ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2020 • том 14 • № 3

OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2020 Vol. 14 No 3

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была сканана с оригинала. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-41-95; эл. почта: info@orgbis-1.ru.

Адъювантная терапия постовариоэктомического синдрома в реабилитации больных пограничными опухолями яичников: роль «противораковой» диеты

А.Г. Солопова¹, А.Ю. Власина¹, Е.А. Сон², А.Е. Иванов³, Е.А. Иванова¹

¹Кафедра акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);
Россия, 109004 Москва, ул. Земляной Вал, д. 62;

²кафедра факультетской терапии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);
Россия, 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1;

³ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы»;
Россия, 105005 Москва, Бауманская ул., д. 17/1

Для контактов: Антонина Григорьевна Солопова, e-mail: antoninasolopova@yandex.ru

Резюме

Цель исследования: оценить роль «противораковой» диеты* в качестве самостоятельного метода и в составе персонифицированной комплексной программы реабилитации в коррекции постовариоэктомического синдрома (ПОЭС) у больных пограничными опухолями яичников (ПОЯ) после радикального лечения.

Материалы и методы. В проспективное сравнительное исследование вошли 62 женщины в возрасте от 30 до 48 (42,0 ± 4,1) лет, прошедшие радикальное хирургическое лечение ПОЯ. Пациентки были разделены на 3 группы: группа I «активной» реабилитации (29 участниц, которые в течение 12 мес проходили комплексную персонифицированную реабилитацию); группа II «пассивной» реабилитации (17 человек со стандартным ведением послеоперационного периода в соответствии с клиническими рекомендациями); группа III – 16 больных, соблюдавших в течение года «противораковую» диету (после консультации специалиста и составления индивидуального рациона питания). Данные женщин, полученные в результате клинической беседы, физикального осмотра, клинико-лабораторного и инструментального обследования, анализировали в 4 контрольных точках: до операции (визит 0), через 1, 6 и 12 мес (визиты 1, 2, 3) после противоопухолевого лечения. Кроме того, каждый визит включал в себя заполнение опросника – модифицированного менопаузального индекса (ММИ) Куппермана–Уваровой, адаптированного для больных ПОЯ. Проводили оценку выраженности нейровегетативных, психоэмоциональных и метаболических проявлений ПОЭС в зависимости от времени, прошедшего после радикального лечения, и тактики ведения послеоперационного периода.

Результаты. Все участницы исследования через 1 мес после радикального лечения ПОЯ отмечали выраженные проявления хирургической менопаузы. До операции средний балл ММИ соответствовал нормальным значениям – 10,9 (в группе I), 10,5 (в группе II), 10,4 (в группе III); тогда как во время визита 1 показатели возросли, составляя 37,1, 35,2 и 36,4, что свидетельствовало о средней степени выраженности ПОЭС. Через 6 и 12 мес ММИ во многом зависел от тактики ведения, составляя в группе «активной» реабилитации 27,7 (визит 2) и 22,2 (визит 3), в группе «пассивной» реабилитации 39,1 (визит 2) и 42,6 (визит 3), в группе, где участницы придерживались «противораковой» диеты, 34,1 (визит 2) и 30,8 (визит 3). Распределение пациенток по индексу массы тела (ИМТ) показало, что во время визита 0 у 59,68 % участниц имелось нарушение жирового обмена (НЖО) той или иной степени, через 1 мес после оперативного вмешательства – у 64,52 %, через 6 мес – у 62,90 %, через 12 мес – у 61,29 %. Однако результаты по группам в конце исследования сильно варьировали. Так, во время визита 3 в группе I у 55,17 % (n = 16) определен нормальный ИМТ, у 37,93 % (n = 11) выявлено НЖО

*Используемый в научных публикациях на русском языке термин «противораковая диета» в интерпретации на английском скорее представляет собой «cancer immunotherapy diet», так как на сегодняшний день ведущей теорией возникновения рака является иммунная теория. Нам эта версия показалась интересной и в оригинальной статье мы решили попробовать дать не калькированный перевод на английский язык, а интерпретацию «по смыслу».

