

Статья поступила в редакцию 15.02.2023 г.

Медяникова И.В., Савельева И.В., Безнощенко Г.Б., Чаунин А.В., Проданчук Е.Г.,
Цыганкова О.Ю., Галаянская Е.Г., Носова Н.В., Бухарова Е.А., Давыдов П.В.

Омский государственный медицинский университет, г. Омск, Россия,
ГБУЗ ЯНАО Муравленковская городская больница, г. Муравленко, Россия

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИДАТКОВ МАТКИ С ПОЗИЦИИ СИНДРОМА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Число воспалительных заболеваний придатков матки (ВЗПМ) имеет тенденцию роста. При этом гнойные заболевания придатков матки (ГВЗПМ) занимают лидирующее место в структуре причин бесплодия, невынашивания и инвалидности женщин репродуктивного возраста. В проспективном сплошном поперечном исследовании обследованы 449 женщин с ВЗПМ.

Цель исследования – определить клинические закономерности, маркеры эндогенной интоксикации и механизмы коагуляционных сдвигов при ВЗПМ с позиции синдрома системного воспалительного ответа (ССВО).

Методы. Исследуемые с ВЗПМ были разделены на 2 группы: 107 женщин с неосложненными ВЗПМ и 342 пациентки с ГВЗПМ. Отдельно рассматривались 253 женщины с ГВЗПМ без деструкции и 89 случаев с гнойными tubo-овариальными образованиями. Пациенткам оценивали индексы эндотоксикоза и состояние системы гемостаза. Оценка тяжести процесса и степень интоксикации организма оценивали с использованием шкал SIRS, SAPS, SOFA. Оценка тромбогеморрагических осложнений оценивалась с помощью тромбоэластографии (ТЭГ).

Результаты. При ГВЗПМ преобладает двусторонний процесс придатков матки (80,2 %). В 70,4 % случаев деструктивному процессу предшествовало хроническое течение ВЗПМ. Особенностью течения ГВЗПМ являлся рецидивирующий характер заболевания (63,4 %). При деструктивном процессе в качестве критериев риска генерализации инфекции необходимо наличие трех признаков ССВО (SIRS-3) в сочетании с индексом шкалы SAPS (>10 баллов) и данных лейкоцитарных индексов. Тромботические осложнения имели 6,4 % пациенток с ГВЗПМ: 4,4 % – тромбоз вен нижних конечностей, 1,2 % – тромбоз вен органов малого таза, 0,6 % – тромбоз легочной артерии, 0,3 % – ишемия головного мозга.

Заключение. Использование в качестве маркеров гнойно-некротической деструкции показателей интоксикации и инструментальная оценка нарушений коагуляционного потенциала крови позволяют персонализировать диагностику и выбор тактики ведения больных с ВЗПМ.

Ключевые слова: воспалительные заболевания придатков матки; синдром системного воспалительного ответа; индекс интоксикации; система гемостаза; тромбоэластография

I.V. Medyannikova, I.V. Savelyeva, G.B. Beznoshchenko, A.V. Chaunin, E.G. Prodanchuk, O.Y. Tsygankova,
E.G. Galyanskaya, N.V. Nosova, E.A. Bukharova, P.V. Davydov

Omsk State Medical University, Omsk, Russia,
Muravlenko City Hospital, Muravlenko, Russia

INFLAMMATORY DISEASES OF THE UTERINE APPENDAGES FROM THE STANDPOINT OF THE SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME AND INSTRUMENTAL ASSESSMENT OF THE HEMOSTASIS SYSTEM

The number of inflammatory diseases of the uterine appendages tends to increase. At the same time, purulent diseases of the uterine appendages occupy a leading place in the structure of the causes of infertility, miscarriage and disability in women of reproductive age. In a prospective, continuous, cross-sectional study, 449 women with inflammatory diseases of the uterine appendages were examined.

Aims – to determine the clinical patterns, markers of endogenous intoxication and mechanisms of coagulation shifts in inflammatory diseases of the uterine appendages from the standpoint of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS).

Materials and methods. Patients with inflammatory diseases of the uterine appendages were divided into 2 groups: 107 women with uncomplicated inflammatory diseases of the uterine appendages and 342 patients with inflammatory diseases of the uterine appendages. Separately, 253 women with non-destructive purulent diseases of the uterine appendages and 89 cases with purulent tubo-ovarian masses were considered. Patients were evaluated for endotoxemia indices and the state

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2023-2-17-25



SGASPT

Медяникова И.В., Савельева И.В., Безнощенко Г.Б., Чаунин А.В., Проданчук Е.Г., Цыганкова О.Ю., Галаянская Е.Г.,
Носова Н.В., Бухарова Е.А., Давыдов П.В. ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИДАТКОВ МАТКИ С ПОЗИЦИИ
СИНДРОМА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА //
Мать и Дитя в Кузбассе. 2023. №2(93). С. 17-25.



of the hemostasis system. The severity of the process and the degree of intoxication of the body were assessed using the SIRS, SAPS, SOFA scales. The evaluation of thrombohemorrhagic complications was assessed using thromboelastography (TEG).

Results. Bilateral process of uterine appendages predominates in purulent diseases of the uterine appendages (80.2 %). In 70.4 % of cases, the destructive process was preceded by a chronic course of inflammatory diseases of the uterine appendages. A feature of the course of purulent diseases of the uterine appendages was the recurrent nature of the disease (63.4 %). In the case of a destructive process, the presence of three signs of SIRS (SIRS-3) in combination with the SAPS scale index (>10 points) and data on leukocyte indices is necessary as criteria for the risk of infection generalization. Thrombotic complications were observed in 6.4 % of patients with purulent diseases of the uterine appendages: 4.4 % – thrombophlebitis of the veins of the lower extremities, 1.2 % – thrombosis of the veins of the pelvic organs, 0.6 % – pulmonary embolism, 0.3 % – cerebral ischemia.

