair of a symptomatic post-caesarean section isthmocoele: a video case report // Fertil Steril. 2017. Vol. 107, N 6. P. e17–e18. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.04.004
11. Vitale S.G., Ludwin A., Vilos G.A., et al. From hysteroscopy to laparoendoscopic surgery: what is the best surgical approach for symptomatic isthmocoele? A systematic review and meta-analysis // Arch Gynecol Obstet. 2020. Vol. 301, N 1. P. 33–52. doi: 10.1007/s00404-020-05438-0
12. Ножничева О.Н., Семёнов И.А., Беженарь В.Ф. Рубец на матке после операции кесарева сечения и оптимальный алгоритм диагностики его состояния // Лучевая диагностика и терапия. 2019. № 2. С. 85–90. doi: 10.22328/2079-5343-2019-10-2-85-90
13. Antila-Långsjö R., Mäenpää J.U., Huhtala H., Tomás E., Staff S. Comparison of transvaginal ultrasound and saline contrast sonohysterography in evaluation of cesarean scar defect: a prospective cohort study // Acta Obstet Gynecol Scand. 2018. Vol. 97, N 9. P. 1130–1136. doi: 10.1111/aogs.13367
14. Giral E., Capmas P., Levailant J.M., Berman A., Fernandez H. Apport de l'hystérosonographie pour le diagnostic des isthmocèles // Gynecol Obstet Fertil. 2015. Tome 43, N 11. P. 693–698. doi: 10.1016/j.gyobfe.2015.09.015
15. Donnez O., Donnez J., Orellana R., Dolmans M.M. Gynecological and obstetrical outcomes after laparoscopic repair of a cesarean scar defect in a series of 38 women // Fertil Steril. 2017. Vol. 107, N 1. P. 289–296.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.033
16. Федоров А.В., Кригер А.Г., Берелавичус С.В., Ефанов М.Г., Горин Д.С. Робот-ассистированные операции в абдоминальной хирургии // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2010. № 1. С. 1621.
17. Васильев А.О., Говоров А.В., Колонтарев К.Б., и др. Современные роботические технологии в лечении урологических заболеваний // Медицинский алфавит. 2017. Т. 3, № 33. С. 25–28.
18. Levinson K.L., Auer M., Escobar P.F. Evolving technologies in robotic surgery for minimally invasive treatment of gynecologic cancers // Expert Rev Med Devices. 2013. Vol. 10, N 5. P. 603–610. doi: 10.1586/17434440.2013.827509

REFERENCES

1. Filippov EF, Pirozhnik EG, Melkonians TG, et al. Experience of transvaginal extraperitoneal approach in surgical treatment of uterine scar leak after caesarian section. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018;25(1):40–45. (In Russ). doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-1-40-45
2. Davydov AI, Tairova MB, Shakhlamova MN. Surgical correction (metroplasty) of the complete failure of the uterine scar after caesarean section in a distant period. *Vopr ginekolog akus perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2020;19(3):107–109. (In Russ). doi: 10.20953/1726-1678-2020-3-107-109
3. Ishchenko AI, Davydov AI, Aleksandrov LS, et al. Uterine scar incompetency after the cesarean section. Choice of surgical intervention method. *Vopr ginekolog akus perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2018;17(4):51–59. (In Russ). doi: 10.20953/1726-1678-2018-4-51-59
4. Marino MV, Shabat G, Gulotta G, Komorowski AL. From Illusion to Reality: A Brief History of Robotic Surgery. *Surg Innov*. 2018;25(3):291–296. doi: 10.1177/1553350618771417
5. Morelli L, Guadagni S, Di Franco G, et al. Use of the new da Vinci Xi® during robotic rectal resection for cancer: a pilot matched-case comparison with the da Vinci Si®. *Int J Med Robot*. 2017;13(1). doi: 10.1002/rcs.1728
6. Popov AA, Atroshenko KV, Slobodyanuyk BA, Ashurova GZ, Zingan SI. Robotic Surgery in Gynecology. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2016;(1):116–120. (In Russ).
7. Khatkov IE, Ponomareva YuN, Loginova EA. Robot-assisted laparoscopy in the treatment of gynecological oncological diseases. *Endoscopic Surgery*. 2020;26(2):5057. (In Russ). doi: 10.17116/endoskop20202602150

8. Krasnopol'skiĭ VI, Buianova SN, Shchukina NA, Logutova LS. Uterine suture (scar) incompetence after cesarean section: Problems and solutions (an editorial). *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2015;15(3):48. (In Russ.). doi: 10.17116/rosakush20151534-8
9. Bryunin DV, Mikhayelyan NS, Khokhlova Irina D, et al. Experience of laparoscopic correction of failure of the uterine scar after the cesarean operation. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2018;5(3):148–153. (In Russ.). doi: 10.18821/2313-8726-2018-5-3-148-153
10. Aimi G, Buggio L, Berlanda N, Vercellini P. Laparoscopic repair of a symptomatic post-cesarean section isthmocele: a video case report. *Fertil Steril*. 2017;107(6):e17–e18. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.04.004
11. Vitale SG, Ludwin A, Vilos GA, et al. From hysteroscopy to laparoendoscopic surgery: what is the best surgical approach for symptomatic isthmocele? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(1):33–52. doi: 10.1007/s00404-020-05438-0
12. Nozhnitsseva ON, Semenov IA, Bezhenar VF. The scar on the uterus after cesarean section and the optimal algorithm for diagnostics. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2019;(2):85–90. (In Russ.). doi: 10.22328/2079-5343-2019-10-2-85-90
13. Antila-Långsjö R, Mäenpää JU, Huhtala H, Tomás E, Staff S. Comparison of transvaginal ultrasound and saline contrast sonohysterography in evaluation of cesarean scar defect: a prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(9):1130–1136. doi: 10.1111/aogs.13367
14. Giral E, Capmas P, Levaillant JM, Berman A, Fernandez H. Interest of saline contrast sonohysterography for the diagnosis of cesarean scar defects. *Gynecol Obstet Fertil*. 2015;43(11):693–698. (In French). doi: 10.1016/j.gyobfe.2015.09.015
15. Donnez O, Donnez J, Orellana R, Dolmans MM. Gynecological and obstetrical outcomes after laparoscopic repair of a cesarean scar defect in a series of 38 women. *Fertil Steril*. 2017;107(1):289–296. e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.033
16. Fedorov AV, Kriger AG, Berelavichus SV, Efanov MG, Gorin DS. Robotic-assisted abdominal surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2010;(1):1621. (In Russ.).
17. Vasil'ev AO, Govorov AV, Kolontarev KB, et al. Sovremennye roboticheskie tekhnologii v lechenii urologicheskikh zabolevanii. *Medical alphabet*. 2017;3(33):25–28. (In Russ.).
18. Levinson KL, Auer M, Escobar PF. Evolving technologies in robotic surgery for minimally invasive treatment of gynecologic cancers. *Expert Rev Med Devices*. 2013;10(5):603–610. doi: 10.1586/17434440.2013.827509

ОБ АВТОРАХ

* **Хохлова Ирина Дмитриевна**, канд. мед. наук, доцент;

адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8547-6750>;

e-mail: irhohlova5@gmail.com

Брюнин Дмитрий Викторович, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5969-4217>;

e-mail: bryun777@mail.ru

Михаелян Нана Славиковна, аспирант;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5880-1861>;

e-mail: nana1991@inbox.ru

Баквалова Алла Алексеевна, канд. мед. наук, врач;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3966-3296>;

e-mail: allbak0202@yandex.ru

Джибладзе Теа Амирановна, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1540-5628>;

e-mail: djiba@bk.ru

Гадаева Ирина Викторовна, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0144-4984>;

e-mail: irina090765@gmail.com

Чушков Юрий Васильевич, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8125-1829>;

e-mail: obstetrics-gynecology@list.ru

Свидинская Евгения Александровна, канд. мед. наук,

ассистент;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2368-1932>;

e-mail: svidinskaya@gmail.com

Асамбаева Айлар, аспирант;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5399-7586>;

e-mail: dr.ailar7@gmail.com

AUTHORS INFO

* **Irina D. Khokhlova**, MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor;

address: 119991, 8 Trubetskaya str., build. 2, Moscow,

Russian Federation;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8547-6750>;

e-mail: irhohlova5@gmail.com

Dmitrii V. Bryunin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5969-4217>;

e-mail: bryun777@mail.ru

Nana S. Mikhaelyan, post-graduate student;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5880-1861>;

e-mail: nana1991@inbox.ru

Alla A. Bakhvalova, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3966-3296>;

e-mail: allbak0202@yandex.ru

Tea A. Dzhibladze, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1540-5628>;

e-mail: djiba@bk.ru

Irina V. Gadaeva, MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0144-4984>;

e-mail: irina090765@gmail.com

Yurii V. Chushkov, MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8125-1829>;

e-mail: obstetrics-gynecology@list.ru

Evgeniya A. Svidinskaya, MD, Cand. Sci. (Med.),

assistant lecturer;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2368-1932>;

e-mail: svidinskaya@gmail.com

Ailar Asambaeva, post-graduate student;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5399-7586>;

e-mail: dr.ailar7@gmail.com

Ищенко Анатолий Иванович, д-р мед. наук, профессор,
зав. кафедрой;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3338-1113>;
e-mail: 7205502@mail.ru

Anatolii I. Ishchenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Head of the Department;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3338-1113>;
e-mail: 7205502@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-4-231-237>

Морфологические особенности эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом атрофической формы и нарушением гемодинамики

Г.Х. Газизова, А.Г. Ящук, А.В. Масленников, Л.А. Даутова, Г.Ю. Батталова

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Хронический эндометрит — клиничко-морфологический синдром, при котором в результате персистирующего повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую трансформацию и рецептивность слизистой оболочки тела матки.

Цель исследования — выявить морфологические особенности эндометрия у пациенток с атрофической формой хронического эндометрита на фоне нарушения гемодинамики в эндометрии.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 86 пациенток, которых разделили на две группы: в 1-ю группу вошли 44 пациентки с хроническим эндометритом и нарушением гемодинамики в эндометрии, во 2-ю группу — 42 пациентки с хроническим эндометритом без нарушения микроциркуляции в эндометрии. В пролиферативную фазу менструального цикла у пациенток выполняли пайпель-биопсию эндометрия для гистологического и иммуногистохимического исследования с определением экспрессии VEGF, TGF- β и CD138.

Результаты. У пациенток с хроническим эндометритом атрофической формы на фоне нарушения гемодинамики в эндометрии при гистологическом исследовании выявили склероз сосудов, плазматические клетки, воспалительные инфильтраты, фиброз стромы, а также образование гранулём и очагов кровоизлияния.

Заключение. При изучении морфологической картины хронического эндометрита атрофической формы с нарушением гемодинамики отмечено образование рубцовой ткани, вызывающее нарушение циркуляции крови, что приводит к очаговым кровоизлияниям в слизистой оболочке матки. По данным иммуногистохимического исследования, у пациенток с нарушением гемодинамики в эндометрии статистически достоверно понижена экспрессия VEGF и повышена экспрессия TGF- β , что показывает выраженность фиброза.

Ключевые слова: хронический эндометрит; нарушение гемодинамики; сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF); трансформирующий фактор роста бета (TGF- β).

Как цитировать:

Газизова Г.Х., Ящук А.Г., Масленников А.В., Даутова Л.А., Батталова Г.Ю. Морфологические особенности эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом атрофической формы и нарушением гемодинамики // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2022. Т. 9, № 4. С. 231–237. doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-4-231-237

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-4-231-237>

Morphological features of the endometrium in patients with atrophic chronic endometritis and impaired hemodynamics

Gulnaz Kh. Gazizova, Alfiya G. Yashchuk, Anton V. Maslennikov, Liliana A. Dautova, Gyuzel' Yu. Battalova

Bashkir State Medical University, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Chronic endometritis is a clinical and morphological syndrome in which, due to persistent endometrial damage to the endometrium by an infectious agent, multiple secondary morphofunctional changes occur that impair cyclic transformation and receptivity of the uterine mucosa.

AIM: This study aimed to reveal morphological features of the endometrium in patients with atrophic chronic endometritis and impaired hemodynamics in the endometrium.