1-й степени, у 6,90 % (n = 2) – НЖО 2-й степени. В группе II результаты были значительно хуже: не было женщин с нормальным ИМТ, 1-я степень НЖО установлена у 76,47 % (n = 13), 2-я степень НЖО – у 23,53 % (n = 4). Показатели группы III заняли промежуточное положение: у 50,0 % (n = 8) зарегистрирован нормальный ИМТ, 1-я степень НЖО – у 37,5 % (n = 6), 2-я степень НЖО – у 12,5 % (n = 2).

Заключение. Коррекция ПОЭС – необходимый компонент восстановительных мероприятий больных ПОЯ, прошедших радикальное лечение. Наиболее эффективна комплексная персонифицированная программа реабилитации, в которую в обязательном порядке включают лечебное питание – «противораковую» диету. Даже изолированное использование диетотерапии существенно снижает выраженность симптомов хирургической менопаузы, тем самым улучшая качество жизни женщин.

Ключевые слова: пограничные опухоли яичников, репродуктивный возраст, постовариоэктомический синдром, модифицированный менопаузальный индекс, индекс массы тела, качество жизни, реабилитация, «противораковая» диета

Для цитирования: Солопова А. Г., Власина А. Ю., Сон Е. А., Иванов А. Е., Иванова Е. А. Адъювантная терапия постовариоэктомического синдрома в реабилитации больных пограничными опухолями яичников: роль «противораковой» диеты. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(3):296–313. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.146>.

Adjuvant therapy of surgical menopause symptoms in rehabilitation of patients with borderline ovarian tumors: a role of “cancer immunotherapy diet”

Antonina G. Solopova¹, Anastasiya Yu. Vlasina¹, Elena A. Son², Alexander E. Ivanov³, Evgeniya A. Ivanova¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, N. F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University; 62 Str. Zemlyanoi Val., Moscow 109004, Russia;

²Department of Faculty Therapy № 1, N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University; 6 bul. 1, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119435 Russia;

³City Clinical Oncology Hospital № 1, Moscow Healthcare Department; 17/1 Baumanskaya Str., Moscow 105005, Russia

Corresponding author: Antonina G. Solopova, e-mail: antoninasolopova@yandex.ru

Abstract

Aim: to examine intensity of surgical menopause symptoms (postovariectomy syndrome, POES) in patients with borderline ovarian tumors (BOTs) after radical surgery depending on the postoperative period management; to assess a role for “cancer immunotherapy diet”^{*} as a standalone means in correction of surgical menopause symptoms as well as a part of patient-specific rehabilitation program.

Materials and Methods. A prospective comparative study was conducted with 62 BOTs female patients aged 30 to 48 (42.0 ± 4.1) years underwent radical surgical treatment, subdivided into 3 groups: group I – “active” rehabilitation (29 subjects underwent 12 month-comprehensive personalized rehabilitation); group II – “passive” rehabilitation (17 women with standard management of the postoperative period in accordance with clinical recommendations); group III – 16 patients followed the one-year “cancer immunotherapy diet” (after being consulted by medical specialist and formulation of individual diet program). Patient data obtained after clinical interview, physical, laboratory and instrumental examinations were assessed at four time points: before surgery (visit 0), after 1, 6 and 12 months (visits 1, 2, 3) after antitumor treatment. In addition, every visit required each patient to fill out the modified Kupperman menopausal index (MMI) questionnaire specifically adapted for BOTs patients. Intensity of neurovegetative, psycho-emotional and metabolic manifestations of surgical menopause symptoms was assessed at various stages of post-surgery period and management strategy during post-surgery period.

Results. All BOTs patients one month after radical surgical treatment noted overt signs of surgical menopause. Before surgery, the average MMI score corresponded to normal range – 10.9 (group I), 10.5 (group II), 10.4 (group III), whereas during visit 1 it changed to 37.1, 35.2 and 36.4, respectively evidencing about moderate severity of POES. MMI largely depended on management strategy 6 and 12 months after the onset of therapy: in “active” rehabilitation group it was 27.7 (visit 2) and 22.2 (visit 3), “passive”

