

Анемический синдром у больных с опухолями органов женской репродуктивной системы

А.Г. Кедрова^{1,2}, Т.А. Греян², Н.С. Ванке^{1,2}, С.Э. Красильников³

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России» (ФНКЦ ФМБА России); Россия, 115 682 Москва, Ореховый бульвар, 28;

²кафедра акушерства и гинекологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; Россия, 125 371 Москва, Волоколамское шоссе, 91;

³ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический наркологический диспансер»; Россия, 630 007 Новосибирск, ул. Каинская, 21А

Контакты: Татевик Ахуриковна Греян tatev111@gmail.com

Цель исследования — оценка эффективности препарата сидерал форте на основе комбинации сукросомального железа и витамина С в лечении железодефицитной анемии при опухолях органов женской репродуктивной системы.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 35 больных с доброкачественными опухолями органов женской репродуктивной системы и 27 пациенток со злокачественными; у всех пациенток установлен диагноз железодефицитной анемии I степени тяжести. Длительность терапии сидералом форте в дозе 1 капсула в сутки составила от 30 до 60 дней. Изучали частоту и выраженность клинического и гематологического ответа у больных и переносимость препарата.

Результаты. В результате терапии сидералом форте показано улучшение лабораторных показателей крови в обеих группах пациенток. Во всех случаях препарат, применяемый в течение 8 нед, хорошо переносился и не имел побочных эффектов, не вызывал нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта. Повышение уровня гемоглобина отмечено в обеих группах больных, однако в группе пациенток со злокачественными опухолями эта динамика была выражена слабее.

Выводы. Терапия железодефицитной анемии легкой степени при опухолях органов женской репродуктивной системы может проводиться препаратом железа для перорального приема сидерал форте.

Ключевые слова: анемический синдром, железодефицитная анемия, опухоли матки, опухоли яичников

Для цитирования: Кедрова А.Г., Греян Т.А., Ванке Н.С., Красильников С.Э. Анемический синдром у больных с опухолями органов женской репродуктивной системы. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(3):31–6.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-3-31-36

Anemia in patients with tumors of the female reproductive system

A.G. Kedrova^{1,2}, T.A. Greyan², N.S. Vanke^{1,2}, S.E. Krasilnikov³

¹Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency of Russia; 28 Orekhovyy Boulevard, Moscow 115 682, Russia;

²Department of Obstetrics and Gynecology, Academy of Postgraduate Education under the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency of Russia; 91 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125 371, Russia;

³Novosibirsk Regional Clinical Narcology Dispensary; 21A Kainskaya St., Novosibirsk 630 007, Russia

Objective: to assess the efficacy of Sideral forte (combination of sucrosomial iron and vitamin C) in the treatment of iron deficiency anemia in patients with tumors of the female reproductive system.

Materials and methods. The study included 35 patients with benign tumors of the female reproductive system and 27 patients with cancer; all of them were also diagnosed with grade I iron deficiency anemia. The duration of therapy with Sideral forte at a dose of 1 capsule per day varied between 30 and 60 days. We evaluated frequency and intensity of clinical and hematological response to treatment, as well as drug tolerability.

Results. Therapy with Sideral forte ensured improvement of blood parameters in both patient groups. All participants received the drug during 8 weeks; it was well tolerated, demonstrated no side effects, and did not cause gastrointestinal disorders. The increase in the level of hemoglobin was observed in both groups; however, cancer patients had less pronounced dynamics.

Conclusions. Sideral forte is an effective oral drug that can be used for the treatment of iron deficiency anemia in patients with tumors of the female reproductive system.

Key words: anemic syndrome, iron deficiency anemia, uterine tumors, ovarian tumors

For citation: Kedrova A.G., Greyan T.A., Vanke N.S., Krasilnikov S.E. Anemia in patients with tumors of the female reproductive system. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy* = *Tumors of female reproductive system* 2019;15(3):31–6.