MATERIALS AND METHODS: The study involved 86 female patients divided into two groups. Group 1 comprised 44 patients with chronic endometritis and impaired endometrial hemodynamics. Group 2 included 42 patients with chronic endometritis without impaired microcirculation in the endometrium. The patients underwent endometrial pipelle biopsy for histological and immunohistochemical examination to determine the expression of VEGF, TGF- β and CD138 during the proliferative phase of the menstrual cycle.

RESULTS: Histological examination revealed vascular sclerosis, plasma cells, inflammatory infiltrates, stromal fibrosis, granulomas, and hemorrhagic foci in patients with atrophic chronic endometritis and impaired hemodynamics.

CONCLUSIONS: While examining the morphological picture of atrophic chronic endometritis with impaired hemodynamics, the formation of scar tissue was noted resulting in impaired blood circulation, which leads to focal hemorrhages in the uterine mucosa. According to immunohistochemical analysis, patients with impaired endometrial hemodynamics showed a statistically significant decrease in VEGF and an increase in TGF- β expression, which indicates the severity of fibrosis.

Keywords: chronic endometritis; impaired hemodynamics; vascular endothelial growth factor (VEGF); transforming growth factor-beta (TGF- β).

To cite this article:

Gazizova GK, Yashchuk AG, Maslennikov AV, Dautova LA, Battalova GYu. Morphological features of the endometrium in patients with atrophic chronic endometritis and impaired hemodynamics. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2022;9(4):231–237. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-4-231-237

Received: 11.07.2022

Accepted: 24.09.2022

Published: 09.12.2022

ВВЕДЕНИЕ

Хронический эндометрит (ХЭ) — клинико-морфологический синдром, при котором в результате персистирующего повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают множественные вторичные морфофункциональные изменения, нарушающие циклическую трансформацию и рецептивность слизистой оболочки тела матки [1].

Эндометрий представлен гормонально регулируемой популяцией клеток, характеризующейся циклическими морфологическими и биохимическими изменениями, которые создают оптимальные условия для имплантации и развития эмбриона, пролонгирования беременности [2]. Изменения при ХЭ могут вызвать нарушение нормального функционирования репродуктивной системы [3], так как длительный воспалительный процесс приводит к деструктивным изменениям эндометрия [4]. Морфологически данные изменения проявляются атрофией желёз эндометрия и нарушением кровотока в нём. Именно кровоток в эндометрии считается одним из ключевых факторов для реализации репродуктивной функции [5, 6].

Морфологический субстрат нарушения васкуляризации — склероз сосудов эндометрия и снижение экспрессии васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF), максимум которого должен регистрироваться в средней секреторной фазе менструального цикла [7]. Важнейшую роль в развитии ХЭ играет трансформирующий фактор роста (TGF-β), который служит гистологическим маркером фиброза в тканях и показывает тяжесть заболевания [8, 9].

За последние несколько десятилетий проведено множество исследований ткани эндометрия для выявления ключевых рецепторов, цитокинов, иммунокомпетентных клеток и белковых паттернов, участвующих в процессе имплантации. Однако до сих пор число пациенток с ХЭ не уменьшается, а лишь прогрессивно увеличивается, что говорит об актуальности дальнейшего поиска факторов, влияющих на развитие атрофической формы ХЭ с нарушением микроциркуляции.

Цель исследования — выявить морфологические особенности эндометрия у пациенток с атрофической формой ХЭ на фоне нарушения гемодинамики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 86 пациенток с морфологически подтверждённым диагнозом ХЭ, обратившихся на этапе планирования беременности в учреждения — клинические базы кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО¹ Башкирского государственного медицинского университета. Всем пациенткам провели обследование в соответствии с приказом

Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». У пациенток подробно собраны жалобы, изучены соматический и гинекологический анамнез и проведены общеклинические и гинекологические исследования.

Критерии включения в исследование:

- возраст от 18 до 45 лет;
- толщина М-эхо в период «окна имплантации» менее 8 мм с нарушением кровотока в спиральных артериях (по данным ультразвукового исследования);
- наличие хронического эндометрита по результатам клинико-лабораторного и инструментального обследования;
- сохранённая овуляторная функция яичников;
- согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- наличие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации или обострения, которые могут повлиять на проведение исследования;
- высокий риск венозных тромбозмболических осложнений;
- гинекологические заболевания: миома матки, трубно-перитонеальное или эндокринное бесплодие, пороки развития матки;
- инфекционные заболевания любой локализации (до завершения их лечения);
- отказ пациентки от участия в исследовании.

Всем пациенткам выполнили пайпель-биопсию эндометрия с дальнейшим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием — определяли экспрессию маркеров: VEGF — для оценки ангиогенеза, TGF-β — для оценки выраженности фиброза. Оценку степени экспрессии проводили полуколичественным методом по системе Histochemical score (H-score), определяли также уровень CD138 для верификации воспаления (ХЭ).

Для описания выраженности экспрессии на ста изучаемых клетках для каждого фактора использовали следующее правило: 0 — нет окрашивания, 1 — слабое окрашивание, 2 — умеренное окрашивание, 3 — сильное окрашивание; затем проводили подсчёт по формуле: $H\text{-score} = \sum P_i \times i$, где P_i — процент клеток, окрашенных с разной интенсивностью, i — интенсивность окрашивания, выраженная в баллах, от 0 до 3.

Всех пациенток разделили на две группы: 1-я группа — 44 пациентки с ХЭ и нарушением гемодинамики в эндометрии, 2-я группа — 42 пациентки с ХЭ без нарушения микроциркуляции в эндометрии.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 10.0. В связи с малым объёмом выборки оценку различий между двумя независимыми группами осуществляли с использованием U-критерия Манна-Уитни. Для описания центральной тенденции данных предпочтение отдали медиане (Me), что позволяет исключить статистические ошибки.

¹ Институт дополнительного профессионального образования

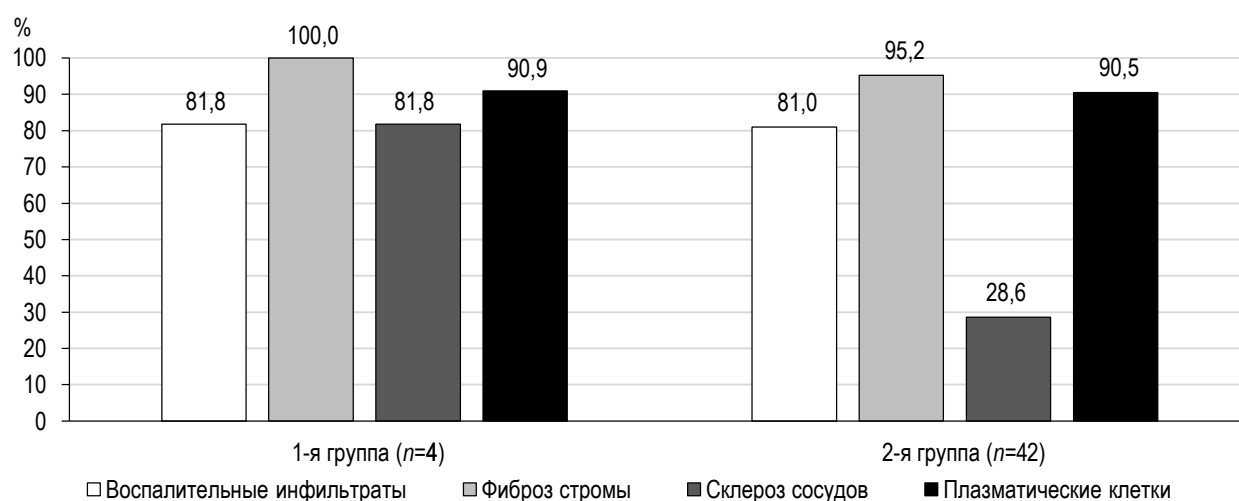


Рис. 1. Сравнительная морфологическая характеристика эндометрия у пациенток двух групп исследования (частота встречаемости признака, %).

Fig. 1. Comparative morphological characteristics of the endometrium in patients of the two study groups (frequency of occurrence of the trait, %).

Статистически значимыми считали различия, при которых вероятность ошибки (p) составляла 0,05 или ниже.

Исследование проведено в рамках диссертационной работы, в соответствии с этическими и юридическими нормами. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию их медицинских данных. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета (протокол № 9 от 15.12.2021).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Медиана возраста пациенток в 1-й группе составила 28 (21; 43) лет, во второй группе — 27 (22; 44) лет. Статистически значимых различий по возрасту выявлено не было ($p > 0,05$). При анализе клинико-биохимических показателей у женщин, участвовавших в исследовании, различия также оказались статистически незначимыми.

В нашем исследовании у всех пациенток в анамнезе имелись самопроизвольные выкидыши, медиана частоты которых составила 2 (0; 5). Последний самопроизвольный выкидыш произошёл не позднее 2019 года в обеих группах. У всех пациенток с нарушением кровотока в эндометрии имелись жалобы на нарушения менструального цикла по типу гипоменореи, что скорее всего связано с атрофией эндометрия. При оценке возраста менархе и продолжительности менструального цикла (МЦ) статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$).

По данным ультразвукового исследования установлено, что у всех пациенток выявлены от 3 до 4 косвенных признаков ХЗ у каждой пациентки (неоднородность толщины М-эхо, расширение полости матки до 0,3–0,7 мм за счёт жидкостного содержимого, гиперэхогенные образования в базальном слое эндометрия, участки сниженной

эхогенности, гипозоногенный контур полости матки). Статистически значимых различий между группами выявлено не было. При оценке М-эхо в 1-й группе медиана толщины М-эхо составила 3,2 (2,3; 6,8) мм, во 2-й группе — 5,4 (3,8; 7,7) мм.

Морфологическая оценка эндометрия проведена в пролиферативную фазу менструального цикла на 7–8-й день цикла. По результатам гистологического исследования группы сопоставимы по морфологическим характеристикам. Сравнительная морфологическая характеристика эндометрия показана на рисунке 1. Диагноз ХЗ считали подтверждённым при наличии 3–4 признаков в биоптатах. Установлено, что в 1-й группе склероз сосудов эндометрия встречался чаще, чем во 2-й группе. По остальным параметрам статистически значимых различий не выявлено. Стоит отметить, что чаще всего в обеих группах встречался фиброз стромы эндометрия: в 1-й группе у 100% пациенток, во 2-й группе — у 95,2%, что говорит о давности заболевания (рис. 2).

На рисунке 2 показан эндометрий в фазе пролиферации. Строма фиброзирована с инфильтрацией лимфоцитами (с формированием лимфоидных фолликулов), плазматическими преимущественно вокруг желёз, с участками разрастания соединительной ткани, с многочисленными суженными сосудами. Часть желёз индифферентного типа с дистрофическими изменениями эпителия.

Эпителиальный слой, выстилающий полость матки, характеризовался деструктивными изменениями апикальной части эпителиоцитов, что проявлялось уменьшением объёма клетки и вакуолизацией цитоплазмы клетки, а иногда и ядра. Эти морфологические трансформации, сопровождающиеся разрушением клеточных структур, приводят к некротическим изменениям, набуханию цитоплазмы с последующим отрывом апикальной её части и к плотному расположению эпителиоцитов в полости

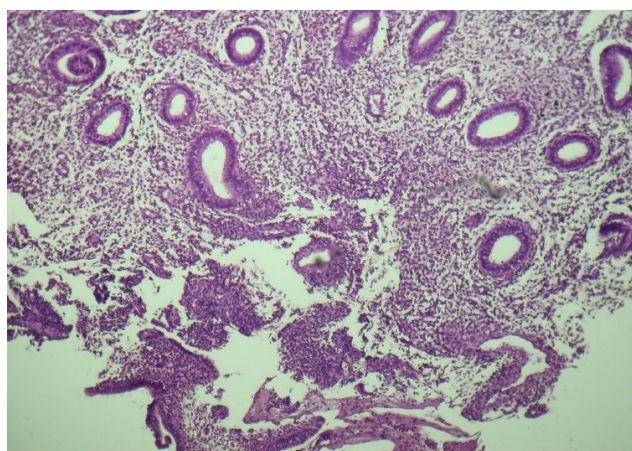


Рис. 2. Эндометрий в фазе пролиферации (окраска гематоксилином и эозином, увеличение 100).

Fig. 2. Endometrium in the proliferation phase (stained with hematoxylin and eosin, an increase of 100 times).