^{*}A term “anti-cancer diet” used in Russian scientific publications best corresponds to “cancer immunotherapy diet” broadly used in English research, as immune-base theory currently underlies carcinogenesis. We found such interpretation interesting and wanted to avoid loan-translation but rather use term “anti-cancer diet” as contextual.

rehabilitation group – 39.1 (visit 2) and 42.6 (visit 3), “cancer immunotherapy diet” group – 34.1 (visit 2) and 30.8 (visit 3). In addition, distribution of patients based on body mass index (BMI) revealed various types of impaired fat metabolism (IFM) in 59.68 % subjects at visit 0, that increased one month after surgery up to 64.52 %, whereas 6 and 12 months later it decreased down to 62.90 and 61.29 %, respectively. However, end-point results in different groups varied substantially: In particular, at visit 3 in group I 55.17 % (n = 16) subjects had normal BMI, 37.93 % (n = 11) – class I obesity and 6.90 % (n = 2) – class II obesity. The end-point results in group II revealed no patients with normal BMI: 76.47 % (n = 13) and 23.53 % (n = 4) had class I and class II obesity, respectively. Finally, end-point results in group III were at intermediate state: 50.0 % (n = 8) subjects showed normal BMI, whereas 37.5 % (n = 6) and 12.5 % (n = 2) patients demonstrated class I and class II obesity, respectively.

Conclusion. Adjuvant therapy of surgical menopause symptoms represents an important component in rehabilitation program for BOTs patients underwent radical surgery. A personalized rehabilitation program demonstrates peak efficacy in correcting surgical menopause symptoms (essential to include “cancer immunotherapy diet” therein). Even isolated administration of diet therapy profoundly reduces intensity of surgical menopause symptoms, thereby improving the quality of woman’s life.

Keywords: borderline ovarian tumors, reproductive age, surgical menopause (postovariectomy syndrome), modified menopausal index, body mass index, quality of life, rehabilitation, “cancer immunotherapy diet”

For citation: Solopova A. G., Vlasina A. Yu., Son E. A., Ivanov A. E., Ivanova E. A. Adjuvant therapy of surgical menopause symptoms in rehabilitation of patients with borderline ovarian tumors: role of “cancer immunotherapy diet”. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(3):296–313. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.146>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ На сегодняшний день критерием эффективности медицинской помощи в онкогинекологии считается не только продолжительность жизни после противоопухолевого лечения, но и ее качество.
- ▶ Лечение пограничных опухолей яичников (ПОЯ) достаточно часто подразумевает радикальную операцию, после которой пациентки сталкиваются с проблемой постовариоэктомического синдрома (ПОЭС). Наиболее частыми проявлениями хирургической менопаузы являются нейровегетативные, психоэмоциональные и метаболические расстройства.
- ▶ Адекватная коррекция ПОЭС возможна при комплексном мультидисциплинарном подходе, подразумевающим персонализированную программу реабилитации, один из важнейших компонентов которой – «противораковая» диета.

Что нового дает статья?

- ▶ Впервые в мире представлены результаты сравнительного исследования, демонстрирующего вклад «противораковой» диеты в качестве самостоятельного метода и в составе персонализированной комплексной программы реабилитации в коррекции ПОЭС у женщин репродуктивного возраста.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Комплексная персонализированная программа реабилитации, включающая в качестве обязательного компонента «противораковую диету», позволит значительно повысить качество жизни больных ПОЯ в восстановительном периоде.

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Today quality of life along with life expectancy serve as the most important criterion for effective medical care of cancer patients.
- ▶ Treatment of borderline ovarian tumors very often implies radical surgery, after which patients suffer from surgical menopause (postovariectomy syndrome) typically manifested by neurovegetative, psycho-emotional and metabolic disorders.
- ▶ Symptoms of surgical menopause may be properly relieved. A comprehensive multidisciplinary approach is required implicating obligatory inclusion “cancer immunotherapy diet” into personalized rehabilitation program.

What are the new findings?

- ▶ To our best knowledge, we show for the first time the results of a comparative study demonstrating contribution of “cancer immunotherapy diet” to correction of surgical menopause in patients of reproductive age and improve the quality of patient life.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ A comprehensive personalized rehabilitation program including an “cancer immunotherapy diet” will significantly improve the quality of life of patients with borderline ovarian tumors.