Conclusion. The use of indicators of intoxication indices as markers of purulent-necrotic destruction and instrumental assessment of violations of the coagulation potential of the blood make it possible to personalize the diagnosis and choice of tactics for managing patients with inflammatory diseases of the uterine appendages.

Key words: inflammatory diseases of the uterine appendages; systemic inflammatory response syndrome; intoxication index; hemostasis system; thromboelastography

Женщины с воспалительными заболеваниями придатков матки (ВЗПМ) составляют 60-65 % амбулаторных и 30-35 % стационарных пациентов [1]. У женщин репродуктивного возраста повсеместно отмечается рост числа гнойных воспалительных заболеваний придатков матки (ГВЗПМ). Частота тубовариальных образований воспалительной этиологии в структуре воспалительных заболеваний гениталий составляет 27 % [2]. Кроме того, деструктивные ГВЗПМ занимают ведущее место в структуре причин бесплодия, эктопической беременности, невынашивания, инвалидности и летального исхода среди пациенток репродуктивного периода [3].

Отсутствие прямой зависимости между структурными изменениями и тяжестью клинической картины осложняет диагностику и выбор оптимальной терапии у рассматриваемого контингента пациенток [4]. Вариабельность симптоматики современного течения гнойных процессов, высокая частота стертых и атипичных форм требуют объективных критериев деструктивных процессов тканей и единого понимания закономерности развития синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) при воспалительном процессе в придатках матки [3, 5, 6].

С целью стратификации пациенток гинекологического профиля в группы риска по возможным тромбогеморрагическим осложнениям необходимо акцентировать внимание на своевременном исследовании показателей системы гемостаза [7-9]. Тромбоэластография (ТЭГ) – инструментальный метод оценки системы гемостаза, который позволяет измерить формирование фибринового сгустка в цельной крови. Плотность сгустка – результат взаимозависимых процессов системы гемостаза, в том числе инициация коагуляции, образование тромбина и фибрина, активация фибрин-тромбоцитарных взаимодействий и фибринолиза.

Цель исследования – определить клинические закономерности, маркеры эндогенной интоксикации и механизмы коагуляционных сдвигов при ВЗПМ с позиции ССВО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное сплошное поперечное исследование на базе БУЗОО Областная клиническая больница Омской области и ГБУЗ Ямало-

Ненецкого автономного округа Муравленковская городская больница в период 2017-2021 гг. Клиническое исследование одобрено этическим комитетом ОмГМУ (протокол от 26.09.2019 № 112).

Обследованы 449 женщин с ВЗПМ, разделенных на 2 группы: основная группа (n = 342) – женщины с ГВЗПМ, группа сравнения (n = 107) – женщины с неосложненными ВЗПМ. Среди женщин с ГВЗПМ выделены две подгруппы: I основная (n = 89) – женщины с гнойными тубовариальными образованиями (деструктивные ГВЗПМ), II основная (n = 253) – женщины с ГВЗПМ без деструкции. Контрольную группу составили 50 практически здоровых женщин репродуктивного возраста.

Оценка тяжести состояния и степень интоксикации организма оценивали с использованием шкал SIRS, SAPS, SOFA [5]. Использовали упрощенную оценку острых функциональных изменений по шкале SAPS (Simplified Acute Physiology Score): систолическое АД (мм рт. ст.), температура тела (°C), частота дыхания (ЧДД в мин), мочеотделение (мл/час), мочевины крови (ммоль/л), гематокрит (%), лейкоциты крови ($10^9/л$), глюкоза, калий, натрий крови (ммоль/л), HCO_3^- крови, шкала комы Глазго.

Тяжесть течения воспалительного процесса оценивали с позиции ССВО по шкале SIRS (Systemic inflammatory response syndrome), обоснованной по наличию двух и более симптомов: температура тела (> 38°C или < 36°C), ЧСС (> 90 уд в мин), частота дыхания (> 20 в мин или $PaCO_2 < 32$ мм рт. ст.), лейкоциты (> $12 \times 10^9/л$ или < $4 \times 10^9/л$). Под SIRS-1 мы подразумевали наличие одного из симптомов ССВО, под SIRS-2 – двух симптомов ССВО и т.д.

Оценка состояния пациентки осуществлялась с помощью системы SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment Score), позволяющей определить шесть основных систем организма (гемостаз, дыхательная система, центральная нервная система, сердечно-сосудистая система, функция печени и почек). Оценивались следующие индексы интоксикации (эндотоксикоза): Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) = $(4Mn + 3Ю + 2П + С) \times (Пл + 1) / (M + Л) \times (Э + 1)$, норма $1,67 \pm 0,53$; Лимфоцитарный индекс (ЛИ), норма $0,57 \pm 0,05$; Индекс интоксикации (ИИ) = $2П + С / (Л + M) \times (Э + 1)$; Лимфоцитарно/моноцитарный индекс (ЛМИ) =

(М + П) / Л; Индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) = (Э + Б + Н) / (М + Л), норма $1,96 \pm 0,44$. Определяли уровни острофазных белков: С-реактивный белок, СРБ (тест-система «Diagnostic Systems GmbH»), общий белок, альбумин (биохимические анализаторы «Humastar 600»; «Medica Corporation»). Исследовали коагуляционный гемостаз и систему фибринолиза (коагулометр «Thrombotimer») с применением тестов («Ренам»): активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), тромбиновое время (ТВ), фибриноген, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), XIIa-зависимый фибринолиз, Д-димер. Тромбоэластограмму регистрировали на приборе, TEG 5000 (Haemoscope Corp.). Профиль коагуляции оценивали по основным параметрам ТЭГ: R, мин – время свертывания; K, мин – время формирования сгустка; MA, мм – максимальная плотность сгустка; Angle, ° – угол между осевой линией и касательной к точке амплитуды 20 мм; LY30, % – лизис за 30 мин; CI – коагуляционный индекс.