Введение

Актуальность темы дефицита железа как ведущего фактора анемического синдрома у онкогинекологических пациенток не вызывает сомнений, так как почти каждая 3-я больная имеет данное осложнение. Высокая распространенность анемии у больных раком продемонстрирована в европейском проспективном исследовании ECAS [1] и в ряде отечественных работ [2, 3]. Во многих работах авторы связывают дефицит железа с негативными факторами прогноза течения основного заболевания, так как он влияет на функциональный статус пациента [4, 5]. При этом коррекция дефицита железа и повышение уровня гемоглобина у онкологических больных сопровождались улучшением качества жизни и лучшей переносимостью химиотерапии. К сожалению, единой классификации анемий не существует, анемия при опухолях представляет собой хроническое заболевание, в основе которого лежит длительный этапный процесс взаимодействий клеток опухоли и иммунной системы [6]. Нарушения обмена железа у онкогинекологических больных, помимо исходного дефицита в депо, вызванного ранними аномальными маточными кровотечениями, поддерживаются хроническим воспалением. Так, повышение уровня интерлейкина-6 приводит к увеличению концентрации печеночного гепсидина, взаимодействие которого с транспортным белком ферропортином подавляет всасывание железа в желудочно-кишечном тракте и нарушает его реутилизацию из клеток моноцитарно-макрофагальной системы с развитием функционального дефицита железа [7]. Дефицит железа способствует угнетению многих функций организма, так как железо – важнейший микроэлемент, принимающий участие в дыхании, кроветворении, иммунобиологических и окислительно-восстановительных реакциях, функционировании антиокислительной системы, росте и старении тканей, механизмах общей и тканевой резистентности, активации и ингибировании целого ряда ферментов. Различные метаболические процессы в организме протекают с участием железа: синтез стероидов, метаболизм лекарственных препаратов, синтез ДНК, пролиферация и дифференциация клеток, регуляция генов [8]. Основная часть железа (65 %) находится в гемоглобине, депо – в печени и селезенке (31 %), меньшие части – в миоглобине (3,5 %), ферментах (0,5 %), плазме (0,1 %). Обмен железа в организме строго регулируется. Поступление происходит через желудочно-кишечный тракт за счет пищевых

продуктов животного происхождения (мясо, печень, почки, сердце, яичный желток), которые содержат железо в составе гема, в легкоусвояемой форме. Гемовое железо непосредственно всасывается в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тонкой кишки. Негемовое железо поступает преимущественно в виде трехвалентных ионов (Fe^{3+}) и нерастворимо в щелочной среде тонкой кишки. В желудке кислота переводит трехвалентное железо в двухвалентное (Fe^{2+}), которое растворяется в щелочной среде и потому легко всасывается. Потребность человека в железе составляет 1–2 мг/сут, количество железа в пище при полноценном и разнообразном питании варьирует от 5 до 15 мг/сут, из которых организмом усваивается только 1/10 часть. При многих заболеваниях всасывание железа в двенадцатиперстной кишке и верхнем отделе тонкой кишки замедляется, и каждый 2-й взрослый имеет манифестный дефицит железа, что может проявляться снижением уровня гемоглобина и общими симптомами астенизации, вызванной гипоксией клеток и нарушением тканевого метаболизма. Такие состояния требуют проведения клинического и биохимического анализов крови, где большое значение имеют 3 показателя: сывороточные концентрации железа, ферритина и общая железосвязывающая способность сыворотки. Также при железодефицитном состоянии необходимо обследовать желудочно-кишечный тракт. Критерием анемии у женщин согласно рекомендации Всемирной организации здравоохранения считается снижение концентрации гемоглобина <120 г/л (<110 г/л – во время беременности), а установленная норма сывороточной концентрации железа – $12\text{--}30$ мкмоль/л ($50\text{--}150$ мкг%), ферритина – $12\text{--}300$ нг/л, общей железосвязывающей способности сыворотки – $30\text{--}85$ мкмоль/л ($300\text{--}360$ мкг%).