Введение / Introduction

Пограничные опухоли яичников (ПОЯ) – группа овариальных новообразований, занимающих промежуточное положение между злокачественными и доброкачественными заболеваниями [1]. Большинство специалистов мало знакомы с данной патологией, однако для онкогинекологов она представляет особый

интерес, тем более что за последние десятилетия количество женщин, у кого выявили ПОЯ, значительно возросло. Некоторые ученые связывают это с активным использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), другие – с улучшением диагностических возможностей и повсеместным внедрением скрининговых программ [2–4]. В любом случае доста-

точно часто удается поставить диагноз на ранней стадии, когда допустимо применение органосберегающих операций (с сохранением матки и хотя бы одного яичника) [5]. Тем не менее в России, в целом, основная тенденция – радикальное лечение ПОЯ, объем которого может варьировать от двусторонней аднексэктомии до пангистерэктомии с удалением большого сальника. В некоторых случаях это объясняется поздним обращением пациентки, в других – наличием сопутствующей патологии (например, миомы матки) или страхом рецидива.

Так или иначе, на сегодняшний день больные репродуктивного возраста, прошедшие радикальное лечение, сталкиваются с рядом проблем, значительно снижающих качество их жизни. Среди них ведущую роль играет постовариоэктомический (посткастрационный) синдром (ПОЭС), который в зарубежной литературе принято называть хирургической менопаузой. Несмотря на то что его клиническая картина весьма разнообразна, традиционно выделяют 3 группы симптомов – нейровегетативные, психоэмоциональные и метаболические. В первые месяцы обычно наблюдаются изменения в психоэмоциональной сфере – плаксивость, тревожность, частая смена настроения и т. д. Могут доставлять серьезные неудобства нейровегетативные расстройства – вестибулопатии, повышение/понижение артериального давления, симпатоадреналовые кризы, приступы удушья, приливы жара и др. Со временем присоединяются метаболические нарушения – «скачки» веса, тиреоидная дисфункция, мышечно-суставные боли и проч. [6–8].

В России долгое время большое значение придавалось лишь продолжительности жизни онкогинекологических пациенток, однако за последние десятилетия произошли значительные изменения: немаловажным (а в случае с ПОЯ и первоочередным) критерием оценки медицинской помощи стало качество жизни после противоопухолевого лечения. В связи с этим появилась потребность в изучении методов реабилитации и программ восстановления для женщин репродуктивного возраста с явлениями хирургической менопаузы.

Прежде всего, нас интересовало сравнение результатов при традиционном подходе к ведению больных ПОЯ в послеоперационном периоде и при использовании индивидуального комплекса реабилитации, разработанного мультидисциплинарной командой специалистов в рамках реализации персонифицированного подхода. Однако, исходя из данных мировой литературы о том, что правильно подобранные нутриенты способны не только скорректировать проявления ПОЭС и улучшить метаболические процессы в организме, но и положительным образом повлиять на психоэмоциональное состояние и безрецидивную выживаемость [9–11], а также принимая во внимание наличие собственных методик и рекомендаций по питанию для женщин с онкогинекологической патоло-

гией [8, 12], мы приняли решение провести исследование и проанализировать вклад «противораковой» диеты в терапию ПОЭС не только как компонента комплексной реабилитационной программы, но и как самостоятельного метода.

Цель исследования: оценить роль «противораковой» диеты в качестве самостоятельного метода и в составе персонифицированной комплексной программы реабилитации в коррекции ПОЭС у больных ПОЯ после радикального лечения.

Материалы и методы / Materials and Methods

Проспективное сравнительное исследование включало 62 пациентки в возрасте от 30 до 48 ($42,0 \pm 4,1$) лет с диагнозом ПОЯ. Все больные прошли радикальное хирургическое лечение в зависимости от стадии процесса и гистологического варианта опухоли, варьировавшее от двусторонней аднексэктомии до пангистерэктомии с удалением большого сальника.

Работа выполнялась на базе кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет) и ГБУЗ «ГКОБ № 1 ДЗМ».

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Включение больных в исследование происходило в 2 этапа – необходимая мера для объективизации данных, полученных до противоопухолевого лечения (все биометрические показатели контролировались врачом, также он помогал при заполнении опросников).

