

Особенности метастазирования и рецидивирования у больных со стромально-клеточными опухолями яичников

А.М. Бейшембаев¹, М.Ш. Темирова¹, К.И. Жордания², А.Ю. Кашурников³

¹Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации им. С.Б. Даниярова Министерства здравоохранения Кыргызской Республики; Кыргызская Республика, 720064 Бишкек, ул. Боконбаева, 144а;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

³ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 115088 Москва, Шарикоподшипниковская ул., 9

Контакты: Алмаз Мукашевич Бейшембаев almazyaka@yandex.com

Цель исследования — ретроспективный анализ связи стадии заболевания у пациенток со стромально-клеточными опухолями яичников (СКОЯ) с частотой рецидивирования и развития метастазов в лимфатических узлах.

Материалы и методы. Обследовано 473 пациентки с диагнозом СКОЯ различного гистологического типа, проведена оценка особенностей метастазирования и рецидивирования СКОЯ, а также отдаленных результатов лечения.

Результаты. Наиболее высокая частота рецидивов СКОЯ (>80 %) наблюдается при II, III и IV стадиях. Наиболее высокая частота развития метастазов в лимфатических узлах отмечалась у больных со СКОЯ III–IV стадии (50 %), однако более чем в 40 % случаев метастазы в лимфатических узлах развивались у пациенток с IA, IB, IC стадиями СКОЯ. Остальные 10 % приходились на II стадию заболевания. У пациенток со СКОЯ I стадии, которым не проводилась лимфодиссекция, в 21 % наблюдений развивались метастазы в лимфатических узлах.

Выводы. Высокая частота метастазирования в лимфатические узлы при СКОЯ является фактором риска, изучение которого необходимо для выработки оптимальной хирургической тактики лечения.

Ключевые слова: стромальные опухоли яичников, метастазирование, рецидивы, лимфодиссекция, опухоли яичников

Для цитирования: Бейшембаев А.М., Темирова М.Ш., Жордания К.И., Кашурников А.Ю. Особенности метастазирования и рецидивирования у больных со стромально-клеточными опухолями яичников. Тазовая хирургия и онкология 2020;10(3–4):54–9.

DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-3-4-54-59



Features of metastasis and recurrence in patients with stromal cell ovarian tumors

A.M. Beyshembaev¹, M.Sh. Temirova¹, K.I. Zhordania², A.Yu. Kashurnikov³

¹Kyrgyz State Medical Institute of Retraining and Advanced Training named after S.B. Daniyarov, Ministry of Health of the Kyrgyz Republic; 144A Bokonbaeva St., Bishkek 720064, Kyrgyz Republic;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

³Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department; 9 Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow 115088, Russia

Objective: a retrospective analysis of association of the tumor stage of stromal cell ovarian tumors with the frequency of recurrence and development of metastases in lymph nodes.

Materials and methods. 473 patients with stromal cell ovarian tumors with various histological types were examined, and long-term treatment results were evaluated.

Results. The highest recurrence rate (more than 80 %) was observed in stages II, III and IV. The frequency of development of metastases in the lymph nodes was highest in patients with stromal cell ovarian tumors of III–IV stages (50 %); however, in more than 40 % of cases of metastases in the lymph nodes was developed in patients with stromal cell ovarian tumors of IA, IB, IC stages. The remaining 10 % of cases were in patients with stromal cell ovarian tumors of II stage. In patients with I stage without lymphadenectomy, metastases in the lymph nodes was developed in 21 % cases.

Conclusions. The high frequency of lymph node metastasis in patients with stromal cell ovarian tumors is a risk factor, which had to be evaluated to develop surgical treatment tactics.

Key words: stromal cell ovarian tumors, metastasis, lymphadenectomy, recurrence, ovarian tumors

For citation: Beyshembaev A.M., Temirova M.Sh., Zhordania K.I., Kashurnikov A.Yu. Features of metastasis and recurrence in patients with stromal cell ovarian tumors. Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology 2020;10(3–4):54–9. (In Russ.).

Введение

В структуре онкогинекологических заболеваний опухоли яичников занимают 3-е место по частоте после рака тела матки и рака шейки матки [1, 2]. Проведенные исследования наглядно показывают, что в последние десятилетия наблюдается постоянный рост заболеваемости опухолями яичников. Например, среднегодовой темп прироста заболеваемости раком яичников в России составляет 1,58 [2].

Стромально-клеточные опухоли яичников (СКОЯ) — группа овариальных неоплазий, характеризующихся общим происхождением из клеток стромы яичников, составляют от 3 до 5 % всех злокачественных опухолей яичников. Несмотря на относительно доброкачественное течение, в ряде случаев наблюдается высокая частота рецидивирования с метастазированием в лимфатические узлы.