Доброкачественные пролиферативные заболевания органов женской репродуктивной системы (ОЖРС) – миома матки, эндометриоз, гиперплазия эндометрия, функциональные кистозные изменения яичников – и злокачественные опухоли ОЖРС часто являются звеньями одной патологической цепи гормонально-иммунных и метаболических изменений, проявляясь на начальном этапе в виде нарушений менструального цикла по типу гиперполименореи или маточных кровотечений, в основном зависящих от сложных вегетативных, обменно-эндокринных, психоэмоциональных и сексуальных расстройств. Механизм самой избыточной кровопотери связывают

с интенсивным развитием венозной сети в базальном слое эндометрия и внутреннем слое миометрия, а при злокачественных опухолях — выраженной неопластической сети, что способствует увеличению кровенаполнения матки при снижении тонуса и эластичности сосудов. Маточные кровотечения у больных с опухолями ОЖРС приводят к развитию железодефицитной анемии как крайней степени дефицита депонирования железа, которая диагностируется у 80 % женщин пременопаузального возраста. Это ведет к нарушениям образования гемоглобина и развитию органической тканевой гипоксии. При хорошей изученности данной проблемы многие ее аспекты еще далеки от решения. В частности, до сих пор не определено, как тяжесть анемии зависит от объема кровопотери, что больше влияет на изменения реологических свойств крови, мало изучено влияние хронического воспаления на выраженность цитокининдуцированной анемии, ее взаимодействие с системой перекисного окисления липидов и объемом циркулирующей крови, что определяет степень риска тромбоза.

Основное правило коррекции железодефицитных состояний — патогенетическая терапия железосодержащими лекарственными препаратами. Выбор препарата всегда представляет трудность для врача, так как сегодня зарегистрировано более 40 наименований пероральных лекарственных форм железа. Необходимо помнить, что лучшая биодоступность у двухвалентного железа, но при хронических заболеваниях перспективным является применение сукросомальных форм железа. Сукросома представляет собой ядро, состоящее из пирофосфата трехвалентного железа, покрытое двухслойной оболочкой из фосфолипидов, полностью повторяющей строение клеточных мембран человека. Поверх фосфолипидной оболочки расположен еще 1 слой, состоящий из эфира сахарозы. Оболочка из фосфолипидов называется липосомой, а наружная оболочка из эфира сахарозы — сукрестором. Сукрестор и липосома вместе формируют сукросому — транспортную систему для переноса лекарственного средства, содержащегося в ядре. Таковы препараты нового поколения, которые имеют минимальные побочные эффекты и, самое главное, очень высокую биодоступность, т.е. максимальную терапевтическую эффективность. Заключение в сукросомальном комплексе железо не имеет прямого контакта со слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта, а транспортируется путем эндоцитоза специфическими энтероцитами, М-клетками тонкого кишечника, и затем доставляется макрофагами в печень. Данный механизм всасывания железа является гепсидиннезависимым, что исключительно важно для эффективного лечения анемии хронического заболевания, когда

применение традиционных препаратов перорального железа бессмысленно. Отсутствие местного раздражающего действия на слизистую оболочку позволяет легко усваивать железо даже ослабленным больным и пациентам с заболеваниями желудочно-кишечного тракта [9, 10]. Благодаря сукросомальной технологии биодоступность железа увеличивается в несколько раз по сравнению с тем же железом не в сукросомах. Так, у сукросомального железа по сравнению с сульфатом железа биодоступность выше в 2,7 раза [11]. Сукросомальное железо выпускается в виде препарата сидерал форте с содержанием железа 30 мг в 1 капсуле. В состав препарата также входит витамин С в дозе 70 мг, который способствует лучшему усвоению железа, поддержанию синтеза коллагена, укреплению иммунитета и защите клеток и тканей от свободных радикалов.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности специализированного продукта лечебно-профилактического питания при анемии на основе комбинации сукросомального железа и витамина С сидерала форте (Фарманутра С.п.А., Италия) в лечении железодефицитной анемии при заболеваниях ОЖРС.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 35 больных с доброкачественными опухолями ОЖРС и 27 пациенток со злокачественными. Все пациентки имели исходный уровень гемоглобина от 96 до 120 г/л, в связи с этим у них установлен диагноз железодефицитной анемии I степени тяжести по критериям Всемирной организации здравоохранения. Длительность терапии сидералом форте в дозе 1 капсула в сутки составила от 30 до 60 дней. Изучали частоту и выраженность клинического и гематологического ответа у больных и переносимость продукта. Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием пакета программ Statistica v. 10.0.