На этапе I (во время визита 0) отбирались пациентки репродуктивного возраста с подозрением на злокачественное новообразование яичников, которым планировалось хирургическое лечение. На этапе II (во время визита 1) оставляли только тех из них, у кого объем оперативного вмешательства включал двустороннее удаление яичников, а гистологическая картина соответствовала ПОЯ.

Критерии включения в этап I исследования: женщины репродуктивного возраста без признаков приближающейся менопаузы и нормальным менструальным циклом; подозрение на злокачественное новообразование яичников; признаки ПОЯ, выявленные при ультразвуковом исследовании (УЗИ) или при магнитно-резонансной томографии (МРТ); планируемое хирургическое лечение; наличие письменного оформленного добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения для этапа I исследования: возраст менее 18 лет; подозрение на распространенную стадию заболевания; подтвержденное психическое расстройство; злокачественная патология любой локализации в анамнезе; беременность и период лактации.

Критерии включения в этап II исследования: радикальное хирургическое лечение с удалением обоих яичников (объем варьировал от двусторонней аднексэктомии до пангистерэктомии с удалением большого сальника); патоморфологически подтвержденный диагноз ПОЯ; срок явки к онкогинекологу от 25 до 60 дней после оперативного вмешательства; наличие письменно оформленного добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения для этапа II исследования: тяжелые послеоперационные осложнения лечения ПОЯ; первично-множественные синхронные опухоли; подтвержденное психическое расстройство; беременность.

Дизайн исследования / Study design

Всем пациенткам, обратившимся в ГБУЗ «ГКОБ № 1 ДЗМ» в 2017–2019 гг. с предварительным диагнозом «злокачественное новообразование яичников?», предлагалось участие в исследовании выраженности проявлений ПОЭС до и после лечения основного заболевания (через 1, 6 и 12 мес). Было отобрано 148 женщин (в соответствии с критериями включения и исключения для этапа I), которые после оформления добровольного информированного согласия, опроса, осмотра, клинко-лабораторного и инструментального обследования с помощью специалиста заполнили анкету – модифицированный менопаузальный индекс (ММИ) Куппермана–Уваровой, адаптированный для больных ПОЯ, ответив на вопросы в формате полуструктурированного интервью. Полученные данные были внесены в протокол исследования (визит 0).

Во время визита 1 (через $36,5 \pm 6,2$ дней после операции) оставлены 62 пациентки, соответствовавшие критериям включения и исключения для этапа II исследования. Каждой из них, помимо проведения стандартных обследований и заполнения опросника Куппермана–Уваровой, было предложено пройти комплекс восстановительных мероприятий, разработанных мультидисциплинарной командой специалистов с учетом текущей клинической картины и индивидуальных потребностей. Так как выполнение рекомендаций требует определенных финансовых затрат, изменения образа жизни, постоянного контакта с тьютором, далеко не все больные готовы были соблюдать программу. Однако часть из них (после разъяснения высокого риска увеличения массы тела в послеоперационном периоде как одного из проявлений ПОЭС) выразили желание получить консультацию диетолога и придерживаться специального рациона питания – «противораковой» диеты – обязательного компонента комплексной персонифицированной реабилитационной программы.

Таким образом, сформировалось несколько групп: группа I «активной» реабилитации, в которую вошли 29 участниц (соблюдали разработанный для них

комплекс реабилитации); группа II «пассивной» реабилитации, состоящей из 17 пациенток (стандартное ведение послеоперационного периода в соответствии с клиническими рекомендациями); группа III – 16 женщин, соблюдавших «противораковую» диету после консультации специалиста и составления индивидуального рациона питания, рассчитанного на 12 мес (с возможностью внесения коррекции при каждом визите или в режиме дистанционного общения). Данные 3 групп анализировали в нескольких контрольных точках: до операции (визит 0) и через 1, 6 и 12 мес после противоопухолевого лечения (визиты 1, 2 и 3). Краткий протокол и схема исследования представлены в **таблице 1** и на **рисунке 1**.