Прогноз при СКОЯ, для которых характерна гормональная секреция, относительно благоприятный, хотя в целом при данной группе заболеваний описана достаточно высокая частота рецидивов, достигающая 40 % [3].

Основной метод лечения всех гистологических видов СКОЯ — хирургический. Традиционно используется оперативное вмешательство в объеме пангистерэктомии с двусторонним удалением придатков матки и удалением большого сальника. При распространенном процессе оптимальной хирургической тактикой является операция в объеме экстирпации матки с придатками, удаления большого сальника, а также, по возможности, удаления максимального количества визуализируемых опухолевых очагов [4].

Одним из критериев при стадировании опухолей яичников является наличие метастатического поражения лимфатических узлов [5, 6]. При этом целесообразность и объем лимфодиссекции до настоящего времени остаются дискуссионными, и ряд исследователей ставят под сомнения ее необходимость [7, 8]. В мировом научном сообществе не существует единого мнения о выполнении лимфодиссекции в качестве рутинной процедуры, а необходимость ее проведения регламентируется национальными стандартами лечения в каждой стране по-разному.

Необходимость оценки состояния метастазов в лимфатических узлах была признана в 1988 г., когда система установления диагноза рака яичников была изменена с клинической на хирургическую [9]. Таким образом, непосредственно после проведения операции в комплексе с процедурой хирургического стадирования стало возможно изменение стадии заболевания. В рекомендациях, установленных Международной федерацией гинекологии и акушерства (FIGO), рекомендовалось выполнять тазовую и парааортальную лимфаденэктомию при хирургическом лечении всем пациенткам со злокачественными новообразованиями яичников с I—II стадиями заболевания [10, 11]. Но это

касалось только больных со злокачественными эпителиальными опухолями яичников, т. е. раком яичников. В то же время лимфодиссекция приводила к увеличению продолжительности операции и увеличению частоты послеоперационных осложнений. Таким образом, авторы сделали выводы о том, что количество осложнений, связанных с лимфодиссекцией, не оправдывает ее выполнения у пациенток с низким риском развития рецидива и ставит под вопрос необходимость ее проведения при раке яичников [6, 8]. С другой стороны, опубликованный A. du Bois метаанализ 9 исследований [5], а также работа M. Peiretti и соавт. [6] продемонстрировали, что рутинное проведение лимфодиссекции улучшает отдаленные результаты терапии больных распространенным эпителиальным раком яичников. В связи с этим часть онкогинекологов стали выполнять только селективную лимфодиссекцию и в основном для выявления женщин с высоким риском метастазов в лимфатических узлах, в то время как другие были сторонниками системной, расширенной лимфодиссекции [6, 7]. Тем не менее в настоящее время стандартной процедурой лечения именно рака яичников I—II стадии считается экстрафасциальная гистерэктомия, двустороннее удаление придатков с тазовой и парааортальной лимфодиссекцией и удаление большого сальника [9, 12].

Что же касается тактики хирургического лечения СКОЯ, то информация явно устарела, а результаты немногочисленных работ так и остаются противоречивыми. Так, для СКОЯ даже при I и II стадиях, которые клинически оцениваются как ранние, часто встречаются так называемые рецидивы заболевания, которые могут проявляться спустя многие годы и даже десятилетия после окончания лечения. Так, например, был зафиксирован случай так называемого рецидива СКОЯ через 40 лет после лечения [13]. Таким образом, проблема проведения лимфодиссекции при СКОЯ представляется актуальной задачей как с научной, так и с практической точки зрения.

Цель настоящего исследования — ретроспективный анализ связи стадии заболевания у пациенток со СКОЯ с частотой рецидивирования и развития метастазов в лимфатических узлах.

Материалы и методы

Нами был проведен анализ данных 473 пациенток со СКОЯ, которые проходили обследование и лечение в клинических отделениях ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России (ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» МЗ РФ) и Национального центра онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (НЦОГ МЗ КР).

Критериями включения являлись гистологический диагноз СКОЯ, наличие в архиве данных о стадии заболевания и отдаленных результатах лечения. Критериями

исключения были первично-множественные злокачественные новообразования. Изучались клинические данные пациенток со СКОЯ, которые лечились в период с 1990 по 2018 г. Анализировались такие данные, как гистологическая форма опухоли, возраст пациентки, стадия заболевания, объем операции и дальнейший исход. Пациенткам рутинно не выполнялась лимфодиссекция. Предоперационная химиотерапия проводилась при III и выше стадии заболевания.