Статистический анализ данных проводился по общепринятым методам вариационной статистики на персональном компьютере при помощи пакетов Statistica 8 и MedCalc. Необходимый объем выборки и мощность исследования рассчитывали в программе Statistica 8. Распределение значений основной массы переменных в сравниваемых группах отличалось от нормального, равенство дисперсий также не наблюдалось. По этой причине для проверки статистических гипотез использовали непараметрические критерии. Материал представлен как медиана и интерквартильный размах в виде 25% и 75% перцентилей, а также в абсолютных значениях и процентах (доли). Для множественного сравнения трех групп использовали ANOVA Краскела-Уоллиса, для последующего парного сравнения вариационных рядов использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. При сравнении долей применяли корреспондентский анализ (критерий χ^2). Прогностическая способность гемокоагуляционных показателей оценивалась с помощью ROC-анализа по величине площади под кривой (Area Under Curve; AUC) с двусторонними 95%-ми доверительными интервалами (confidence interval; CI), учитывая стандартную ошибку (standart error; SE). Значимость рассчитывалась с учетом критического значения $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Возраст женщин с ВЗПМ был от 15 до 35 лет, в среднем составлял $28,7 \pm 2,6$ лет и не различался в группах исследования. Как в группе сравнения, так и в основной группе преобладал двусторонний воспалительный процесс придатков матки, 88,2 % и 72,2 %, соответственно. Большинство женщин основной группы указывали на острое начало заболевания, однако у 70,4 % из них развитию гнойного процесса предшествовало хроническое течение вос-

паления придатков матки. Особенностью течения ГВЗПМ явился рецидивирующий характер процесса (63,4 %). Пациентки с ГВЗПМ в 5 раз чаще использовали внутриматочный метод контрацепции по сравнению с женщинами группы сравнения, 21,1 % и 4,7 %, соответственно.

Заболевание протекало с пельвиоперитонитом у 35,0 % больных с ГВЗПМ и без такового в группе с неосложненными ВЗПМ. Среди обследованных с ГВЗПМ выделены пациентки с деструктивными формами поражения ($n = 89$), что составило 26,1 %. При tuboовариальных образованиях также преобладал двусторонний процесс (77,2 %). Состояние на момент поступления у 89,7 % больных с неосложненными ВЗПМ было удовлетворительным. В основном, пациентки с ГВЗПМ поступали в состоянии средней степени (69,5 %) и в тяжелом состоянии (20,3 %).

Установлено, что для подавления воспалительного процесса у женщин с лёгкими формами SIRS-1, SIRS-2 достаточно проведения стандартной антибактериальной и инфузионной терапии в течение 2-4 суток. Для больных с SIRS-3 при неадекватной терапии повышен риск усиления системной реакции. Выделение клинических групп с формой SIRS-3 целесообразно для объективной диагностики и прогнозирования. Диагностику SIRS-3 необходимо рассматривать как факт повышения уровня эндотоксина и воспалительных медиаторов до предела, за которым следует неконтролируемый септический каскад. О правильной лечебной тактике, своевременном оперативном вмешательстве и адекватном комплексе детоксикации у пациенток свидетельствует положительная динамика балльной системы SIRS после хирургического вмешательства в первые сутки. Сохранение SIRS-2 более 3-х суток, как правило, было обусловлено осложнением послеоперационного периода или тяжестью процесса до операции.

С целью объективной оценки тяжести процесса при ГВЗПМ проводилось распределение показателей по шкале SAPS, которая позволяет дифференцированно подходить к мониторингу состояния пациенток и выбору оптимизированного лечения. Каждому уровню ССВО соответствовала определённая степень тяжести состояния пациентки. При трехсимптомном ответе тяжесть состояния больных по шкале SAPS была в среднем 8,5 (7; 9) баллов. Нарастание ССВО, обусловленное появлением органной дисфункции, отражалось на увеличении степени тяжести состояния пациенток. У женщин с 4-мя симптомами, что соответствует клинической картине септического процесса, тяжесть состояния по SAPS в среднем составляла 12 (11; 13) баллов.

Следует отметить особенности распределения обследованных по тяжести состояния, определенно по шкале SAPS: большая часть пациенток с тяжёлым гнойно-деструктивным процессом имела 10-12 баллов, с неосложненным воспалением (SIRS-2) – в пределах 4-6 баллов. Следовательно, можно утверждать, что если через сутки интенсив-

ной терапии индекс тяжести общего состояния превышает 12 баллов по SAPS, летальный исход почти неизбежен. Стабилизация тяжести состояния в пределах 9-11 баллов в течение 4-х суток является благоприятной ситуацией для исхода процесса.

Для оценки состояния эндотоксикоза у пациенток I и II основной группы и у женщин с неосложненными ВЗПМ анализировались данные ССВО, лейкоцитоза и СОЭ, показателей гемостаза, лейкоцитарных и белковых фракций крови (рис. 1). У пациенток с деструктивными формами процесса (I основная группа) при сопоставлении с данными группы сравнения показатели ЛИИ были более высокими ($p < 0,001$): «индекс < 3 » свидетельствовал об ограничении воспалительного процесса, «индекс 4-9» – начальная стадия интоксикации, «индекс 10-15» – умеренная интоксикация, «индекс > 15 » – выраженная интоксикация.

Выявлено повышение показателей СРБ в зависимости от степени тяжести воспалительного заболевания придатков матки в сравниваемых группах ($p < 0,001$ и $p < 0,05$, соответственно), а также повышение уровня РФМК при деструктивных процессах у больных с осложненными формами ГВЗПМ. В группе сравнения с неосложненными ВЗПМ было зафиксировано увеличение уровня СРБ ($p < 0,001$) по сравнению с группой здоровых женщин. У больных с ГВЗПМ без деструкции содержание СРБ превышало показатели не только контрольной группы, но и группы сравнения ($p < 0,001$).