Характеристика включенных в исследование пациенток приведена в табл. 1.

Результаты

С июня 2018 г. в исследование было включено 62 первичных пациентки с анемией I степени тяжести. Пациентки распределены на 2 группы в зависимости от диагноза: доброкачественные заболевания ОЖРС ($n = 35$) и злокачественные ($n = 27$). Все больные были прооперированы через 14–21 день после включения в исследование, терапию сидералом форте в дозе 1 капсула (30 мг железа) в сутки получали 14 дней до операции и продолжали в послеоперационном периоде до 60 дней. Оценка гемодинамических показателей крови у пациенток проводилась еженедельно (табл. 2).

Таблица 1. Характеристика включенных в исследование пациенток с опухолями органов женской репродуктивной системы

Table 1. Characteristic of patients with tumors of the female reproductive system

Показатель Parameter	Пациентки с доброкачественными опухолями ОЖРС (n = 35) Patients with benign tumors of OFRS (n = 35)	Пациентки со злокачественными опухолями ОЖРС (n = 27) Patients with cancer of OFRS (n = 27)
Возраст (медиана, диапазон), лет Age (median, range), лет	41,5 (26–58)	56,7 (29–65)
Диагноз, n: Dignosis, n:		
аденомиоз adenomyosis	17	—
миома матки uterine fibroids	18	—
рак тела матки corpus uteri cancer	—	14
рак шейки матки cervical cancer	—	6
рак яичников ovarian cancer	—	7
Сопутствующие заболевания, n: Concomitant diseases, n:		
сахарный диабет 2-го типа/метаболический синдром type 2 diabetes mellitus/metabolic syndrome	6	9
эрозивный гастрит erosive gastritis	5	11

Примечание. ОЖРС — органы женской репродуктивной системы.

Note. OFRS — organs of the female reproductive system.

В результате терапии препаратом сукросомального железа сидерал форте получено улучшение лабораторных показателей крови как у больных с доброкачественными опухолями ОЖРС, так и у пациенток со злокачественными. Во всех случаях препарат, применяемый в течение 8 нед, хорошо переносился и не имел побочных эффектов, не вызывал нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта. Повышение уровня гемоглобина отмечено в обеих группах больных, однако в группе пациенток со злокачественными опухолями ОЖРС эта динамика была выражена слабее, что требовало назначения эритропоэтинов.

Таким образом, терапия железодефицитной анемии при опухолях ОЖРС может проводиться препаратом железа для перорального приема сидерал форте в случаях анемии I степени тяжести (уровень гемоглобина от 90 до 120 г/л). Мы не проводили исследование сидерала форте при анемии II и III степени тяжести (уровень гемоглобина <90 г/л), но, вероятно, в таких случаях предпочтение следует отдавать лекарственным средствам для внутривенного или внутримышечного введения.

Обсуждение

Анемии при доброкачественных пролиферативных заболеваниях ОЖРС вне зависимости от нарушения менструальной функции являются железодефицитными, характеризуются гипохромией, гипохромией, характеризуются гипохромией.

Дефицит железа формируется в результате как кровопотери, так и увеличения образования гепсидина выше нормальных значений. При злокачественных опухолях тела и шейки матки, яичников анемия связана со снижением количества циркулирующих эритроцитов и неадекватно низкой продукцией эритропоэтина, коррелирующей со степенью тяжести анемии, что объясняет развитие анемии при данной патологии по типу анемии хронических болезней [12]. В этих случаях назначение пероральных препаратов железа является неэффективным, поскольку повышение сывороточного уровня гепсидина практически полностью блокирует всасывание железа в кишечнике. Назначение сукросомального железа в этих условиях позволяет решить проблему повышения эффективности перорального железа, что показано в нашем исследовании препарата сидерал форте. Наши данные согласуются с результатами исследования Н.И. Стуклова и соавт. [10], в соответствии с которыми сидерал форте оказался даже более эффективным, чем внутривенное железо, у больных с неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона. Также при анемии хронического заболевания у онкологических пациентов доказана эффективность использования препаратов рекомбинантного эритропоэтина в сочетании с пероральными препаратами железа. Эритропоэз у пациенток с миомой матки носит нормобластический характер, преобладают ядросодержащие