Все проанализированные данные 473 пациенток со СКОЯ проходили строгую процедуру гистологической верификации. Все готовые препараты были проконсультированы и описаны в отделении патоморфологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ и проанализированы согласно модифицированной международной гистологической классификации опухолей Всемирной организации здравоохранения (№ 9). В целом полученная нами частота различных гистологических типов СКОЯ соответствует данным мировой литературы [14, 15].

Статистический анализ проводили в программе Statistica 10 с использованием непараметрических критериев Фишера и χ^2 .

Результаты

Были проанализированы данные 473 пациенток (табл. 1).

Таблица 1. Распределение по стадиям заболевания включенных в исследование пациенток, n (%)

Table 1. Distribution of patients included in the study by their disease stage, n (%)

Стадия заболевания Disease stage	Общая группа General group	Пациентки с рецидивами Patients with relapses
IA, IB	200 (42,3)	74 (37,0)
IC	189 (39,9)	95 (50,2)
IIA, IIB, IIC	61 (12,9)	50 (81,9)
III–IV	23 (4,9)	22 (95,6)
Всего Total	473 (100)	241 (50,9)

При распределении всех пациенток со СКОЯ по гистологическим типам опухолей оказалось, что из 473 пациенток 399 (84,3 %) были с гранулезоклеточной опухолью взрослого типа (ГКОВТ), 39 (8,3 %) – с андробластомой яичников, 18 (3,8 %) – с гранулезоклеточной опухолью ювенильного типа, 12 (2,9 %) – со злокачественной текомой, 3 (0,7 %) – с опухолью из клеток Сертоли и Лейдинга. Сроки наблюдения составили от 3 мес до 18 лет (медиана – 74,2 мес).

Согласно гистологическому типу все больные со СКОЯ были распределены на группы (табл. 2).

Следует отметить, что наиболее распространенным типом СКОЯ в нашей выборке, естественно, была ГКОВТ, частота встречаемости которой среди всех СКОЯ составляла 84,4 и 84,5 % в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ и НЦОГ МЗ КР соответственно. Реже встречались гранулезоклеточная опухоль ювенильного типа, андробластома, злокачественная текома. Наименьшую долю (<0,7 %) составляла недифференцированная опухоль стромы полового тяжа.

У 241 пациентки были выявлены рецидивы заболевания, причем у 51 пациентки наблюдалось метастатическое поражение лимфатических узлов. Большинство пациенток с рецидивами составили больные с диагнозом ГКОВТ.

Детальный анализ структуры больных с рецидивами СКОЯ выявил прямую зависимость частоты рецидивирования от стадии заболевания (табл. 3).

Как видно из таблицы, средняя частота рецидивов по группе достигает 50,9 %. При этом частота рецидивирования при III–IV стадии была значительно выше, достигая 95,6 %, нежели при стадии IC (C1, C2, C3) ($p = 0,0003$) и стадиях IA, IB ($p = 0,00001$), но при этом не отличалась от таковой при IIA и IIB стадиях заболевания. Соответственно, частота рецидивирования в группе пациенток с IIA и IIB стадиями заболевания была статистически значимо выше, чем при IC (C1, C2, C3) и IA, IB стадиях ($p < 0,000001$). Также достоверные различия ($p = 0,0056$) были получены между больными со стадиями IC (C1, C2, C3) и IA, IB, а при стадии IC (C1, C2, C3) рецидивы возникали в половине всех анализируемых случаев.

Таким образом, анализ структуры больных с рецидивами изучаемых овариальных неоплазий показал наличие прямой зависимости частоты рецидивирования СКОЯ от стадии заболевания, что подтверждает данные литературы [8, 14, 16], согласно которым стадия является основным прогностическим фактором у больных со СКОЯ, при этом с увеличением стадии, соответственно, возрастает частота рецидивирования.

Другим прогностически неблагоприятным фактором, связанным со стадией опухолевого процесса, является метастатическое поражение лимфатических узлов при рецидивах заболевания. Нами было проведено детальное изучение распределения пациенток с возникшими в дальнейшем метастазами СКОЯ в лимфатических узлах в зависимости от стадии заболевания (табл. 4).

Как видим, наибольшая частота поражения лимфатических узлов наблюдается при поздних стадиях заболевания, достоверно превышая таковую при более ранних стадиях: IC (C1, C2, C3) ($p = 0,001$) и IIA, IIB ($p = 0,007$).