Содержание белковых маркеров ССВО характеризовалось снижением в периферической крови уровня альбумина и общего белка у пациенток с ГВЗПМ без деструкции, как в сравнении со здоровыми женщинами, так и у пациенток при неосложненных ВЗПМ. У пациенток II основной группы с

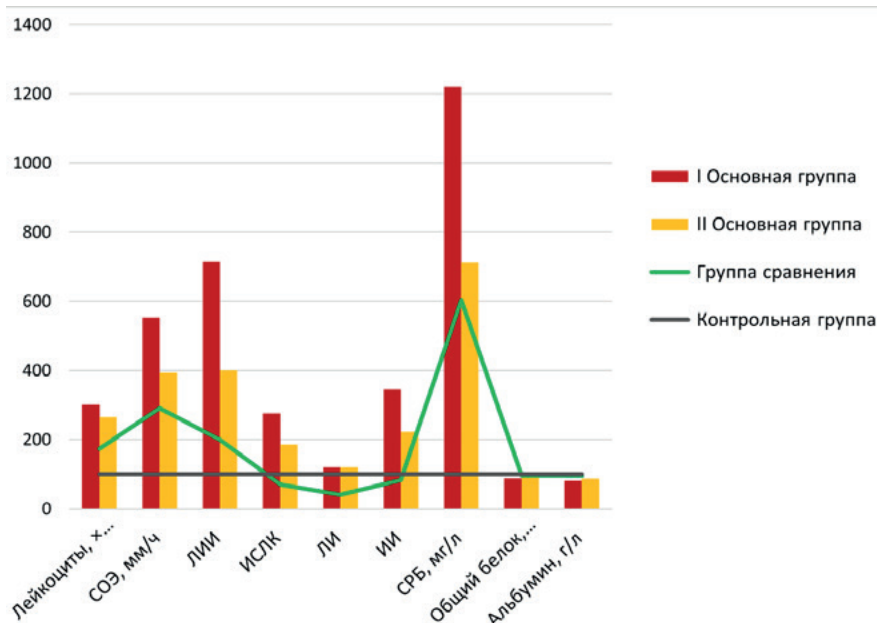
ГВЗПМ без деструкции выявлена корреляционная связь между уровнем альбумина и ХП α -фибринолиза ($r = 0,37$, $p = 0,039$). Таким образом, изменения позитивных маркеров острофазного воспалительного ответа у пациенток с ГВЗПМ без деструкции были менее выражены по сравнению с показателями женщин I основной группы с гнойными tuboovarialными образованиями ($p < 0,001$). Типичные изменения характеризовали реакции негативных белковых параметров в периферической крови: содержание альбумина ($p < 0,001$) и общего белка ($p < 0,001$).

При неосложненных ВЗПМ выявлены закономерности, связанные с накоплением позитивных белковых маркеров и недостаточностью негативных острофазных показателей ССВО. В работе определены особенности соотношения острофазных белков при ГВЗПМ. При гнойных tuboovarialных образованиях более значимо повышается показатель СРБ, который превышал соответствующие уровни как группы сравнения, так и II основной группы исследования.

Тромботические осложнения имели 6,4 % пациенток с ГВЗПМ: 15 случаев тромбоза вен нижних конечностей, 4 случая тромбоза вен органов малого таза, 2 случая тромбоза легочной артерии, 1 случай ишемии головного мозга.

При неосложненном ВЗПМ происходит активация внутреннего механизма образования протромбиназы (рис. 2), на что указывает укорочение АЧТВ по сравнению с результатами обследуемых женщин контрольной группы ($p < 0,001$). У этих пациенток одновременно зафиксировано увеличение ПТИ ($p = 0,020$), что говорит о сокращении протромбинового времени по сравнению с соответствующим показателем контрольной группы. Эти данные констатируют факт избыточной активации внешнего

Рисунок 1
Показатели эндотоксикоза у пациенток с неосложненным ВЗПМ и ГВЗПМ
Figure 1
Indicators of endotoxemia in patients with inflammatory diseases of the uterine appendages



пути формирования протромбиназы, а именно VII плазменного фактора, при неосложненном ВЗПМ. У женщин группы сравнения параллельно с нарушением первой фазы свертывания системы гемостаза фиксировалось уменьшение ТВ ($p < 0,001$), которое связано с конечным этапом свертывания – фибриноген превращается в фибрин под действием тромбина. Показатель ТВ напрямую связан с концентрацией фибриногена и уровнем продуктов расщепления нерастворимого поперечно-сшитого фибрина. При неосложненном ВЗПМ повышение уровня Д-димера было связано с нарастанием продуктов деградации фибрина и фибриногена. Увеличение показателя фибриногена ($p < 0,001$) было напрямую связано с активацией прокоагулянтных механизмов и сопровождалось увеличением содержания продуктов паракоагуляции, РФМК ($p = 0,002$). Нами не обнаружено значимых изменений активности XII_a-зависимого фибринолиза ($p = 0,055$).

Во II основной группе исследуемые женщины имели симптомы, характерные для гнойного воспаления: тяжелое состояние, лихорадка, резкая боль внизу живота и др. Деструктивный процесс также сопровождался значимым укорочением АЧТВ, увеличением ПТИ по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,001$) и группы сравнения ($p < 0,001$). ТВ у больных с ГВЗПМ было значительно меньше по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,001$), а при сравнении результатов на фоне неосложненных ВЗПМ эти изменения не достигли значимых ($p = 0,866$). Показатель ПТИ значимо возрастал при развитии гнойного процесса, как при сравнении с результатами контрольной

группы ($p < 0,001$), так и при сравнении со значениями женщин на фоне неосложненных ВЗПМ ($p = 0,011$). Таким образом, развитие гнойно-воспалительных осложнений при ВЗПМ сопровождается нарастанием тяжести клинической симптоматики и активацией системы гемостаза – развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