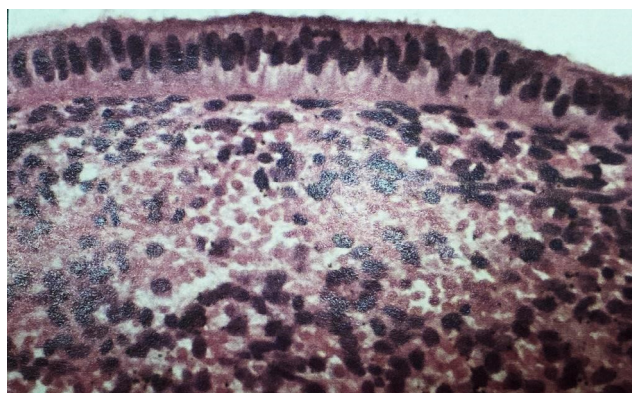


Рис. 3. Утолщение эпителиального слоя слизистой оболочки матки при хроническом эндометрите (окраска гематоксилином и эозином, увеличение 40).

Fig. 3. Thickening of the epithelial layer of the uterine mucosa in chronic endometritis (staining with hematoxylin and eosin, an increase of 40 times).

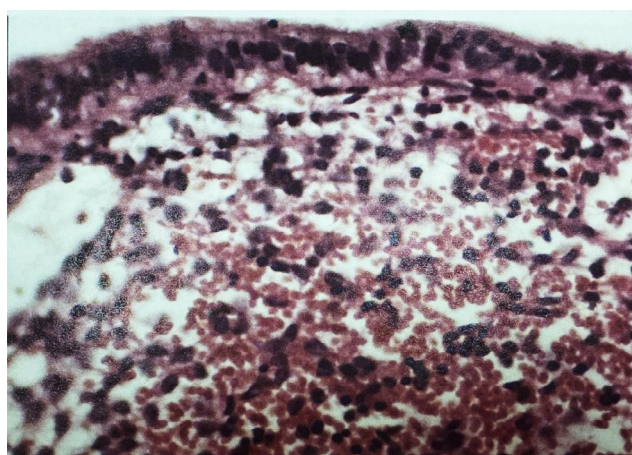


Рис. 4. Выход эритроцитов за пределы сосудистого русла слизистой оболочки матки при хроническом эндометрите: микрофотография (окраска гематоксилином и эозином, увеличение 40).

Fig. 4. Exit of erythrocytes beyond the vascular bed of the uterine mucosa in chronic endometritis: micrograph (staining with hematoxylin and eosin, magnification by 40 times).

матки. В целом, это показатель воспалительного процесса слизистой оболочки матки (рис. 3).

Отмечалось повышение проницаемости стенок микрососудов, а также повышение гидростатического, осмотического и онкотического давления в слизистой оболочке матки. Замедление кровотока в расширенных кровеносных сосудах сопровождалось нарушением реологических свойств крови с краевым стоянием лейкоцитов к эпителиоцитам капилляров и выходом лейкоцитов в окружающие ткани. При резком повышении давления в микроциркуляторном русле уже отмечался выход эритроцитов за пределы кровеносных сосудов (диапедез). В результате усиленная экссудация жидкой части крови и эмиграция лейкоцитов в слизистую оболочку матки способствовали отёку гистоструктур матки. Таким образом, в фазе экссудации формировался бесклеточный экссудат, а также клеточный экссудат воспалительного процесса слизистой оболочки матки (рис. 4).

При хроническом эндометрите определялись и зоны кровоизлияния в слизистой оболочке матки (рис. 5). Они занимали значительные участки, и при этом кровь вплотную прилегала к маточным железам, затрудняя их пролиферацию и функционирование.

В межклеточном веществе отмечалось накопление коллагеновых волокон с формированием гранулёмы как показателя хронического воспалительного процесса.

При иммуногистохимическом исследовании выявлены единичные плазматические клетки CD138 у пациенток в обеих группах, что ещё раз показывает давность процесса и отсутствие острого процесса в ткани эндометрия. В полученном материале провели оценку неоваскуляризации с помощью определения уровня экспрессии VEGF у женщин в обеих группах, для оценки выраженности фиброза определяли также экспрессию TGF- β в строме и в эпителии. Сравнительная характеристика экспрессии VEGF

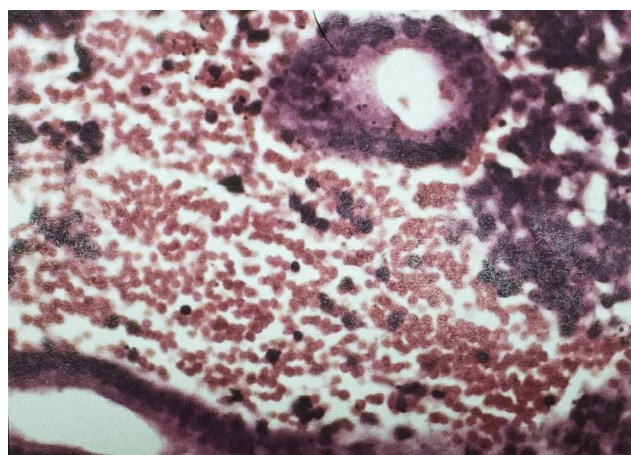


Рис. 5. Зона кровоизлияния в слизистой оболочке матки при хроническом эндометрите: микрофотография (окраска гематоксилином и эозином, увеличение 40).

Fig. 5. Hemorrhage zone in the uterine mucosa in chronic endometritis: micrograph (stained with hematoxylin and eosin, magnified 40 times).

Таблица 1. Сравнительная характеристика экспрессии VEGF и TGF- β при иммуногистохимическом исследовании, баллы (по шкале H-score)**Table 1.** Comparative characteristics of VEGF and TGF- β expression in immunohistochemical study, scores (on the H-score scale)

Показатель	1-я группа (n=44)		2-я группа (n=42)	
	эпителий	строма	эпителий	строма
VEGF	140 (100; 184)	135 (100; 215)	184 (172; 280)	190 (170; 220)
TGF- β	130 (100; 170)	135 (95; 180)	105 (70; 150)	100 (70; 120)

и TGF- β , выявленной при иммуногистохимическом исследовании, представлена в таблице 1.

У пациенток 1-й группы экспрессия VEGF оказалась статистически достоверно ниже, чем у пациенток 2-й группы, что говорит о выраженности нарушений ангиогенеза. У пациенток 1-й группы при иммуногистохимическом исследовании выявлены также более высокие значения экспрессии TGF- β в эпителиальном и стромальном компоненте. Повышенная экспрессия TGF- β свидетельствует о выраженности фиброза у пациенток с нарушением кровотока в эндометрии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при изучении морфологической картины хронического эндометрита атрофической формы с нарушением гемодинамики отмечено образование рубцовой ткани, вызывающее нарушение циркуляции крови, что приводит к очаговым кровоизлияниям в слизистой оболочке матки. В целом, определяются все особенности хронического воспалительного процесса с признаками формирования гранулемы и кровоизлияния. Перечисленные факторы стимулируют хронический воспалительный процесс и способствуют его самоподдержанию, и поэтому хроническое воспаление может иметь очень длительное течение.

При иммуногистохимическом исследовании у пациенток с ХЭ атрофической формы с нарушением

гемодинамики в эндометрии обнаружено понижение экспрессии VEGF, а также повышение экспрессии TGF- β , что демонстрирует выраженность фиброза. Выявленные особенности служат поводом для дальнейшего изучения и поиска новых методов лечения ХЭ атрофической формы с нарушением гемодинамики.

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 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит как причина нарушений репродуктивной функции // Гинекология. 2012. Т. 14, № 4. С. 16–18.
2. Унанян А.Л., Коссович Ю.М. Современные подходы к лечению больных с хроническим эндометритом // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2016. Т. 3, № 3. С. 141–148. doi: 10.18821/2313-8726-2016-3-3-141-148
3. Таболова В.К., Корнеева И.Е. Влияние хронического эндометрита на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий: морфо-функциональные и молекулярно-генетические особенности // Акушерство и гинекология. 2013. № 10. С. 17–22.
4. Simon C. Introduction: Do microbes in the female reproductive function matter? // Fertil Steril. 2018. Vol. 110, N 3. P. 325–326. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.041
5. Maged A.M., Kamel A.M., Abu-Hamila F., et al. The measurement of endometrial volume and sub-endometrial vascularity to replace the traditional endometrial thickness as predictors of in-vitro fertilization success // Gynecol Endocrinol. 2019. Vol. 35, N 11. P. 949–954. doi: 10.1080/09513590.2019.1604660
6. Kavurmaci S.A., Sahin G., Akdogan A., et al. Evaluating the role of endometrial colour Doppler dynamic tissue perfusion measurements in *in vitro* fertilisation success // J Obstet Gynaecol. 2022. Vol. 42, N 5. P. 1305–1311. doi: 10.1080/01443615.2021.1960292
7. Abraham S., Sanjay G., Majiyd N.A., et al. Encapsulated VEGF₁₂₁-PLA microparticles promote angiogenesis in human endometrium stromal cells // J Genet Eng Biotechnol. 2021. Vol. 19, N 1. P. 23. doi: 10.1186/s43141-021-00118-1
8. Wei Z., Han C., Li H., et al. Molecular Mechanism of Mesenchyme Homeobox 1 in Transforming Growth Factor β_1 -Induced P₃₁₁ Gene

Transcription in Fibrosis // *Front Mol Biosci.* 2020. N 7. P. 59. doi: 10.3389/fmolb.2020.00059

9. Liu L., Yang H., Guo Ya., Yang G., Chen Yu. The impact of chronic endometritis on endometrial fibrosis and reproductive prognosis

in patients with moderate and severe intrauterine adhesions: a prospective cohort study // *Fertil Steril.* 2019. Vol. 111, N 5. P. 1002–1010.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.01.006

REFERENCES

1. Shurshalina AV. Khronicheskiy endometrit kak prichina narusheniya reproduktivnoy funktsii. *Gynecology.* 2012;14(4):16–18. (In Russ).

2. Unanyan AL, Kossovich YM. Modern approaches to the management of patients with chronic endometritis. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology.* 2016;3(3):141–148. (In Russ). doi: 10.18821/2313-8726-2016-3-3-141-148

3. Tabolova VK, Korneeva IE. Vliyaniye khronicheskogo endometrita na iskhody programm vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii: morfo-funktsional'nye i molekulyarno-geneticheskie osobennosti. *Obstet Gynecol.* 2013;(10):17–22. (In Russ).

4. Simon C. Introduction: Do microbes in the female reproductive function matter? *Fertil Steril.* 2018;110(3):325–326. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.041

5. Maged AM, Kamel AM, Abu-Hamila F, et al. The measurement of endometrial volume and sub-endometrial vascularity to replace the traditional endometrial thickness as predictors of *in-vitro* fertilization success. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(11):949–954. doi: 10.1080/09513590.2019.1604660

6. Kavurmaci SA, Sahin G, Akdogan A, et al. Evaluating the role of endometrial colour Doppler dynamic tissue perfusion measurements in *in vitro* fertilisation success. *J Obstet Gynaecol.* 2022;42(5):1305–1311.

doi: 10.1080/01443615.2021.1960292

7. Abraham S, Sanjay G, Majiyd NA, et al. Encapsulated VEGF₁₂₁-PLA microparticles promote angiogenesis in human endometrium stromal cells. *J Genet Eng Biotechnol.* 2021;19(1):23. doi: 10.1186/s43141-021-00118-1

8. Wei Z, Han C, Li H, et al. Molecular Mechanism of Mesenchyme Homeobox 1 in Transforming Growth Factor β_1 -Induced P_{311} Gene Transcription in Fibrosis. *Front Mol Biosci.* 2020;(7):59. doi: 10.3389/fmolb.2020.00059

9. Liu L, Yang H, Guo Ya, Yang G, Chen Yu. The impact of chronic endometritis on endometrial fibrosis and reproductive prognosis in patients with moderate and severe intrauterine adhesions: a prospective cohort study. *Fertil Steril.* 2019;111(5):1002–1010.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.01.006

ОБ АВТОРАХ

* Газизова Гульназ Ханифовна, ассистент;
адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9529-3747>;
e-mail: karamelka5@inbox.ru

Ящук Альфия Галимовна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2645-1662>;
e-mail: alfiya_galimovna@mail.ru

Масленников Антон Васильевич, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1349-747X>;
e-mail: mas-anton@yandex.ru

Даутова Лилиана Анасовна, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8281-5515>;
e-mail: lil.d5@yandex.ru

Батталова Гюзель Юрьевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1641-9952>;
e-mail: karamelka5@inbox.ru

AUTHORS INFO

* Gulnaz Kh. Gazizova, assistant;
address: 450008, 3 Lenina str., Ufa, Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9529-3747>;
e-mail: karamelka5@inbox.ru

Alfiya G. Yashchuk, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2645-1662>;
e-mail: alfiya_galimovna@mail.ru

Anton V. Maslennikov, MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1349-747X>;
e-mail: mas-anton@yandex.ru

Liliana A. Dautova, MD, Cand. Sci. (Med.), assistant professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8281-5515>;
e-mail: lil.d5@yandex.ru

Gyuzel' Yu. Battalova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1641-9952>;
e-mail: karamelka5@inbox.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-4-239-246>

Отдалённый эффект применения противовирусной терапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий II степени

О.П. Виноградова¹, Н.А. Андреева², О.В. Епифанова¹, О.И. Артёмов³

¹Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал Российской медицинской академии последипломного образования, Пенза, Российская Федерация;

²Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, Саранск, Российская Федерация;

³Пензенский государственный университет, Медицинский институт, Пенза, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Для предсказания исхода цервикальной интраэпителиальной неоплазии (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) и построения индивидуального прогноза в настоящее время изучается продукция многих молекулярных маркеров при разных её степенях. Однако чётких критериев течения неоплазии пока не существует.