В то же время относительно всей группы больных с поражением лимфатических узлов у 41,2 %, а именно

Таблица 2. Гистологическая характеристика 473 больных со стромально-клеточными опухолями яичников, n (%)

Table 2. Histological characteristics of 473 patients with stromal cell ovarian tumors, n (%)

Гистологический тип опухоли Histological tumor type	Лечебные учреждения Medical institutions		Всего Total
	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (n = 363) N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (n = 363)	Национальный центр онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (n = 110) National Center of Oncology and Hematology, Ministry of Health of the Kyrgyz Republic (n = 110)	
Гранулезоклеточная опухоль взрослого типа Adult-type granulosa cell tumor	306 (84,4)	93 (84,5)	399 (84,3)
Гранулезоклеточная опухоль ювенильного типа Juvenile-type granulosa cell tumor	18 (4,9)	—	18 (3,8)
Андробластома Sertoli–Leydig cell tumor	36 (9,9)	3 (2,7)	39 (8,3)
Злокачественная текома Malignant thecoma	—	14 (12,8)	14 (2,9)
Недифференцированная опухоль стромы полового тяжа Undifferentiated sex cord-gonadal stromal tumor	3 (0,8)	—	3 (0,7)

Таблица 3. Частота рецидивов стромально-клеточных опухолей яичников в зависимости от стадии заболевания

Table 3. Frequency of relapses of stromal cell ovarian tumors depending on the disease stage

Стадия заболевания (FIGO 2014) Disease stage (FIGO 2014)	Общая группа, n General group, n	Пациентки с рецидивами, n (%) Patients with relapses, n (%)
IA, IB	200	74 (37,0)
IC (C1, C2, C3)	189	95 (50,3)
IIA, IIB	61	50 (81,9)
III–IV	23	22 (95,6)
Все стадии All stages	473	241 (50,9)

у 21 пациентки из всей подгруппы пациенток с ГКОВТ (n = 51), диагностированы ранние стадии заболевания (IA, IB). Таким образом, даже ранние стадии СКОЯ, таких как ГКОВТ, также могут приводить к рецидивам заболевания в виде поражения лимфатических узлов, что ставит вопрос о необходимости лимфодиссекции не только на поздних, но и на ранних стадиях СКОЯ. Анализ анамнестических данных показал, что у 100 пациенток со стадиями IA, IB, IC (C1, C2, C3), которым не проводилась лимфодиссекция, в 21 % наблюдений развились метастазы в лимфатических узлах.

Таблица 4. Распределение пациенток с рецидивами стромально-клеточных опухолей яичников в зависимости от метастатического поражения лимфатических узлов

Table 4. Distribution of patients with recurrent stromal cell ovarian tumors depending on the presence of lymph node metastasis

Стадия заболевания (FIGO 2014) Disease stage (FIGO 2014)	Пациентки с рецидивами, n Patients with relapses, n	Пациентки с метастатическим поражением лимфатических узлов, n (%) Patients with metastatic lymph node lesions, n (%)
IA, IB	74	21 (28,4)
IC (C1, C2, C3)	95	10 (10,5)
IIA, IIB	50	9 (18,0)
III–IV	22	11 (50,0)
Все стадии All stages	241	51 (21,1)

Обсуждение

Анализ структуры больных с рецидивами СКОЯ показал наличие прямой связи частоты рецидивирования от стадии заболевания: с увеличением стадии возрастает и частота рецидивирования. Таким образом, с нашей точки зрения, при хирургическом лечении СКОЯ необходимо выделение групп пациенток с высоким риском метастазирования в лимфатические узлы для выполнения им рутинной лимфодиссекции, в то время как, согласно данным литературы, выполнение рутинной лимфодиссекции у пациенток с низким риском метастазирования не рекомендуется,

поскольку приводит лишь к увеличению частоты хирургических осложнений при интактных лимфатических узлах [6, 8]. Низкий риск – это небольшая распространенность опухолевого процесса, отсутствие некробиотических изменений и низкой дифференцировки опухоли. При этом в мировой литературе в основном рассматриваются эпителиальные опухоли яичников [4, 5, 7], тогда как особенности метастазирования при СКОЯ в целом и при ГКОВТ в частности освещены недостаточно [14].

Результаты исследования выживаемости больных исследуемой группы будут приведены в дальнейших публикациях.

Выводы

Среди СКОЯ наибольший риск рецидива характерен для ГКОВТ, при этом одним из прогностически

неблагоприятных факторов является метастатическое поражение лимфатических узлов.