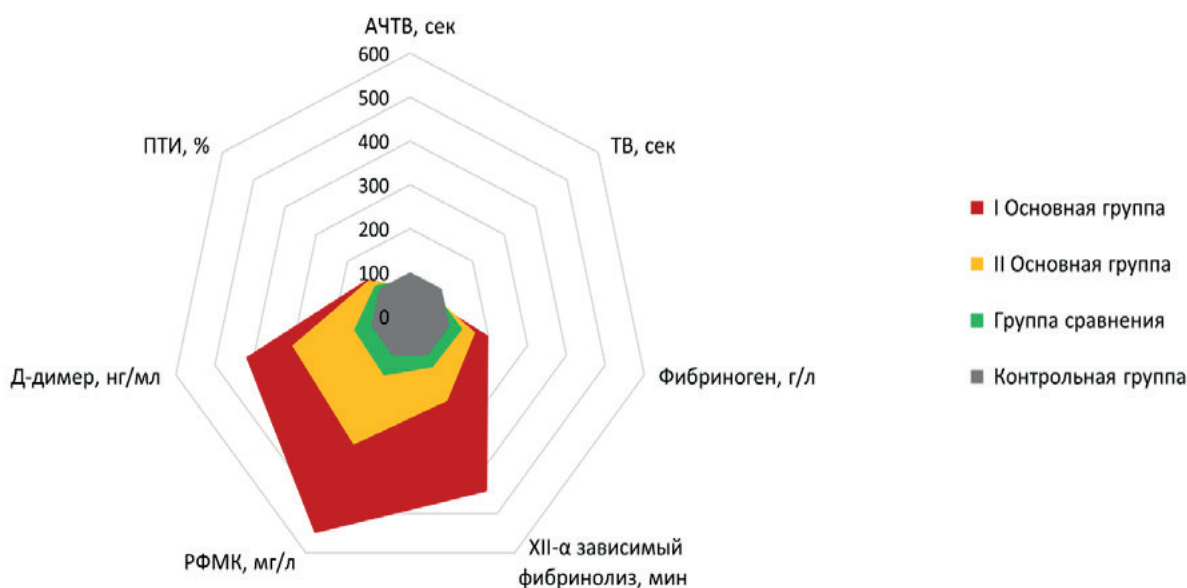
При ГВЗПМ без деструктивных осложнений у пациенток одновременно с повышением показателя фибриногена регистрировалось накопление продуктов расщепления нерастворимого поперечно-сшитого фибрина, РФМК. Эти параметры значимо превышали аналогичные показатели контрольной группы ($p < 0,001$) и группы сравнения ($p < 0,001$). Гиперфибриногемия параллельно была связана с недостаточностью фибринолитической системы. Последняя сопровождалась увеличением времени лизиса фибринового сгустка при исследовании активности XII_a-зависимого фибринолиза ($p < 0,001$). Выявлена положительная корреляционная зависимость средней силы между активностью XII_a-зависимого фибринолиза и уровнем продуктов паракоагуляции в крови пациенток II основной группы ($r = 0,55$, $p = 0,001$). Эти процессы у изучаемого контингента пациенток подтвердились значимым показателем продуктов фибринолиза, Д-димера ($p < 0,001$), что говорит о тромбинемии при ГВЗПМ во II основной группе исследования.

При ГВЗПМ во II основной группе коагуляционные исследования и оценка системы фибринолиза проводились до начала лечения на фоне клинических проявлений гнойного процесса. При формировании tuboовариального образования и прогрессирующем воспалительном процессе происходила

Рисунок 2
Состояние системы гемостаза у пациенток с неосложненным ВЗПМ и ГВЗПМ

Figure 2

The state of the hemostasis system in patients with inflammatory diseases of the uterine appendages



выраженная активация прокоагулянтных механизмов. Регистрировалось значимое укорочение АЧТВ по сравнению с показателями женщин контрольной группы ($p < 0,001$), группы сравнения ($p < 0,001$) и больных с ГВЗПМ без деструкции ($p < 0,001$). Значение ПТИ возрастало по сравнению с результатами контрольной группы ($p < 0,001$), группы сравнения ($p = 0,017$) и II основной группы исследования ($p = 0,025$). В фазу выраженной клинической симптоматики формирования tuboovариального образования при ГВЗПМ происходило выраженное торможение XII_a-зависимого фибринолиза, рост уровня фибриногена, РФМК, Д-димера, как в сравнении с показателями контрольной группы ($p < 0,001$), группы сравнения ($p < 0,001$), так и группы пациенток с ГВЗПМ без деструкции ($p < 0,001$).

Данные ТЭГ у женщин с ГВЗПМ без деструкции (табл. 1) демонстрировали достаточную стабильность и состоятельность тромбоцитарного, а также коагуляционного гемостаза: R 4,6 [3,9; 5,4] мин, K 2,5 [2,0; 3,0] мин, Angle 63 [61; 67]°, MA 65 [60; 70] мм, LY(30) 1,5 [1,2; 1,7]%. При формировании tuboovариального образования состояние плазменного гемостаза значимо отличалось по сравниваемым значениям. Так быстрее происходила инициация образования сгустка (R 3,7 [3,0-4,5] мин, $p=0,001$; K 2,0 [1,5-2,8] мин, $p = 0,09$). Также в I основной группе хронометрическая гиперкоагуляция сочеталась со структурной гипокоагуляцией (MA 58 [52-62] мм, $p < 0,001$, Angle 60 [55; 64]°, $p = 0,01$), т.е. сформировавшийся фибрин-тромбоцитарный сгусток был неполноценным, что указывало на нарушение фибринообразования на конечном этапе свертывания крови. Причина последнего, возможно, обусловлена включением в структуру сгустка неполноценных продуктов паракоагуляции.