Цель исследования — оценка эффективности применения иммуномодулятора с противовирусным действием Аллокина-альфа (Аллоферона) при лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии средней степени тяжести с позиции длительного наблюдения.

Дизайн: проспективное исследование.

Материалы и методы. Обследовано 86 женщин репродуктивного возраста с цервикальной интраэпителиальной неоплазией II степени тяжести (CIN II), ассоциированной с вирусом папилломы человека (ВПЧ). В группе женщин с CIN II всем пациенткам проведено эксцизионное лечение с иссечением поражённого участка. Согласно дизайну исследования, 43 женщины после эксцизии находились под медицинским наблюдением (группа Ia), а у 43 участниц хирургическое лечение проведено на фоне применения исследуемого препарата (группа Ib). Оценку эффективности выбранной терапии проводили через 3, 12 и 18 мес посредством цитологического и кольпоскопического исследований, но основными критериями эффективности лечения было отсутствие ВПЧ или уменьшение вирусной нагрузки ниже значимых величин, а также отсутствие рецидивирования патологического процесса.

Результаты. Использование комбинации эксцизии и Аллокина-альфа (Аллоферона) продемонстрировало значительные преимущества по сравнению с монохирургическим лечением.

Заключение. Полученные в ходе проведённых исследований данные свидетельствуют о высокой элиминации ВПЧ и снижении вероятности рецидива после эксцизионного лечения у пациенток с CIN II на фоне применения препарата Аллокин-альфа (Аллоферон).

Ключевые слова: цервикальная интраэпителиальная неоплазия; рак шейки матки; вирус папилломы человека; высокий онкогенный риск; вирусная нагрузка.

Как цитировать:

Виноградова О.П., Андреева Н.А., Епифанова О.В., Артёмов О.И. Отдалённый эффект применения противовирусной терапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий II степени // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2022. Т. 9, № 4. С. 239–246.

doi: [10.17816/2313-8726-2022-9-4-239-246](http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-4-239-246)

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-4-239-246>

Long-term effect of antiviral therapy for grade II cervical intraepithelial neoplasia

Ol'ga P. Vinogradova¹, Natal'ya A. Andreeva², Ol'ga V. Epifanova¹, Ol'ga I. Artemova³

¹Penza Institute of Advanced Training of Doctors — Branch of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Penza, Russian Federation;

²Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation;

³Penza State University, Medical Institute, Penza, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: The production of many molecular markers at different grades of cervical intraepithelial neoplasia is currently being studied to predict the outcome of the disease and build an individual prognosis. However, no clear criteria for the course of neoplasia are available at this time.

AIM: This study aimed to assess the efficiency of the antiviral immunomodulator Allokin-alpha (Alloferon) in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia of moderate severity from the perspective of long-term follow-up.

DESIGN: Prospective study.

MATERIALS AND METHODS: We examined 86 women of reproductive age with grade II cervical intraepithelial neoplasia (CIN II) associated with human papillomavirus (HPV). In the CIN II group, all patients underwent excision of the affected area. According to the study design, 43 women were followed up after excision (Group 1a), while 43 participants were treated surgically and used the study drug (Group 1b). By cytological and colposcopic examination, the efficiency of the chosen therapy was assessed after 3, 12, and 18 months. However, the main criteria for the efficiency of treatment were the absence of HPV or a decrease in the viral load below significant values and the absence of recurrence of the pathological process.

RESULTS: The combination of excision and the use of Allokin-alpha (Alloferon) showed significant advantages over mono-surgical treatment.

CONCLUSIONS: The data obtained indicate high HPV elimination and reduced probability of recurrence after excisional treatment in patients with CIN II when using Allokin-alpha (Alloferon).

Keywords: cervical intraepithelial neoplasia; cervical cancer; human papillomavirus; high oncogenic risk; viral load.

To cite this article:

Vinogradova OP, Andreeva NA, Epifanova OV, Artemova OI. Long-term effect of antiviral therapy for grade II cervical intraepithelial neoplasia. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2022;9(4):239–246. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-4-239-246

Received: 09.08.2022

Accepted: 30.10.2022

Published: 09.12.2022

ВВЕДЕНИЕ

Для предсказания исхода цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) и построения индивидуально-го прогноза в настоящее время исследователи изучают продукцию многих молекулярных маркеров при разных её степенях. Однако чётких критериев течения CIN пока не существует. Частота персистирующей инфекции, вызванной вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска (ВКР), варьирует от 10 до 20–40% в популяции женщин репродуктивного возраста, причём с увеличением возраста степень CIN увеличивается, но рак шейки матки (РШМ) развивается в единичных случаях. Особое внимание уделяется вирусной нагрузке как главному фактору, способствующему дальнейшей агрессии вируса на многослойный плоский эпителий шейки матки [1, 2]. Лёгкие эпителиальные повреждения, к которым относится CIN I, не являются облигатным предраком, и вероятность регрессии в этом случае высока (60–70%) [3, 4]. Наибольший интерес представляет изучение CIN II из-за частого неблагоприятного исхода, ввиду чего важно определять прогнозы персистенции ВПЧ ВКР после проведённой хирургической операции и/или комбинированной терапии.

Цель работы — оценить эффективность и целесообразность применения иммуномодулятора с противовирусным действием Аллокина-альфа (Аллоферона) в лечении CIN II при долгосрочном наблюдении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 86 пациенток с CIN II степени молодого возраста по критериям ВОЗ (от 18 до 44 лет), находившихся на амбулаторном лечении в период с 2018 по 2020 год. Средний возраст исследуемых составил $36,9 \pm 0,5$ года.

Критериями включения в исследование стали: наличие ВПЧ-инфекции; CIN II, подтверждённая гистологически; отсутствие за последние 6 месяцев до начала исследования терапии препаратами, которые могли повлиять на результаты исследования; использование барьерного метода контрацепции; зона трансформации I или II типа; подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Обязательным условием считали заключение о нормоценозе по результатам микроскопического и микробиологического исследований.

Критерии исключения: возраст младше 18 и старше 45 лет; положительный тест на беременность; тяжёлая соматическая патология; приём лекарственных препаратов, которые могли повлиять на исследуемые показатели; невозможность следовать условиям протокола.

Всем больным провели эксцизию поражённой области шеечного эпителия согласно клиническим рекомендациям. При зоне трансформации I типа, полностью располагающейся на эктоцервиксе, независимо от размера, глубина иссечения составляла не менее 7 мм, при зоне

трансформации II типа — до 10 мм [5]. Слепым методом пациенток разделили на две группы. Пациенток группы Ia (43 женщины) оставили под динамическим наблюдением; группу Ib составили 43 пациентки, которым наряду с эксцизией проводили курс неспецифической иммунотерапии препаратом Аллокин-альфа (Аллоферон) (6 инъекций препарата подкожно, через день).

Олигопептидная молекула Аллокина-альфа (Аллоферона) индуцирует выработку интерферона и стимулирует работу системы клеток-киллеров. Применение этого препарата оказывает стимулирующее влияние на процессы распознавания лимфоцитами клеток с различными дефектами, а также ускоряет их естественный лизис.

В комплексное обследование, проведённое каждой пациентке, входило цитологическое исследование мазков с шейки матки, выполненное методом жидкостной цитологии, кольпоскопическое исследование и прицельная мультифокусная биопсия шейки матки для верификации диагноза. Концентрацию ДНК ВПЧ ВКР определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени при помощи диагностического комплекта «АмплиСенс® ВПЧ ВКР скрин-титр-FL». Анализ данных осуществлялся автоматически с использованием программного обеспечения, соответствующего применяемому оборудованию. Результаты определения концентрации ДНК ВПЧ выражались в Ig (ВПЧ на 100 тыс. клеток) и оценивались следующим образом: менее 3 Ig — мало-значимая, от 3 Ig до 5 Ig — клинически значимая, более 5 Ig — повышенная вирусная нагрузка.

Эффективность терапии оценивали на основании цитологических, кольпоскопических, клинических показателей и снижения вирусной нагрузки ниже клинически значимой и/или отсутствию ВПЧ.

Статистическая обработка данных выполнена с применением пакета программ Statistica for Windows v. 10.0.

Исследование проведено в рамках диссертационной работы, в соответствии с этическими и юридическими нормами. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию их медицинских данных. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Пензенского института усовершенствования врачей (протокол № 12 от 17.12.2018).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Применение комбинации эксцизии и препарата Аллокин-альфа (Аллоферон) продемонстрировало значительные преимущества по сравнению с монохирургическим лечением.

При определении ВПЧ в режиме реального времени (real-time) установлено, что в исследуемой группе пациенток с CIN II имело место только сочетание нескольких высокоонкогенных типов ВПЧ. Вирусная нагрузка во всех случаях составила 3–5 Ig или более 5 Ig.

Таблица 1. Частота встречаемости серотипов вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска в группах 1а и 1б**Table 1.** Frequency of occurrence of human papillomavirus serotypes of high carcinogenic risk in groups 1a and 1b

Показатель	Серотипы ВПЧ											
	16	18	31	33	35	39	45	51	52	56	58	59
абс.	37	33	1	1	5	6	6	35	1	27	3	2
%	43,02	38,37	1,16	1,16	5,81	6,98	6,98	40,70	1,16	31,40	3,49	2,33
R Спирмена	0,01	−0,09	−0,09	−0,09	0,04	0,72	0,18	−0,05	−0,09	0,03	0,06	0,01
Уровень <i>p</i>	0,961	0,386	0,4350	0,4350	0,163	0,486	0,457	0,6349	0,435	0,7555	0,747	0,463

У пациенток с CIN II достоверно чаще определялся ВПЧ 16 типа — в 43,02%, и ВПЧ 51 типа — в 40,70%. Сочетание двух и более генотипов ВПЧ определялось у 79,4% пациенток с CIN II (табл. 1). Вирусная нагрузка составляла в среднем $4,63 \pm 0,10$ lg ВПЧ на 100 тыс. клеток. Это даёт возможность сделать вывод о значимости нескольких типов ВПЧ и преобладания высокой вирусной нагрузки в развитии патологического процесса в зоне трансформации на шейке матки.

Эффективность выбранной тактики лечения оценивали через 3, 12 и 18 мес посредством цитологического исследования, проведения расширенной кольпоскопии и определения вирусной нагрузки.

Результаты цитологического скрининга и кольпоскопического исследования в группах пациенток через 3 и 12 мес имели положительную динамику и достоверно отличались между собой (табл. 2). Анализ данных кольпоскопического исследования показал уменьшение атипических проявлений в обеих группах, однако реактивация вирусной инфекции может произойти и после проведённой эксцизии, что объясняет единичные случаи появления слабовыраженных изменений (табл. 3).

Оценку статистической достоверности изменений результатов онкоцитологии проводили в соответствии с критериями Уилкоксона–Манна–Уитни.

Всем пациенткам, у которых через 12 мес сохранялась картина CIN II, проводили реэксцизию ввиду риска прогрессирования заболевания.