Таблица 2. Результаты оценки гематологических показателей в группах

Table 2. Results of hematological testing in groups

Показатель Parameter	До терапии сидералом форте Before therapy with Sideral forte		После терапии сидералом форте 30 мг/сут в течение 8 нед After therapy with Sideral forte at a dose of 30 mg/day during 8 weeks	
	Пациентки с доброкачественными опухолями ОЖРС (n = 35) Patients with benign tumors of OFRS (n = 35)	Пациентки со злокачественными опухолями ОЖРС (n = 27) Patients with cancer of OFRS (n = 27)	Пациентки с доброкачественными опухолями ОЖРС (n = 35) Patients with benign tumors of OFRS (n = 35)	Пациентки со злокачественными опухолями ОЖРС (n = 27) Patients with cancer of OFRS (n = 27)
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	103,0 ± 6,2	99,0 ± 5,4	126,0 ± 11,3	113,0 ± 9,4
Эритроциты, 10 ¹² /л Red blood cells, 10 ¹² /L	3,6 ± 0,5	3,4 ± 0,9	4,2 ± 1,2	3,9 ± 1,4
Средний объем эритроцита, фл Mean corpuscular volume, fL	89,0 ± 1,2	82,0 ± 4,4	91,0 ± 3,2	103,0 ± 4,4
Сывороточное железо, мкмоль/л Serum iron, μmol/L	8,4 ± 0,7	7,9 ± 0,9	15,7 ± 0,2	12,1 ± 3,1
Ферритин, нг/мл Ferritin, ng/mL	26,6 ± 4,5	12,6 ± 1,5	29,3 ± 3,5	15,6 ± 2,5
Общая железосвязывающая способность сыворотки, мкмоль/л Total iron binding capacity of serum, μmol/L	98,0 ± 9,2	103,0 ± 4,4	76,0 ± 8,2	84 ± 3,4

Примечание. ОЖРС – органы женской репродуктивной системы.

Note. OFRS – organs of the female reproductive system.

клетки. По мнению большинства авторов, происходит задержка созревания клеток эритроидного ряда вследствие угнетения эритрономобластической реакции костного мозга [13].

Заключение

Анемия при злокачественных новообразованиях представляет собой один из вариантов анемии хронических заболеваний. В основе ее развития лежит многофакторный процесс, запускаемый взаимодействием между популяцией опухолевых клеток и иммунной системой с образованием ряда цитокинов, ответственных за относительную недостаточность эритропоэза. У этих пациенток целесообразно проводить раннюю