Для сравнения рабочих характеристик изучаемых лабораторных и инструментальных тестов были построены ROC-кривые зависимости исходов ГВЗПМ от результатов коагуляционных тестов. Величина площади под ROC-кривой для MA [AUC = 0,9 (CI = 0,83-0,95), $p < 0,001$] была больше, чем у любого из рассмотренных гемокоагуляционных показателей. Оптимальным порогом классификации для параметра MA, является точка отсечения 64,4. Данный порог характеризуется чувствительностью – 80,3 % и специфичностью – 81,8 %. Значимыми пороговыми значениями для тромбоцитарных состояний являются показатели тромбоэластограммы (табл. 2): MA > 75 мм [AUC = 0,83 (95% CI 0,76-0,90)], LY30 < 1 % [AUC = 0,73 (95% CI 0,64-0,82)] и R < 2 мин [AUC = 0,72 (95% CI 0,63-0,81)].

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодня, несмотря на достаточно разносторонние и глубокие исследования проблемы ССВО, многие вопросы, в гинекологии в том числе, остаются нерешенными либо дискутабельными.

Очевидно, что абсолютизировать результаты по определению содержания в крови любого из биомаркеров полностью нельзя, надо соизмерять их с конкретной клинической ситуацией и спецификой течения болезни [4]. Уровень содержания какой бы то ни было эндогенной субстанции будет определяться реактивностью пациента, характером возбудителя, локализацией очага инфекции, временем от начала заболевания до забора материала, и находиться под влиянием отдельных компонентов курации.

При разной патологии нарушение целостности тканей, их деструкция, наряду с локальным воспалением, сопровождается каскадом системных сдвигов гомеостаза, которые формируют ССВО. Основу этого синдрома составляют патологические реакции, а также механизмы, связанные с активацией адаптационных, защитных и компенсационных процессов. В литературе есть сведения о прогностической значимости показателей ответа острой фазы воспаления при различных заболеваниях инфекционного и неинфекционного генеза, в том числе при гинекологических заболеваниях [7].

Таблица 1
Значения показателей каолин-активированной тромбоэластографии у женщин с ГВЗПМ, Ме [25%; 75%]
Table 1
The values of indicators of kaolin-activated thromboelastography in women with purulent diseases of the uterine appendages, Me [25%; 75%]

Показатели	Подгруппы		p
	I основная (n = 89)	II основная (n = 253)	
R, мин	3,70 [2,95; 4,50]	4,55 [3,93; 5,38]	0,002
K, мин	2,00 [1,54; 2,78]	2,50 [1,95; 3,00]	0,042
Angle, град	60,0 [55,2; 63,7]	62,8 [60,6; 66,9]	0,001
MA, мм	58,0 [52,0; 61,9]	65,1 [60,3; 70,5]	0,001
LY30, %	0,77 [0,50; 1,00]	1,50 [1,20; 1,73]	0,001

Таблица 2
ROC-анализ гемокоагуляционных показателей у женщин с ГВЗПМ в зависимости от тромбоцитарных осложнений
Table 2
ROC-analysis of hemocoagulation parameters in women with purulent inflammatory diseases of the uterine appendages depending on thrombotic complications

Показатели	AUC	SE	p	95% CI	
R	0,716	0,046	0,000	0,627	0,806
K	0,576	0,052	0,146	0,475	0,678
Angle	0,646	0,046	0,005	0,556	0,736
MA	0,826	0,036	0,000	0,755	0,896
LY30	0,728	0,046	0,000	0,639	0,818
Д-димер	0,601	0,049	0,055	0,505	0,697
Тромбоциты	0,532	0,049	0,548	0,435	0,628
Фибриноген	0,465	0,052	0,509	0,364	0,567
РФМК	0,413	0,050	0,098	0,314	0,512
АЧТВ	0,491	0,050	0,865	0,393	0,589
ПТИ	0,521	0,048	0,687	0,426	0,616

При гнойных tuboовариальных образованиях в периферической крови женщин выявлены максимально выраженные сдвиги показателей острофазного воспалительного ответа и негативных белковых маркеров ($p < 0,001$). Говоря о биологической значимости накопления СРБ в развитии сдвигов коагуляционного потенциала у женщин с ВЗПМ, следует отметить, что этот маркер активирует компоненты системы комплемента, стимулирует экспрессию тромбоцитарного фактора моноцитами, макрофагами и клетками эндотелия, что активирует тромбоцитарное звено гемостаза, а затем запускается плазменный каскад свертывания крови. Несмотря на высокую информативность СРБ, низкая специфичность, связанная с индивидуальной изменчивостью его уровня, не позволяет интерпретировать результаты СРБ без учета других показателей.

Известно, что развитие воспалительного процесса, независимо от этиологии и локализации, часто сопровождается сдвигами коагуляционного, тромбоцитарного гемостаза и системы фибринолиза с развитием тромбгеморрагических осложнений [7]. Описаны возможные причины и механизмы коагуляционных, прокоагулянтных сдвигов и фибринолитической активности при различных заболеваниях и патологических процессах [8]. Возбудители инфекционного процесса (вирусы, бактерии) имеют тропность к эндотелиальным клеткам сосудистой стенки и повреждают их мембраны, тем самым активируя систему гемостаза на уровне сосудистого и тромбоцитарного звена.

Также микробные агенты приводят к эндотелиальной дисфункции, снижая эластичность и растяжимость стенок микроциркуляторного русла, что приводит к застою крови вследствие затруднения ее оттока. Замедление кровотока в малом тазу приводит к структурным изменениям стенок вен из-за разрастания в них соединительной ткани и потери эластичности. Такие гемодинамические нарушения в малом тазу приводят к повышению коагуляционного потенциала крови у изучаемого контингента пациенток.