Оценка статистической достоверности изменений результатов кольпоскопического исследования также проводилась в соответствии с критериями Уилкоксона–Манна–Уитни.

В группе 1а (только эксцизия) к 18 месяцам наблюдения у 91% пациенток зафиксировали нормальную кольпоскопическую картину, а реэксцизия понадобилась в 24% случаев. В группе 1б благодаря применению Аллокина-альфа (Аллоферона) реэксцизия понадобилась только в 9% случаев, при этом нормализация кольпоскопической картины достигнута в 95,34% случаев через 12 мес и в 97,64% случаев через 18 мес.

Изменение вирусной нагрузки прослеживается в обеих группах после проведённого лечения (табл. 4). Оценку статистической достоверности изменений вирусной нагрузки проводили в соответствии с критериями Уилкоксона–Манна–Уитни.

Через 3 мес в группе 1а снижение вирусной нагрузки зафиксировано у 35% пациенток и у 54% вирус не определялся, то есть общая эффективность лечения составила 88%, в то время как в группе 1б (с применением противовирусной терапии) у 14% пациенток вирусная нагрузка

Таблица 2. Результаты цитологического исследования в группах 1а и 1б, абс. (%)**Table 2.** Results of cytological examination in groups 1a and 1b, abs. (%)

Результаты цитологии	Группа 1а			Группа 1б			Уровень достоверности		
	3 мес	12 мес	18 мес	3 мес	12 мес	18 мес	p_1	p_2	p_3
NILM	40 (93,02%)	33 (76,75%)	41 (95,4%)	41 (95,4%)	42 (97,7%)	42 (97,7%)	0,0034*	0,0048*	0,0078
LSIL	2 (4,65%)	6 (13,95%)	2 (4,6%)	2 (4,6%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	0,0042*	0,0037*	0,0086
HSIL	1 (2,33%)	4 (9,3%)	—	—	—	—	0,0037*	0,0025*	0,0072

Примечание. NILM — интраэпителиальные изменения и злокачественные процессы отсутствуют; LSIL — дисплазия шейки матки I степени; HSIL — диспластические изменения тяжёлой степени. *Значения, имеющие статистически значимые различия ($p < 0,05$); p_1 — достоверность различий между группами 1а и 1б через 3 мес; p_2 — достоверность различий между группами 1а и 1б через 12 мес; p_3 — достоверность различий между группами 1а и 1б через 18 мес.

Note. NILM — intraepithelial changes and malignant processes are absent; LSIL — grade I cervical dysplasia; HSIL — severe dysplastic changes. *Values with statistically significant differences ($p < 0.05$); p_1 — reliability of differences between groups 1a and 1b after 3 months; p_2 — reliability of differences between groups 1a and 1b after 12 months; p_3 — reliability of differences between groups 1a and 1b after 18 months.

Таблица 3. Результаты кольпоскопического наблюдения в исследуемых группах, абс. (%)**Table 3.** Results of colposcopic observation in the study groups, abs. (%)

Результаты кольпоскопии	Группа Ia			Группа Ib			Уровень достоверности		
	3 мес	12 мес	18 мес	3 мес	12 мес	18 мес	p_1	p_2	p_3
Нормальная кольпоскопическая картина	35 (81,3%)	33 (76,0%)	40 (91,03%)	40 (91,03%)	41 (95,34%)	42 (97,64%)	0,0036*	0,0048*	0,0039*
Нежная мозаика	2 (4,6%)	2 (4,6%)	1 (2,3%)	—	1 (2,3%)	1 (2,3%)	0,0046*	0,0047*	0,0065
Нежная пунктация	3 (6,9%)	4 (9,3%)	2 (4,6%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	—	0,0043*	0,0034*	0,0033
Сочетание мозаики и пунктации	3 (2,3%)	4 (9,3%)	—	2 (4,6%)	—	—	0,0045*	0,0028*	0,0079

*Значения, имеющие статистически значимые различия ($p < 0,05$); p_1 — достоверность различий между группами Ia и Ib через 3 мес; p_2 — достоверность различий между группами Ia и Ib через 12 мес; p_3 — достоверность различий между группами Ia и Ib через 18 мес.

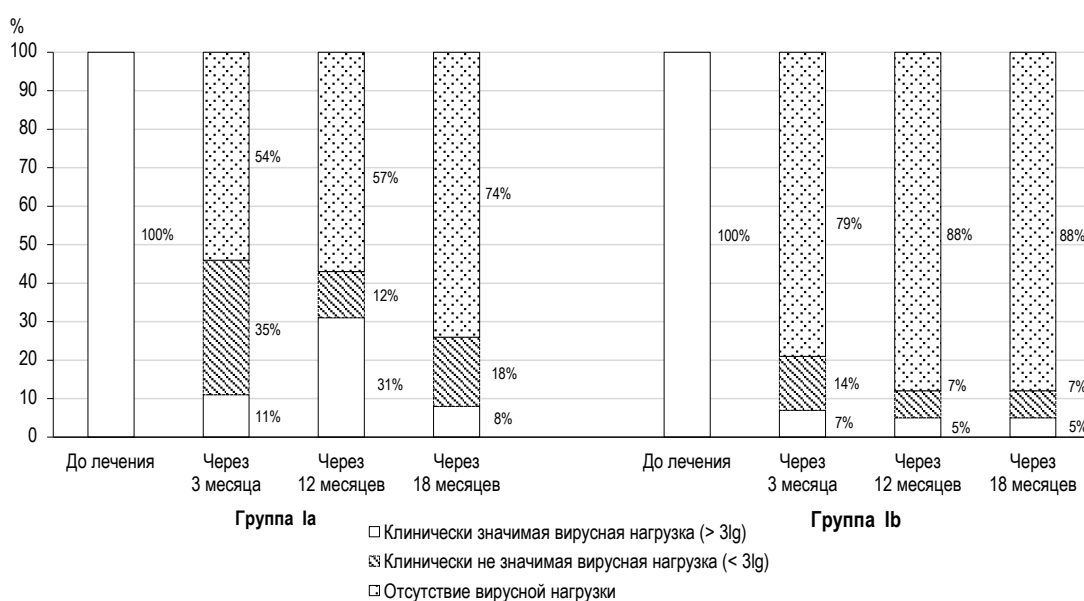
*Values with statistically significant differences ($p < 0.05$); p_1 — reliability of differences between groups Ia and Ib after 3 months; p_2 — reliability of differences between groups Ia and Ib after 12 months; p_3 — reliability of differences between groups Ia and Ib after 18 months.

Таблица 4. Результаты изменения содержания вируса папилломы человека и его вирусной нагрузки в исследуемых группах, %**Table 4.** Results of changes in the content of human papillomavirus and its viral load in the study groups, %

Результаты лечения от ВПЧ	Группа Ia			Группа Ib			Уровень достоверности		
	3 мес	12 мес	18 мес	3 мес	12 мес	18 мес	p_1	p_2	p_3
Элиминация вируса	54	57	74	79	88	88	0,037*	0,003*	0,028*
Клинически незначимая вирусная нагрузка	35	12	18	14	7	7	0,005*	0,074	0,0036*
Клинически значимая вирусная нагрузка	11	31	8	7	5	5	0,0481	0,065	0,092

*Значения, имеющие статистически значимые различия ($p < 0,05$); p_1 — достоверность различий между группами Ia и Ib через 3 мес; p_2 — достоверность различий между группами Ia и Ib через 12 мес; p_3 — достоверность различий между группами Ia и Ib через 18 мес.

*Values with statistically significant differences ($p < 0.05$); p_1 — reliability of differences between groups Ia and Ib after 3 months; p_2 — reliability of differences between groups Ia and Ib after 12 months; p_3 — reliability of differences between groups Ia and Ib after 18 months.

**Рис. 1.** Оценка эффективности терапии в группах 1a и 1б.**Fig. 1.** Evaluation of the effectiveness of therapy in groups 1a and 1b.

была ниже клинически значимой, а у 79% обследованных вирус не определялся (суммарно 93%). Через 12 мес в группе Ia уменьшилось число пациенток, у которых отмечено снижение вирусной нагрузки (12%), а отрицательным тест был у 57% (суммарный показатель 69%). В группе Ib у 7% пациенток диагностировано снижение вирусной нагрузки ниже клинически значимой и у 88% не выявлено ВПЧ (суммарно 95%) через 12 и 18 мес. У пациенток группы Ia, в мазках у которых сохранялась цервикальная интраэпителиальная неоплазия, на фоне проведенной повторной эксцизии суммарная эффективность лечения составила через 18 мес 92% (рис. 1).

Полученные результаты свидетельствуют о возможном рецидивировании поражения цервикального эпителия ВПЧ. Таким образом, на фоне применения противовирусного препарата вирус подвергается воздействию иммунной системы [6–8], что позволяет защитить здоровые клетки от воздействия вируса, возможно, сохранившегося в криптах, которые не полностью резецированы при эксцизии [9, 10].

При анализе разных подходов к лечению наиболее благоприятные результаты получены в группе с противовирусным лечением. Возможно, это связано с тем, что при проведении противовирусного лечения происходила медикаментозная активация НК-клеток, которые опосредованно запускали цитокиновые реакции и приводили к прямому лизису зараженных клеток [11, 12]. В то же время у пациенток без противовирусного лечения клетки с ВПЧ были «защищены» от лимфоцитов за счёт блокирования активности НК-клеток [13, 14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение Аллокина-альфа (Аллоферона) — иммуномодулятора с противовирусным действием в сочетании с эксцизией при лечении цервикальных интраэпителиальных неоплазий II степени повышает эффективность лечения в долгосрочном наблюдении, позволяет снизить риск рецидивирования и применения резекции. На основании результатов данной работы представляется целесообразным включение препарата Аллокин-альфа (Аллоферон) (гистидил-глицил-валил-серил-глицил-гистидил-глицил-

глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицина) в комплексное лечение пациенток с CIN II.

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. Виноградова О.П. — разработка дизайна исследования, обработка, анализ и интерпретация данных, утверждение рукописи для публикации; Епифанова О.В. — отбор, обследование и лечение пациенток, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, обработка, анализ и интерпретация данных; Андреева Н.А. — отбор, обследование и лечение пациенток, обзор публикаций по теме статьи, написание рукописи, обработка, анализ и интерпретация данных; Артёмов О.И. — отбор, обследование и лечение пациенток, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, обработка, анализ и интерпретация данных.

Author contribution. All 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. Vinogradova O.P. — development of research design, processing, analysis and interpretation of data, approval of the manuscript for publication; Epifanova O.V. — selection, examination and treatment of patients, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript, processing, analysis and interpretation of data; Andreeva N.A. — selection, examination and treatment of patients, review of publications on the topic of the article, writing a manuscript, processing, analysis and interpretation of data; Artemov O.I. — selection, examination and treatment of patients, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript, processing, analysis and interpretation of data.

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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Трушина О.И., Новикова Е.Г., Шипулина О.Ю., Романюк Т.Н. Вирусная нагрузка ДНК ВПЧ как прогностический фактор злокачественной прогрессии ПВИ // Сборник трудов VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика — 2014» / Под ред. В.И. Покровского. Москва, 2014. Т. 1. С. 207.
2. Виноградова О.П., Андреева Н.А., Епифанова О.В. Вирусная нагрузка как фактор персистенции папилломавирусной инфекции при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях I степе-

ни // Уральский медицинский журнал. 2021. Т. 20, № 4. С. 24–30. doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-4-24-30

3. Минкина Г.Н. Цитологический скрининг рака шейки матки: от традиционного пап-теста к компьютерным технологиям // Акушерство, гинекология и репродукция. 2017. Т. 11, № 1. С. 56–64. doi: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.056-063
4. Гинекология. Национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017.

5. Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы, Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки». Москва, 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/597_1?ysclid=l9lpzbsa1510874805. Дата обращения: 23.10.2022.
6. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Буянова Н.В., Зыков Е.В. Индукторы интерферонов в комплексной терапии заболеваний шейки матки при персистирующей папилломавирусной инфекции // Акушерство и гинекология. 2018. № 1. С. 121–126. doi: 10.18565/aig.2018.1.121-126
7. Протасов А.Д., Липатов И.С., Костинов М.П., и др. Остроконечные кондиломы аногенитальной области: новый путь решения распространённой проблемы урологии (результаты долгосрочного наблюдения) // Урология. 2016. № 5. С. 47–51.
8. Виноградова О.П., Андреева Н.А., Артёмова О.И., Епифанова О.В. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии II степени: эффективность противовирусной терапии // Доктор.Ру. 2022. Т. 21, № 1. С. 54–58. doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-54-58
9. Zhao J., Guo Z, Wang Q., et al. Human papillomavirus genotypes associated with cervical precancerous lesions and cancer in the

- highest area of cervical cancer mortality, Longnan, China // Infect Agent Cancer. 2017. Vol. 12. P. 8. doi: 10.1186/s13027-017-0116-y
10. Артёмова О.И. Оптимизация ведения пациенток с патологиями шейки матки, ассоциированными с вирусом папилломы человека : дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2020 . Режим доступа: <https://www.samsmu.ru/files/referats/2020/artymova/dissertation.pdf>. Дата обращения: 30.10.2022.
11. Фириченко С.В., Манухин И.Б., Роговская С.И., Манухина Е.И. «Подводные камни» цервикального скрининга // Доктор.Ру. 2018. № 2 (146). С. 26–34.
12. Ершов В.А. Неоплазии эпителия шейки матки. Санкт-Петербург : Человек, 2016. 200 с.
13. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J Clin. 2018. Vol. 68, N 6. P. 394–424. doi: 10.3322/caac.21492
14. Zhang H., Zhang Ya., Zhao H., et al. HPV Infection and Prognostic Factors of Tongue Squamous Cell Carcinoma in Different Ethnic Groups from Geographically Closed Cohort in Xinjiang, China // Biochem Res Int. 2016. Vol. 2016. P. 7498706. doi: 10.1155/2016/7498706

REFERENCES

1. Trushina OI, Novikova EG, Shipulina OYu, Romanyuk TN. Viral load of HPV DNA as a prognostic factor of malignant progression of papillomavirus infection. Proceedings of the VIII All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation «Molekulyarnaya diagnostika — 2014» / Ed. by V.I. Pokrovsky. Moscow; 2014;1:207. (In Russ).
2. Vinogradova OP, Andreeva NA, Epifanova OV. Viral load as a factor of persistence of papillomavirus infection in cervical intraepithelial neoplasia grade I. *Ural Medical Journal*. 2021;20(4):24–30. (In Russ). doi: 10.52420/2071-5943-2021-20-4-24-30
3. Minkina GN. Cytological screening of the cervical cancer: from the traditional PAP-test to computer technologies. *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2017;11(1):56–63. (In Russ). doi: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.056-063
4. Savel'eva GM, Sukhikh GT, Serov VN, Radzinskii VE, Manukhin IB, editors. *Gynecology. National Leadership*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ).
5. The Russian Society of Specialists in the Prevention and Treatment of tumors of the Reproductive System, the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Clinical recommendations «Tservikal'naya intraepitelial'naya neoplaziya, eroziya i ekтроpiон sheiki matki». Moscow; 2022. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/597_1?ysclid=l9lpzbsa1510874805. (In Russ).
6. Radzinsky VE, Ordiyants IM, Buyanova NV, Zykov EV. Interferon inducers in the combination therapy of uterine cervical diseases in persistent human papillomavirus infection. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;(1):121–126. (In Russ). doi: 10.18565/aig.2018.1.121-126
7. Protasov AD, Lipatov IS, Kostinov MP, et al. Anogenital warts: a new way of solving the common problem of urology (results of long-term follow-up). *Urologiya*. 2016;(5):47–51. (In Russ).
8. Vinogradova OP, Andreeva NA, Artemova OI, Epifanova OV. Cervical Stage II Intraepithelial Neoplasia: Antivirals Efficacy. *Doctor.Ru*. 2022;21(1):54–58. (In Russ). doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-1-54-58
9. Zhao J, Guo Z, Wang Q, et al. Human papillomavirus genotypes associated with cervical precancerous lesions and cancer in the highest area of cervical cancer mortality, Longnan, China. *Infect Agent Cancer*. 2017;12:8. doi: 10.1186/s13027-017-0116-y
10. Artemova OI. Optimizatsiya vedeniya patsientok s patologiyami sheiki matki, assotsirovannymi s virusom papillomy cheloveka [dissertation]. Samara; 2020. Available from: <https://www.samsmu.ru/files/referats/2020/artymova/dissertation.pdf>. (In Russ).
11. Firichenko SV, Manukhin IB, Rogovskaya SI, Manukhina EI. Pitfalls in cervical screening. *Doctor.Ru*. 2018;(2):26–34. (In Russ).
12. Ershov VA. *Neoplazii epiteliya sheiki matki*. Saint Petersburg: Chelovek; 2016. 200 p. (In Russ).
13. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492
14. Zhang H, Zhang Ya, Zhao H, et al. HPV Infection and Prognostic Factors of Tongue Squamous Cell Carcinoma in Different Ethnic Groups from Geographically Closed Cohort in Xinjiang, China. *Biochem Res Int*. 2016;2016:7498706. doi: 10.1155/2016/7498706

ОБ АВТОРАХ

*** Виноградова Ольга Павловна**, д-р мед. наук, профессор;
адрес: 440060, г. Пенза, ул. Стасова, 8А, Россия;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9094-8772>;
e-mail: o_vinogradova69@mail.ru

Андреева Наталья Анатольевна, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2207-7039>;
e-mail: andreeva_77@list.ru

Епифанова Ольга Викторовна, ассистент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3961-809X>;
e-mail: epifanova.vrt@gmail.com

Артёмова Ольга Игоревна, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4996-026X>;
e-mail: artyomovaolg@gmail.com

AUTHORS INFO

*** Ol'ga P. Vinogradova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 8A Stasov str., Penza, 440060, Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9094-8772>;
e-mail: o_vinogradova69@mail.ru

Natal'ya A. Andreeva, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2207-7039>;
e-mail: andreeva_77@list.ru

Ol'ga V. Epifanova, MD, Assistant;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3961-809X>;
e-mail: epifanova.vrt@gmail.com

Ol'ga I. Artemova, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4996-026X>;
e-mail: artyomovaolg@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-4-247-254>

Опыт применения экстракорпоральной мембранной оксигенации при тотальной отслойке нормально расположенной плаценты на фоне тяжёлой преэклампсии

А.Ю. Лазарева^{1, 2}, И.Б. Фаткуллина^{1, 2}, А.Г. Ящук¹, К.Н. Золотухин^{1, 2}

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация;

² Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова, Уфа, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты — внезапное и трудноуправляемое осложнение, оно занимает лидирующие позиции в структуре причин материнской и перинатальной смертности. В статье рассмотрен клинический случай успешного применения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) в терапии респираторного дистресс-синдрома на фоне полиорганной недостаточности у родильницы с преждевременной отслойкой плаценты.

Цель исследования — демонстрация возможности применения ЭКМО в комплексной терапии тяжёлого поражения лёгких у пациентки с полиорганной недостаточностью.

Клинический случай. Рассмотрено клиническое наблюдение характера течения полиорганной недостаточности и поражения лёгких у родильницы с тяжёлой преэклампсией, проанализированы анамнез жизни, заболевания, использованные методики диагностики и лечения.

Описанный клинический случай показывает возможность успешного применения метода ЭКМО у пациенток с тяжёлым поражением лёгких, респираторным дистресс-синдромом на фоне полиорганной недостаточности, возникшими в результате тяжёлых акушерских осложнений. В настоящее время это первый случай применения ЭКМО в терапии последствий острой тотальной отслойки нормально расположенной плаценты с благоприятным исходом в Республике Башкортостан.

Ключевые слова: преэклампсия; отслойка плаценты; экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО); полиорганная недостаточность.

Как цитировать:

Лазарева А.Ю., Фаткуллина И.Б., Ящук А.Г., Золотухин К.Н. Опыт применения экстракорпоральной мембранной оксигенации при тотальной отслойке нормально расположенной плаценты на фоне тяжёлой преэклампсии // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2022. Т. 9, № 4. С. 247–254. doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-4-247-254

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-4-247-254>

Experience of using extracorporeal membrane oxygenation for total abruption of a normally located placenta in severe preeclampsia

Anna Yu. Lazareva^{1,2}, Irina B. Fatkullina^{1,2}, Al'fiya G. Yashchuk¹, Konstantin N. Zolotukhin^{1,2}

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation;

² G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

INTRODUCTION: Premature abruption of a normally located placenta is a sudden and challenging problem to manage, and is a leading cause of maternal and perinatal mortality. Here, we reviewed the case of a pregnant woman with multiple organ failure and premature placental abruption involving the successful use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in the treatment of respiratory distress syndrome.

AIM: We aimed at assessing the feasibility of using ECMO in the treatment of severe lung damage in a patient with multiple organ failure.

CLINICAL CASE: We reviewed the clinical findings of the course of multiple organ failure and lung damage in a puerpera with severe preeclampsia. Moreover, we analyzed her life history, diseases, and diagnostic and treatment methods were analyzed.

The described clinical case shows the possibility of the successful use of ECMO in patients with severe lung damage and respiratory distress syndrome in multiple organ failure resulting from severe obstetric complications. Currently, this is the first case involving ECMO in the treatment of the consequences of acute total abruption of a normally located placenta with favorable outcomes in the Republic of Bashkortostan.

Keywords: preeclampsia; placental abruption; extracorporeal membrane oxygenation; multiple organ failure.

To cite this article:

Lazareva AY, Fatkullina IB, Yashchuk AG, Zolotukhin KN. Experience of using extracorporeal membrane oxygenation for total abruption of a normally located placenta in severe preeclampsia. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2022;9(4):247–254. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2022-9-4-247-254

Received: 08.05.2022

Accepted: 08.09.2022

Published: 09.12.2022

ВВЕДЕНИЕ

Материнская смертность — индикативный показатель благополучия общества. Проблема снижения уровня материнской смертности всегда уделяется особое внимание мирового сообщества. Материнская смертность в России в 2020 году по данным Федеральной службы государственной статистики составила 11,2‰, по сравнению с 2009 годом она значительно снизилась, однако если сравнить с 2018 и 2019 гг., прослеживается тенденция к росту. В Приволжском федеральном округе уровень материнской смертности в 2019 году составил 6,1‰, в Республике Башкортостан — 7,2‰ [1, 2]. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) занимает лидирующие позиции в структуре причин «perinatal» (материнской заболеваемости, едва не лишившей женщину жизни), материнская смертность при этом колеблется в пределах от 1,6 до 15,6% [3]. ПОНРП представляет собой тотальное или субтотальное отделение плаценты от стенки матки во время беременности или же во время родов при сроке более 20 недель [2]. В Российской Федерации частота ПОНРП варьирует от 0,3 до 0,4%. Американские учёные отмечают рост частоты данной патологии в современном акушерстве, что, возможно, имеет прямую корреляционную связь с ростом числа случаев абдоминального родоразрешения по отношению к естественным родам.

К факторам риска ПОНРП относятся артериальная гипертензия и/или преэклампсия, никотиновая и наркотическая зависимость, экстрагенитальная патология (гломерулонефрит, анемия тяжёлой степени тяжести), эндокринопатии, например сахарный диабет, патология системы гемостаза, предрасполагающая к тромбофилии, аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром), короткая пуповина, быстрая декомпрессия матки при многоводии, многоплодии или макросомии плода, высокий паритет, короткий ин-тергенетический промежуток, ПОНРП и кесарево сечение в анамнезе [4].

ПОНРП — внезапная и трудноуправляемая ситуация, которая в большинстве случаев имеет неблагоприятный исход как для матери, так и для плода. Наиболее тяжёлые осложнения преждевременной отслойки плаценты со стороны матери — геморрагический шок с развитием полиорганной недостаточности, матка Кувелера, синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания; со стороны плода — состояния, связанные с недоношенностью и ишемическо-гипоксическими повреждениями центральной нервной системы [5, 6]. Вышеизложенные фатальные осложнения нередко приводят к инвалидизации как матери, так и ребёнка, следовательно, данная проблема имеет не только медицинский, но и социальный характер.

Несомненно, акушерство сегодня — это риск-ориентированный подход, прогнозирование на основании

знаний о факторах риска, выявление предикторов и деятельность, направленная на предотвращение таких фатальных осложнений антенатального и интранатального периода, как преждевременная отслойка плаценты [7]. Однако, как показывает практика, к сожалению, такие ситуации по-прежнему встречаются, особенно на периферии, и зачастую об этом просто молчат, поэтому мировое сообщество акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов должно быть готово к оказанию высококвалифицированной помощи с применением всего доступного арсенала современных методов лечения и высокотехнологичного оборудования.