профилактику железодефицитных состояний с помощью препаратов сукросомального железа. Сукросомальная форма пирогосфата железа является альтернативой традиционным железосодержащим препаратам. Инновационные характеристики сидерала форте делают его пригодным для комплексного лечения больных с опухолями ОЖРС. Сукросомальная защита обеспечивает отсутствие побочных эффектов, обычно наблюдающихся при контакте железа со слизистой оболочкой желудка и двенадцатиперстной кишки, благодаря прохождению трехвалентного железа через кислую среду желудка в неизмененном виде и всасыванию сукросом непосредственно в кишечнике путем энтероцитоза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ludwig H., Van B.S., Barrett-Lee P. et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40:2293–306.
- Чернов В.М., Птушкин В.В. Анемия у пациентов с онкологическими заболеваниями: современные возможности лечения (обзор литературы). *Онкогематология* 2013;8(2):77–82. DOI: 10.17650/1818-8346-2013-8-2-77-82. [Chernov V.M., Ptushkin V.V. Anemia in cancer patients: current treatment options (literature review). *Onkogematologiya = Hematologic Oncology* 2013;8(2):77–82. DOI: 10.17650/1818-8346-2013-8-2-77-82. (In Russ.)].
- Птушкин В.В. Анемия в онкологии: подходы к лечению. *Современная онкология* 2012;14(1):58–63. [Ptushkin V.V. Anemia in oncology: treatment approaches. *Sovremennaya onkologiya = Current Oncology* 2012;14(1):58–63. (In Russ.)].
- UNICEF, United Nations University, WHO. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva: World Health Organization, 2001. P. 114.
- Caro J.J., Salas M., Ward A., Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001;91:2214–21. DOI: 10.1002/1097-0142(20010615)9:1:12<2214::aid-cncl1251>3.3.co;2-g.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии. М.: Стандартинформ, 2015. Доступно по: <http://nodgo.org/sites/default/files/ЖДА%20%28испр.%29.pdf>. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of iron deficiency anemia. Moscow: Standartinform, 2015. Available at: <http://nodgo.org/sites/default/files/ЖДА%20%28испр.%29.pdf>. (In Russ.)].
- Krause A., Neitz S., Magert H. et al. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Letters* 2000;480:147–150.
- Хиллман Р. Железодефицитная и другие гипорегенераторные анемии. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. *Трудный пациент* 2005;(2):770–9. [Hillman R. Iron deficiency and other hyporegenerative anemias. *Internal diseases by Tinsley R. Harrison. Trudniy patsient = Difficult Patient* 2005;(2):770–9. (In Russ.)].
- Ganz T., Nemeth E. Iron imports. IV. Hepcidin and regulation of body iron metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290(2):199–203. DOI: 10.1152/ajpgi.00412.2005.
- Стуклов Н.И., Басиладзе И.Г., Ковальчук М.С. и др. Новые возможности лечения железодефицитных синдромов при воспалительных заболеваниях кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2019;162(2):143–50. [Stuklov N.I., Basiladze I.G., Kovalchuk M.S. et al. New opportunities of treatment of iron deficiency syndromes in patients with inflammatory bowel diseases. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology* 2019;162(2):143–50. (In Russ.)].
- Tarantino G. Ultrafer: liposomal iron in pregnancy increases birth weight. Abstract of the Vitafoods Europe Conference, 2014, Geneva.
- Железодефицитная анемия, диагностика. Подходы к лечению, липосомальное железо (Сидерал Форте), особенности лечения. Методическое пособие. М., 2015. 24 с. [Iron deficiency anemia, diagnosis. Treatment approaches, liposomal iron (Sideral Forte), treatment characteristics. Methodical guideline. Moscow, 2015. 24 p. (In Russ.)].
- Леваков С.А., Кедрова А.Г., Ванке Н.С. Анемия как системное проявление у больных с пролиферативными заболеваниями органов женской репродуктивной системы. Тезисы на I Российскую научно-практическую конференцию «Клинические и лабораторные аспекты современной гематологии». М., 2013. [Levakov S.A., Kedrova A.G., Vanke N.S. Anemia as a systemic manifestation in patients with proliferative disorders of the female reproductive system. Proceedings of the First Russian Research Conference “Clinical and Laboratory Aspects of Current Hematology”. Moscow, 2013. (In Russ.)].

Вклад авторов

А.Г. Кедрова: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;
Т.А. Грея: получение данных для анализа, анализ полученных данных;
Н.С. Ванке: обзор публикаций по теме статьи;
С.Э. Красильников: набор больных, научное редактирование рукописи.

Authors' contributions

A.G. Kedrova: developing the research design, article writing;
T.A. Greyan: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
N.S. Vanke: reviewing of publications of the article's theme;
S.E. Krasilnikov: recruitment of patients, scientific editing of the article.

ORCID авторов/ORCID of authors

А.Г. Кедрова/A.G. Kedrova: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 25.08.2019. Принята к публикации: 30.09.2019.

Article received: 25.08.2019. Accepted for publication: 30.09.2019.