При ВЗПМ мы прослеживали закономерность гиперкоагуляционных сдвигов. У женщин с ГВЗПМ отмечена значимая недостаточность фибринолитической системы, увеличение XII_a -зависимого фибринолиза по сравнению с показателями контрольной группы и группы пациенток с неосложненными ВЗПМ. При формировании гнойного tuboовариального образования происходит активация коагуляционного каскада свертывания крови (укорочение АЧТВ и ТВ, увеличение ПТИ, Д-димера, РФМК) значимо более выраженная, чем при неосложненных ВЗПМ. При этом гнойно-воспалительные осложнения (пиосальпинкс, пиовар, пельвиоперитония) по сравнению с неосложненными ВЗПМ не сопровождались увеличением ТВ, то есть последним этапом свертывания крови — превращением фибриногена в фибрин под влиянием тромбина на фоне активации внутреннего и внешнего путей протромбиназной активности, накопления продуктов паракоагуляции.

Данные ТЭГ у пациенток с ГВЗПМ с деструктивными осложнениями значимо отличались, прочность и эластичность фибринового сгустка были ниже, чем в группе без деструкции. Интегральная оценка гемостаза при деструктивных ГВЗПМ отражала структурную гипокоагуляцию на фоне хронометрической нормокоагуляции, обусловленную угнетением тромбоцитарного гемостаза при коагулопатии потребления.

Принцип лечения тяжелых деструктивных осложнений заключается в постоянной курации пациентов на всех этапах. На первом этапе выявляются больные с риском генерализации инфекционного процесса, на последующих — определяется вероятность возникновения осложнений. По динамике индексов тяжести SAPS и SIRS можно прогнозировать течение и исход воспалительного процесса, определять время для прекращения консервативной терапии и перехода к оперативной тактике.

Современный подход к лечению ГВЗПМ с использованием лапароскопии связан с полным удалением гнойного очага без расширения объема хирургического вмешательства, проведении санации, ревизии, дренирования брюшной полости, а также рациональной антибиотикотерапией, позволяет минимизировать послеоперационные осложнения и сохранить репродуктивную функцию женщины [9, 10]. Анализ структурных свойств образующегося сгустка, процесса коагуляции и фибринолиза, по данным ТЭГ, позволяют сделать вывод о необходимости коррекции гиперкоагуляционных нарушений у пациенток с ГВЗПМ для предупреждения тромботических осложнений.

Оценка состояния пациенток с позиции ССВО позволяет дать клиническую «стратификацию» процесса, оценить прогноз, и оптимизировать лечебную тактику. При деструктивном процессе в качестве критериев риска генерализации инфекции необходимо наличие трех признаков ССВО (SIRS-3) в сочетании с индексом шкалы SAPS (> 10 баллов) и данными лейкоцитарных индексов.

Корреляционная связь между изменениями уровня острофазных белков, показателями коагуляционного гемостаза и состоянием фибринолитической системы свидетельствует о патогенетической роли рассмотренных сдвигов при воспалительном поражении женских внутренних половых органов. Интегральная оценка системы гемостаза с использованием ТЭГ в сопоставлении с клиническим состоянием пациенток, имеющих ГВЗПМ, позволяет персонализировать диагностику и выбор тактики ведения данного контингента пациенток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучены клинические особенности течения осложненных ВЗПМ. Показано использование показателей эндогенной интоксикации, маркеров коагуляционных сдвигов и степени выраженности синдрома системного воспалительного ответа для объ-

активной оценки состояния больных и выбора адекватной тактики при осложненных формах ГВЗПМ. У пациенток с ВЗПМ по динамике индексов тяжести SAPS и SIRS, показателей эндогенной интоксикации и маркеров системы гемостаза возможно прогнозировать течение и исход воспалительного процесса. Коррекция и своевременное решение вопроса адекватной терапии ВЗПМ и его тяжелых форм с позиции развития ССВО является резервом

снижения рецидивов заболевания и тяжелых осложнений.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- De Gaudiana Romuaida LG, Torrella PE, Acebes SP, Oton MDA, Sanchez RJ, Holgado AH, et al. Diagnosis accuracy of presepsin (sCD14-ST) as a biomarker of infection and sepsis in the emergency department. *Clinica Chimica Acta*. 2017. P. 6-11. DOI: 10.1016/j.cca.2016.11.003
- Gelfand BR, Rudnov VA, Galstyan GM, et al. Sepsis: terminology, pathogenesis, clinical diagnostic concept. *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2017; 16(1): 64-72. Russian (Гельфанд Б.Р., Руднов В.А., Галстян Г.М. и др. Сепсис: терминология, патогенез, клинико-диагностическая концепция //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017. Т. 16, № 1. С. 64-72.) DOI: 10.20953/1726-1678-2017-1-64-72
- Sinchikhin SP, Mamiev OB, Stepanyan LV, et al. Some modern aspects of inflammatory diseases of the pelvic organs. *Consilium Medicum*. 2015; 17(6): 73-76. Russian (Синчихин С.П., Мамиев О.Б., Степанян Л.В., и др. Некоторые современные аспекты воспалительных заболеваний органов малого таза //Consilium Medicum. 2015. Т. 17, № 6. С. 73-76.)
- Azimov FR, Gaybullaeva GU, Abdurahmonov MM. Risk factors and peculiarities of the clinical course of purulent inflammatory diseases of the uterine supplements in the age aspect. *New Day in Medicine*. 2021; 1(33): 270-272.
- Prilepskaia VN, Sekhin SV. Small pelvic inflammatory diseases: Diagnosis and patient management tactics. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2015; 15(4): 101-106. Russian (Прилепская В.Н., Сехин С.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностика и тактика ведения больных //Российский вестник акушера-гинеколога. 2015; 15(4): 101-106.) DOI: 10.17116/rosakush2015154101-106
- Ostrovsky VK, Makarov SV, Yangolenko DV, Rodionov PN, Kochetkov LN, Asanov BM. The some blood parameters and leukocytic index of intoxication in the evaluation of the severity and in the determination of their prognosis of inflammatory, purulent and pyodestructive diseases of the abdomen and of the lungs. *Ulyanovsk Medico-biological Journal*. 2011; 1: 73-78. Russian (Островский В.К., Макаров С.В., Янголенко Д.В., Родионов П.Н., Кочетков Л.Н., Асанов Б.М. Показатели крови и лейкоцитарный индекс интоксикации при оценке тяжести течения и определении прогноза воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваний органов брюшной полости и легких //Ульяновский медико-биологический журнал. 2011. № 1. С. 73-78.)
- Biryuchkova OA, Vinogradova OP, Shtakh AF. Optimization of differential diagnosis of the severity of inflammatory diseases of the pelvic organs in women of reproductive age. *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2017; 1(41): 57-65. Russian (Бирючкова О.А., Виноградова О.П., Штах А.Ф. Оптимизация дифференциальной диагностики степени тяжести воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин репродуктивного возраста //Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2017. № 1(41). С. 57-65.) DOI: 10.21685/2072-3032-2017-1-6
- Antropova IP, Yushkov BG. Initial functional state of the endothelium and the response of the hemostasis system to major surgery. *Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2015; 4(64): 50-58. Russian (Антропова И.П. Юшков Б.Г. Исходное функциональное состояние эндотелия и реакция системы гемостаза на крупное хирургическое вмешательство //Тромбоз, гемостаз и реология. 2015. № 4(64). С. 50-58.)
- Torubarov SF, Duhin AO. Purulent inflammatory diseases of the uterine appendages – a personal view of the problem. *Infections in surgery*. 2019; 17(1): 33-36. Russian (Торубаров С.Ф., Духин А.О. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки – собственный взгляд на проблему //Инфекции в хирургии. 2019. Т. 17, № 1. С. 33-36.)
- Gaibullaeva GU, Azimov FR, Abdurakhmanov MM. Experience in the treatment of purulent-inflammatory diseases of the uterine appendages. *New day in medicine*. 2020; 4(32): 630-631. Russian (Гайбуллаева Г.У., Азимов Ф.Р., Абдурахманов М.М. Опыт лечения гнойно-воспалительных заболеваний придатков матки //Новый день в медицине. 2020. № 4(32). С. 630-631.)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