Данное исследование преследует цель продемонстрировать клинический случай из практики стационара третьего уровня — Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова (РКБ им. Г.Г. Куватова). На сегодняшний день это первый случай применения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) в терапии последствий острой тотальной отслойки нормально расположенной плаценты с благоприятным исходом в Республике Башкортостан.

ЭКМО — метод протезирования функций человеческого организма, которые обеспечивают его жизнеспособность, к ним относятся газообмен в лёгких и насосная функция сердца [9, 10]. Методика ЭКМО заключается в нагнетании крови в экстракорпоральный контур и мембранный оксигенатор, где происходят процессы оксигенации, элиминации из крови CO_2 и возврат оксигенированной и декарбоксилированной крови в системный кровоток [8, 9].

Первый успешный опыт применения данной технологии при респираторном дистрессе у взрослых, возникшем в результате политравмы, описан в 1972 году D. Hill. А в 1975 году R. Bartlett применил ЭКМО у новорождённого с мекониевой аспирацией [8, 9].

Цель исследования — демонстрация возможности применения ЭКМО в комплексной терапии тяжёлого поражения лёгких у пациентки с полиорганной недостаточностью.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Проанализирован клинический случай успешного применения ЭКМО в терапии полиорганной недостаточности у роженицы на фоне тяжёлой преэклампсии и отслойки плаценты. Изучен также анамнез жизни, описана клиническая картина заболевания, представлены данные клинических и инструментальных исследований, методики терапии. Исследование ретроспективное, проведено в рамках диссертационной работы, согласованной с ЛЭК Башкирского государственного медицинского университета (протокол от 15.12.2001 г. № 15), в соответствии с этическими и юридическими нормами, а также этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации пересмотра

2013 года. Пациентка предоставила добровольное информированное согласие на участие в исследовании и использование полученных данных в научных целях.

Пациентка К., 25 лет. Соматический анамнез отягощён гипертонической болезнью I степени, I стадии, риск 2, дисплазией соединительной ткани, пролапсом митрального клапана I степени.

Акушерский анамнез: первая беременность завершилась прерыванием по медицинским показаниям на сроке 26 недель по поводу тяжёлой преэклампсии. Настоящая беременность — вторая, протекала на фоне артериальной гипертензии. Данные о прегравидарной подготовке отсутствуют.

03.07.2021. Беременная К. со сроком гестации 22 недели поступила в Центральную районную больницу с жалобами на повышение артериального давления до 140/90 мм рт. ст., начата магниевая терапия. Вскоре начались мажущие кровянистые выделения из половых путей, которые расценили как угрозу прерывания беременности, ввиду чего пациентке назначили антифибринолитическую терапию (транексамовая кислота в дозировке 20 мг/кг массы тела).

На следующий день кровянистые выделения из половых путей имели тенденцию к усилению, матка в гипертонусе. Пациентка отмечала ослабление шевелений плода. По данным ультразвукового исследования констатирована отслойка плаценты и антенатальная гибель плода. Проведено экстренное корпоральное кесарево сечение, перевязка маточных сосудов с обеих сторон, яичниковых артерий с обеих сторон, согласно общепринятым алгоритмам [10, 11]. Дно матки синюшно-багрового цвета, в полости матки сгустки, извлечён отделившийся органокомплекс — плацента, плодные оболочки с мёртвым плодом внутри, плод женского пола, массой 480 г, длиной 24 см. Общая кровопотеря составила 3000 мл. Произведена плазмогемотрансфузия в объёме: свежемороженая плазма (СЗП) — 2500 мл, эритроцитарная масса — 1262 мл, криопреципитат — 120 мл [12].

05.07.2022. С помощью санитарной авиации пациентка эвакуирована в стационар третьего уровня — РКБ им. Г.Г. Куватова в тяжёлом состоянии медикаментозной седации, подключённая к аппарату искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ). При поступлении в отделение реанимации выставлен диагноз: тяжёлая преэклампсия при сроке беременности 22 недели. Преждевременная тотальная отслойка нормально расположенной плаценты. Антенатальная гибель плода. Геморрагический шок, декомпенсированный, обратимый. Постгеморрагическая анемия тяжёлой степени. Синдром полиорганной недостаточности: респираторный дистресс-синдром взрослых, двусторонний гидроторакс, тромбоцитопения потребления, острая почечная недостаточность в стадии олигурии, ДВС-синдром. Гипертоническая болезнь I степени, стадия I, риск 2. Дисплазия соединительной ткани: пролапс митрального клапана I степени.

Проведена консультация невролога: выявлена энцефалопатия, вероятно, дисциркуляторно-дисметаболической природы, с явлениями отёка головного мозга. Кома.

Консультирована врачом гемодиализа: учитывая острую почечную недостаточность в стадии олигурии, уровень креатинина 600 мкмоль/л, мочевины 15 ммоль/л, с заместительной целью показан гемодиализ.

06.07.2021. Состояние прежнее. Проводится гемодиализ, плазмообмен, стимуляция диуреза, гипотензивная, утеротоническая, антибактериальная, антикоагулянтная терапия под адекватным обезболиванием опиоидными анальгетиками.

07.07.2021. Состояние прежнее, терапия продолжается.

08.07.2022. Резкое ухудшение состояния. Появилась кровоточивость в местах инъекций, послеоперационной раны, при вагинальном осмотре — обильные кровянистые выделения со сгустками, а также кашель с кровахарканьем, эпизоды десатурации до 65%. Констатировано позднее послеродовое маточное кровотечение на фоне ДВС-синдрома. Принято решение провести экстирпацию матки с маточными трубами под прикрытием гемостатической терапии (криопреципитат, рекомбинантный фактор свёртывания крови VIIa, транексамовая кислота).

При релапаротомии обнаружена картина матки Кувелера. Матка по центру таза, увеличена до 10 недель беременности, тёмно-цианотичной окраски с серовато-зелёным оттенком, стенки матки имбибированы кровью на всю толщу миометрия за счёт геморрагического пропитывания, корпоральный рубец на матке состоятелен. Произведена экстирпация матки с трубами.

Гистологическое исследование операционного материала: отёк миометрия, множественные очаги геморрагического пропитывания. Маточные трубы без особенностей.

Пациентка доставлена из операционной, состояние крайне тяжёлое. Констатировано тотальное поражение лёгочной паренхимы, дыхательная недостаточность III степени.

По данным Т.П. Бахтиной и соавт., один из патогенетических механизмов тяжёлой преэклампсии заключается в том, что происходит активация перекисного окисления липидов, которая сопровождается повышением концентрации липопротеидов низкой плотности, которые, в свою очередь, повреждают эндотелий сосудов, в том числе и лёгких. Повреждение эндотелия сосудов лёгких приводит к респираторному дистресс-синдрому взрослых (РДСВ). Кроме того, в литературе имеются данные, свидетельствующие о том, что при РДСВ в капиллярах лёгочной ткани обнаруживается сдвиг с агрегацией тромбоцитов с изменённой формой, это явление называют «захватом» тромбоцитов лёгкими. Интраваскулярная агрегация тромбоцитов вызывает вазоконстрикцию на уровне микроциркуляторного русла и повышение проницаемости капилляров [12, 13].

Этот процесс усугубляет процесс повреждения лёгких, что мы и наблюдали в данной клинической ситуации.

Отмеченные у пациентки эпизоды десатурации до 65%, респираторный ацидоз, поражение лёгочной паренхимы по данным компьютерной томографии более 75% — расценены как прямые показания для процедуры ЭКМО. Использовалась система для вспомогательного кровообращения Medos Deltastream (MEDOS, Германия). Дренажная канюля заведена в верхнюю полую вену, возвратная — в правую внутреннюю яремную вену под контролем УЗИ-навигации. Процедуру ЭКМО проводили на фоне антикоагулянтной терапии с использованием непрерывной инфузии гепарина в дозировке 20 000 ЕД/сут.

Пациентка находилась на ЭКМО 7 суток.

В ходе проведения процедуры ЭКМО отмечалась положительная динамика. Динамика показателей кислотно-щелочного и газового состава артериальной крови представлена на рисунках 1 и 2, нормализовался газовый состав крови и купирован респираторный ацидоз.

В ходе проводимой терапии нормализовались и биохимические показатели. Наглядно динамика основных показателей представлена на рисунке 3.

Как видно на рисунках 4 и 5, на 3-и сутки мы отметили у пациентки усиление гипокоагуляции, устойчивую тенденцию к нормокоагуляции на 5-е сутки и практически нормализацию показателей на 7-е сутки.

В период усиления гипокоагуляции мы столкнулись с выраженным геморрагическим синдромом, вынужденно проведена ререлапаротомия с перевязкой внутренних подвздошных артерий и ушиванием культи влагалища.

Общее состояние пациентки также имело положительную динамику. Через 7 суток после успешного прохождения теста на отключение от ЭКМО произведена эксплантация канюль. Респираторную реабилитацию продолжали ещё в течение 2-х суток. Ещё через 2-е суток

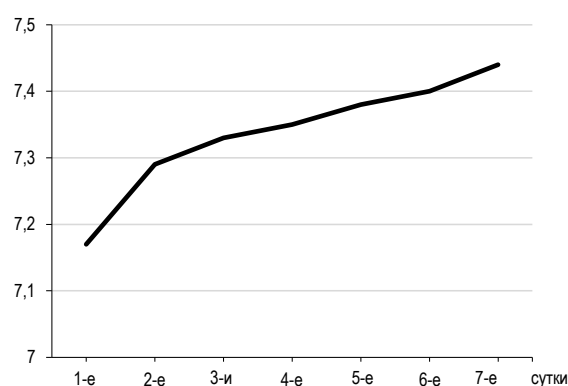


Рис. 1. Динамика изменения pH артериальной крови пациентки К. в ходе проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).

Fig. 1. Dynamics of changes in the pH of arterial blood of patient K. during extracorporeal membrane oxygenation.

канюли удалили и восстановлено самостоятельное спонтанное дыхание. На 25-е сутки пациентка переведена из отделения реанимации в отделение гинекологии, на 35-е сутки выписана на амбулаторное лечение под наблюдение участкового терапевта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На примере данного клинического случая показано, что методика ЭКМО может быть применена при терапии пациенток с респираторным дистресс-синдромом на фоне полиорганной недостаточности, возникшими в результате акушерских осложнений. Однако не стоит забывать о риск-ориентированном подходе и по возможности стараться избегать таких грозных осложнений материнства, как преждевременная отслойка плаценты и тяжёлая преэклампсия, путём выявления предикторов и разработки методов профилактики.

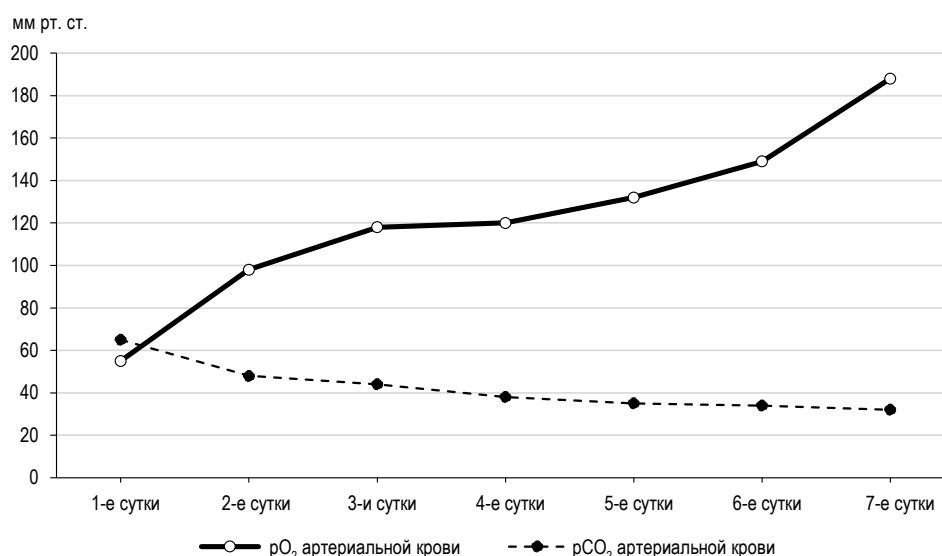


Рис. 2. Динамика изменений газового состава артериальной крови пациентки К. в ходе проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).