Наличие метастазов в лимфатических узлах, отмеченное в 21,1 % наблюдений рецидивов СКОЯ, – достаточно серьезный фактор, более глубокое изучение которого необходимо для выработки оптимальной тактики лечения. Тот факт, что без проведения лимфодиссекции метастазы в лимфатических узлах развивались у 21 % пациенток с ранними стадиями заболевания, ставит вопрос о возможной целесообразности проведения лимфодиссекции даже при ГКОВТ I стадии. Подводя итог, необходимо отметить, что проблема объема оперативного вмешательства при СКОЯ требует дальнейших дополнительных исследований и более глубокого анализа на большем клиническом материале.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бейшембаев А.М. Клинико-морфологические особенности гранулезоклеточных опухолей яичников взрослого типа. *Здравоохранение Кыргызстана* 2018;(3):22–5. [Beyshebaev A.M. Clinical and morphological characteristics of adult-type granulosa cell ovarian tumors. *Zdravookhranenie Kyrgyzstana = Healthcare in Kyrgyzstan* 2018;(3):22–5. (In Russ.)]. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.4.289-296.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2019. 231 с. [Situation with cancer care in Russia in 2018. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: 2019. 231 p. (In Russ.)].
3. Miura M., Suzuki S., Shibata K. et al. Estrogen producing ovarian fibrosarcoma: A case report. *Nagoya J Med Sci* 2019;81(1):171–6. DOI: 10.18999/nagjms.81.1.171.
4. Козаченко В.П. Опухоли стромы полового тяжа. *Онкогинекология* 2015;(4):41–7. [Kozachenko V.P. Sex cord-gonadal stromal tumors. *Onkoginekologiya = Gynecologic Oncology* 2015;(4):41–7. (In Russ.)].
5. Bu Bois A. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009;115:1234–44. DOI: 10.1002/cncr.24149.
6. Peiretti M., Zanagnolo V., Aletti G.D. et al. Role of maximal primary cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian and tubal cancer: Surgical and oncological outcomes. Single institution experience. *Gynecol Oncol* 2010;119(2):259–64. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.07.032.
7. Chang S.J., Bristow R.E. Evolution of surgical treatment paradigms for advanced-stage ovarian cancer: redefining “optimal” residual disease. *Gynecol Oncol* 2012;125(2):483–92. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.02.024.
8. Wimberger P., Wehling M., Lehmann N. et al. Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease: an exploratory analysis of the AGO-OVAR (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group). *Ann Surg Oncol* 2010;17(6):1642–8. DOI: 10.1245/s10434-010-0964-9.
9. NCCN guidelines panel. Epithelial Ovarian Cancer. Version 1.2020. P. OV1. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#ovarian.
10. Harter P., Gnauert K., Hils R. et al. Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(6):1238–44. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.00931.x.
11. May K., Bryant A., Dickinson H.O. et al. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD007585. DOI: 10.1002/14651858.CD007585.pub2.
12. Morice P., Joulie F., Camatte S. et al. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. *J Am Coll Surg* 2003;197(2):198–205. DOI: 10.1016/S1072-7515(03)00234-5.
13. Kang M., Lee K.B., Park Y.H., Cho H.Y. First reported case of intrahepatic cholangiocarcinoma metastasis to thecoma. *J Obstet Gynaecol* 2019;39(3):429–31. DOI: 10.1080/01443615.2018.1504901.
14. Boussios S., Zarkavelis G., Seraj E. et al. Non-epithelial Ovarian Cancer: Elucidating Uncommon Gynaecological Malignancies. *Anticancer Res* 2016;36(10):5031–42. DOI: 10.21873/anticancer.11072.
15. Ghosh A., Ghartimagar D., Thapa S. et al. Ovarian tumors: pattern of histomorphological types – a 10 years study in a tertiary referral center and review of literature. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2016;14(54):153–8.
16. Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Козаченко В.П. и др. Реабилитация больных с ятрогенной преждевременной недостаточностью яичников. *Онкогинекология* 2018;1(25):67–76. [Payanidi Yu.G., Zhordania K.I., Kozachenko V.P. et al. Rehabilitation of patients with iatrogenic premature ovarian insufficiency. *Onkoginekologiya = Gynecologic Oncology* 2018;1(25):67–76. (In Russ.)].

ORCID авторов / ORCID of authors

А.М. Бейшембаев / A.M. Beyshembaev: <https://orcid.org/0000-0003-4915-2219>

К.И. Жордания / K.I. Zhordania: <https://orcid.org/0000-0001-7931-2338>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Кыргызского государственного медицинского института переподготовки и повышения квалификации им. С.Б. Даниярова Министерства здравоохранения Кыргызской Республики.

Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Kyrgyz State Medical Institute of Retraining and Advanced Training named after S.B. Daniyarov, Ministry of Health of the Kyrgyz Republic.

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