МЕДЯННИКОВА Ирина Владимировна

644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России

E-mail: mediren@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

МЕДЯННИКОВА Ирина Владимировна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: mediren@gmail.com ORCID: 0000-0001-6892-2800	MEDYANNIKOVA Irina Vladimirovna, doctor of medical sciences, do- cent, professor of the department of obstetrics and gynecology N 1, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: mediren@gmail.com ORCID: 0000-0001-6892-2800
САВЕЛЬЕВА Ирина Вячеславовна, доктор мед. наук, доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: savelyeva_iv_omsk@mail.ru ORCID: 0000-0001-9342-7342	SAVELYEVA Irina Vyacheslavovna, doctor of medical sciences, do- cent, head of the department of obstetrics and gynecology N 1, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: savelyeva_iv_omsk@mail.ru ORCID: 0000-0001-9342-7342
БЕЗНОЩЕНКО Галина Борисовна, доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: akusheromsk@rambler.ru ORCID: 0000-0002-6795-1607	BEZNOSHCHENKO Galina Borisovna, doctor of medical sciences, pro- fessor, professor of the department of obstetrics and gynecology N 1, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: akusheromsk@rambler.ru ORCID: 0000-0002-6795-1607
ЧАУНИН Андрей Васильевич, канд. ме. наук, зав. гинекологиче- ским отделением, ГБУЗ ЯНАО Муравленковская городская боль- ница, г. Муравленко, Россия. E-mail: andrey-chaunin@yandex.ru ORCID: 0000-0002-4356-9227	CHAUNIN Andrey Vasilievich, candidate of medical sciences, head of the gynecological department, Muravlenko City Hospital, Muravlenko, Russia. E-mail: andrey-chaunin@yandex.ru ORCID: 0000-0002-4356-9227
ПРОДАНЧУК Евгений Гариславович, канд. мед. наук, доцент кафе- дры акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: ompeg@mail.ru ORCID: 0000-0003-4498-5836	PRODANCHUK Evgeny Garislavovich, candidate of medical sciences, docent of the department of obstetrics and gynecology N 1, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: ompeg@mail.ru ORCID: 0000-0003-4498-5836
ЦЫГАНКОВА Ольга Юрьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: olts74@mail.ru ORCID: 0000-0002-3553-055X	TSYGANKOVA Olga Yurievna, candidate of medical sciences, do- cent of the department of obstetrics and gynecology N 1, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: olts74@mail.ru ORCID: 0000-0002-3553-055X
ГАЛЯНСКАЯ Елена Георгиевна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: galaynskaya@mail.ru ORCID: 0000-0002-9603-7363	GALYANSKAYA Elena Georgievna, candidate of medical sciences, do- cent of the department of obstetrics and gynecology N 1, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: galaynskaya@mail.ru ORCID: 0000-0002-9603-7363
НОСОВА Наталья Владимировна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: Natalya-nosova-85@mail.ru ORCID: 0000-0002-2362-5367	NOSOVA Natalya Vladimirovna, assistant of the department of obstet- rics and gynecology N 1, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: Natalya-nosova-85@mail.ru ORCID: 0000-0002-2362-5367
БУХАРОВА Елена Анатольевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: buxarova88@mail.ru ORCID: 0000-0002-6093-3721	BUKHAROVA Elena Anatolyevna, assistant of the department of ob- stetrics and gynecology N 1, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: buxarova88@mail.ru ORCID: 0000-0002-6093-3721
ДАВЫДОВ Павел Васильевич, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: pavada2@mail.ru ORCID: 0000-0001-6867-7024	DAVYDOV Pavel Vasilievich, assistant of the department of obstetrics and gynecology N 1, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: pavada2@mail.ru ORCID: 0000-0001-6867-7024