Fig. 2. Dynamics of changes in the gas composition of arterial blood of patient K. during extracorporeal membrane oxygenation.

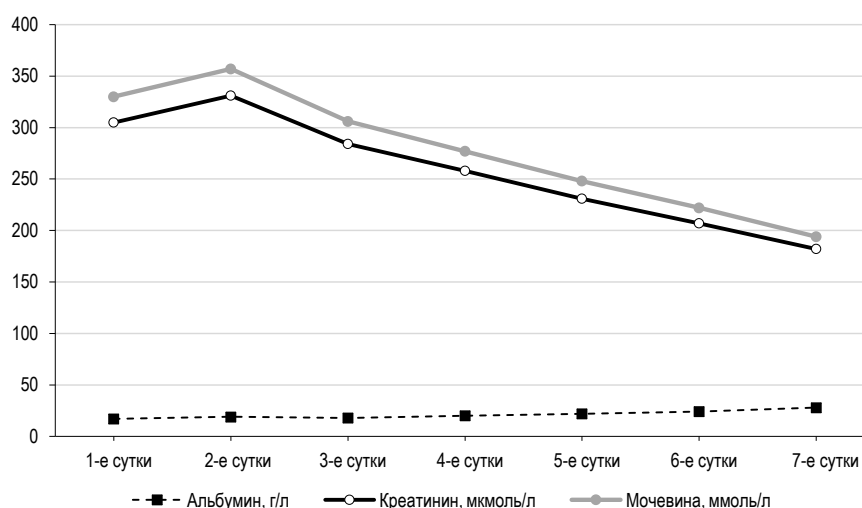


Рис. 3. Динамика изменений биохимических показателей крови пациентки К. в ходе проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).

Fig. 3. Dynamics of changes in the biochemical parameters of the blood of patient K. during extracorporeal membrane oxygenation.

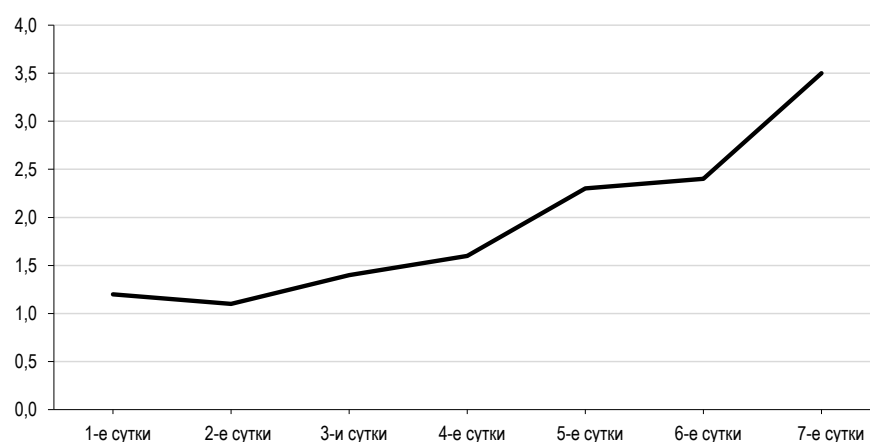


Рис. 4. Динамика изменения содержания фибриногена в крови пациентки К. в ходе проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), г/л.

Fig. 4. Dynamics of changes in the fibrinogen content in the blood of patient K. during extracorporeal membrane oxygenation, g/l.

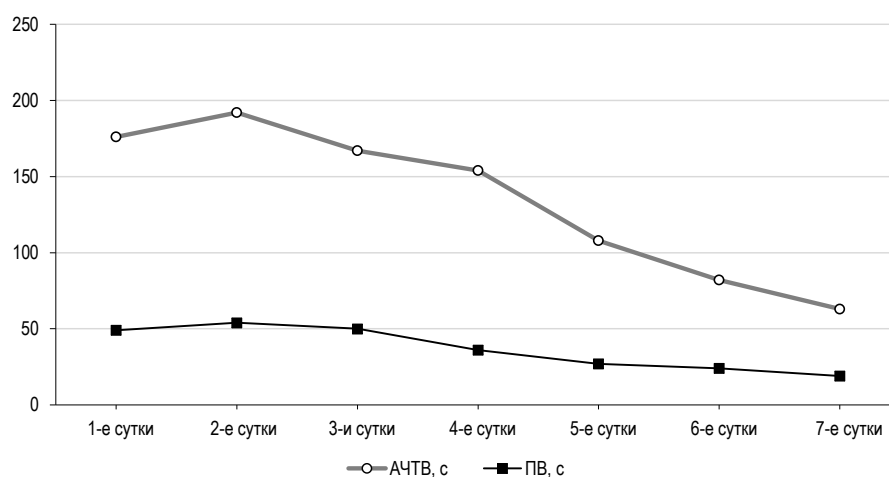


Рис. 5. Динамика изменения некоторых показателей коагулограммы крови пациентки К. в ходе проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО).

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, с; ПВ — протромбиновое время, с.

Fig. 5. Dynamics of changes in some indicators of the blood coagulogram of patient K. during extracorporeal membrane oxygenation.

АЧТВ — activated partial thromboplastin time, sec.; ПВ — prothrombin time, sec.

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. Концепция и дизайн исследования — И.Б. Фаткуллина, А.Г. Ящук, К.Н. Золотухин; сбор и обработка материала — И.Б. Фаткуллина; написание текста — А.Ю. Лазарева; редактирование — А.Ю. Лазарева, И.Б. Фаткуллина.

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. The concept and design of the study — I.B. Fatkullina, A.G. Yashchuk, K.N. Zolotukhin; collection and processing of the material — I.B. Fatkullina; writing of the text — A.Yu. Lazareva; editing — A.Yu. Lazareva, I.B. Fatkullina.

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.

Информированное согласие пациента. Пациентка предоставила добровольное информированное согласие на участие в исследовании и использование полученных данных в научных целях.

Informed consent of the patient. The patient provided voluntary informed consent to participate in the study and use the data obtained for scientific purposes.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Филиппов О.С., Гусева Е.В. Материнская смертность в Российской Федерации в 2019 г. // Проблемы репродукции. 2020. № 6 Выпуск 2. С. 8–26. doi: 10.17116/repro2020260628
2. Акушерство. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Э.К. Айламазяна, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. 608 с.
3. Пасман Н.М., Чуманова О.В. Значение тромбофилии в развитии преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты // Акушерство, гинекология и репродукция. 2019. Т. 13, № 1. С. 29–34. doi: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.029-034
4. Minna Tikkanen. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences // Acta Obstet Gynecol Scand. 2011. Vol. 90, N 2. P. 140–149. doi: 10.1111/j.1600-0412.2010.01030.x
5. Савельева Г.М. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. 1080 с.
6. Акушерство. Учебник / под ред. Радзинского В.Е., Фукса А.М. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021.
7. Всемирная организация здравоохранения. Рекомендации ВОЗ по оказанию дородовой помощи для формирования положительного опыта беременности. Женева : Всемирная организация здравоохранения, 2017. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
8. Anselmi A., Ruggieri V.G., Letheulle J., et al. Extracorporeal membrane oxygenation in pregnancy // J Card Surg. 2015. Vol. 30, N 10. P. 781–786. doi: 10.1111/jocs.12605

REFERENCES

1. Filippov OS, Guseva EV. Maternal mortality in the Russian Federation in 2019. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(6 Pt 2):826. (In Russ). doi: 10.17116/repro2020260628
2. Ailamazyan EK, Serov VN, Radzinskii VE, Savel'eva GM, editors. *Obstetrics. National leadership. Short Edition*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 608 p. (In Russ).
3. Pasman NM, Chumanova OV. The role of thrombophilia in the premature detachment of a normally located placenta. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2019;13(1):29–34. (In Russ). doi: 10.17749/2313-7347.2019.13.1.029-034

9. Ярошецкий А.И., Грицан А.И., Авдеев С.Н., и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома (Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов») // Анестезиология и реаниматология. 2020. № 2. С. 5–39. doi: 10.17116/anaesthesiology20200215
10. Российское общество акушеров-гинекологов, Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов, Федерация анестезиологов и реаниматологов. Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях. Клинические рекомендации. Москва : Минздрав РФ, 2018.
11. Фаткуллина И.Б., Ящук А.Г., Фаткуллина Ю.Н., Лазарева А.Ю. Современные подходы к органосохраняющему хирургическому гемостазу при акушерских кровотечениях // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70, № 3. С. 115–120. doi: 10.17816/JOWD41753
12. Корнелюк Р.А., Шукевич Д.Л. Экстракорпоральная мембранная оксигенация в интенсивной терапии критических состояний // Медицина в Кузбассе. 2016. Т. 15, № 4. С. 3–8.
13. Бахтина Т.П., Грядасов Г.Л., Ковалев В.В., Горбачев В.И. Патфизиологические аспекты развития респираторного дистресс-синдрома у беременных с преэклампсией // Общая реаниматология. 2010. Т. 6, № 5. С. 11. doi: 10.15360/1813-9779-2010-5-11

4. Minna Tikkanen. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(2):140–149. doi: 10.1111/j.1600-0412.2010.01030.x
5. Savel'eva GM. *Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo*. 2nd edition, revised and expanded. Savel'eva GM, Sukhikh GT, Serov VN, Radzinskii VE, editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 1080 p. (In Russ).
6. Radzinskii VE, Fuks AM, editors. *Akusherstvo. Uchebnik*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 1020 p. (In Russ).

7. World Health Organization. *WHO Recommendations on Antenatal Care for a Positive Pregnancy Experience*. Geneva: World Health Organization; 2017. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
8. Anselmi A, Ruggieri VG, Letheulle J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in pregnancy. *J Card Surg*. 2015;30(10):781–786. doi: 10.1111/jocs.12605
9. Yaroshetsky AI, Gritsan AI, Avdeev SN, et al. Diagnostics and intensive therapy of Acute Respiratory Distress Syndrome (Clinical guidelines of the Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists of Russia). *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2020;(2):5–39. (In Russ). doi: 10.17116/anaesthesiology20200215
10. Russian Society of Obstetrics and Gynecology, Russian Obstetrical Anesthesiologists and Intensivists Association, Federation

of Anaesthesiologists and Reanimatologists. *Profilaktika, algoritm vedeniya, anesteziya i intensivnaya terapiya pri poslerodovykh krovo-techeniyakh. Klinicheskie rekomendatsii*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2018. (In Russ).

11. Fatkullina IB, Yashchuk AG, Fatkullina YN, Lazareva AY. Modern approaches to organ-conserving surgical hemostasis in obstetric bleeding. *Journal of Obstetrics and Womens Diseases*. 2021;70(3):115–120. (In Russ). doi: 10.17816/JOWD41753
12. Kornelyuk RA, Shukevich DL. Extracorporeal membrane oxygenation in intensive care. *Medicine in Kuzbass*. 2016;15(4):3–8. (In Russ).
13. Bakhtina TP, Gryadasov GL, Kovalev VV, Gorbachev VI. Pathophysiological Aspects of the Development of Respiratory Distress Syndrome in Pregnant Women with Preeclampsia. *General Reanimatology*. 2010;6(5):11. (In Russ). doi: 10.15360/1813-9779-2010-5-11

ОБ АВТОРАХ

*** Лазарева Анна Юрьевна**, аспирант,
врач акушер-гинеколог;
адрес: Уфа, 450008, Российская Федерация;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8299-0268>;
e-mail: lazarevaayu@mail.ru

Фаткулина Ирина Борисовна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5723-2062>;
e-mail: fib1971@mail.ru

Ящук Альфия Галимовна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2645-1662>;
e-mail: alfiya_galimovna@mail.ru

Золотухин Константин Николаевич, канд. мед. наук, доцент,
заведующий отделением;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6412-5262>;
e-mail: lkbros5@mail.ru

AUTHORS INFO

*** Anna Yu. Lazareva**, postgraduate student,
obstetrician-gynecologist;
address: Ufa, 450008, Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8299-0268>;
e-mail: lazarevaayu@mail.ru

Irina B. Fatkullina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5723-2062>;
e-mail: fib1971@mail.ru

Al'fiya G. Yashchuk, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0003-2645-1662;
e-mail: alfiya_galimovna@mail.ru

Konstantin N. Zolotukhin, MD, Cand. Sci. (Med.),
Assistant Professor, Head of the Department;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6412-5262>;
e-mail: lkbros5@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author