Стандартное ведение больных пограничными опухолями яичников после противоопухолевого лечения (для всех групп) / Standard management of patients with borderline ovarian tumors after cancer treatment (for all groups)

После противоопухолевого лечения все женщины наблюдались у онкогинеколога, рекомендованная частота посещений в первый год – 1 раз в 3–6 мес (сбор жалоб, осмотр, клинко-лабораторное и инструментальное обследование; УЗИ органов брюшной полости и малого таза; заполнение опросника ММИ; обязательное исследование онкомаркера СА-125 для больных с гистологической картиной серозной ПОЯ). Рекомендуется физическая активность (лечебная физическая культура, ЛФК), адекватная нутритивная поддержка, трудотерапия.

Комплексная реабилитация (только для группы I) / Comprehensive rehabilitation (only for group I)

Реабилитационные мероприятия подбирались индивидуально для каждой пациентки с участием мультидисциплинарной команды специалистов (врач-исследователь, онкогинеколог, психолог, реабилитолог, диетолог, терапевт, врач ЛФК, физиотерапевт; при необходимости – эндокринолог, кардиолог, психиатр/психотерапевт и др.) и были рассчитаны на 10–12 мес. Программу составляли в зависимости от основного и сопутствующего диагнозов, а также с учетом осложнений и общего самочувствия [8]. При необходимости комплекс мог быть скорректирован. Обязательные компоненты для всех женщин группы I: диетотерапия (см. в следующем разделе), адекватная дегидратация организма, ЛФК, контроль массы тела, индивидуальная и групповая психотерапия, терренкур, фитотерапия, коррекция иммунных нарушений, физиотерапевтические процедуры. Практически все восстановительные мероприятия проводили на базе реабилитационных центров и учреждений санаторно-курортного лечения.

«Противораковая» диета (для групп I и III) / “Cancer immunotherapy diet” (for groups I and III)

Питание больных ПОЯ в период реабилитации подбирается индивидуально: важны не только состав и пище-

Таблица 1. Краткий протокол обследования пациенток.**Table 1.** Brief protocol of patient's examination.

Методы обследования Examination methods	Этап I Stage I	Этап II Stage II		
	Визит 0 (до лечения) Visit 0 (before treatment)	Визит 1 (≈ через 1–2 мес после лечения) Visit 1 (~1–2 months after treatment)	Визит 2 (≈ через 6 мес после лечения) Visit 2 (~6 months after treatment)	Визит 3 (≈ через 12 мес после лечения) Visit 3 (~12 months after treatment)
	n = 148	n = 62	n = 62	n = 62
Оформление письменного информированного согласия на участие в исследовании Written informed consent to participate in study	+	+		
Клиническая беседа Clinical interview	+	+	+	+
Осмотр Examination	+	+	+	+
Клинико-лабораторные и инструментальные исследования Clinical, laboratory and instrumental examination	+	+	+	+
Модифицированный менопаузальный индекс Куппермана–Уваровой Modified Kupperman-Uvarova menopausal index	+	+	+	+

Примечание: в таблице не отражено различие в обследовании по группам, потому как программа реабилитации у 3 групп была разной (это отражено на рисунке 1), а критерии оценки (а значит, и методы обследования) – одинаковые (единый протокол, который отражен в данной таблице); 62 пациентки – это общее количество женщин всех 3 групп (в группе I – 29, в группе II – 17, в группе III – 106; итого 62) на этапе II исследования.

Note: no inter-group differences in examination program are shown because rehabilitation protocol differed in group 3 (shown in Figure 1), whereas assessment criteria (and hence examination methods) were similar (common protocol shown in Table above); 62 females comprise total number of subjects in three groups (Group I – 29, Group II – 17, Group III – 16; total 62) at stage II examination.

вая ценность блюд, но и максимальный учет вкусовых предпочтений [8, 12]. В повседневном рационе стараются увеличить потребление рыбы, морепродуктов, свежих овощей, фруктов, морской капусты, отрубей; и наоборот, ограничить прием мяса, молока и яиц до 5–8 раз в месяц; минимизировать алкогольные напитки и исключить продукты, содержащие глютен. Стоит придерживаться дробного режима питания 4–6 раз в сутки и следить за размером порции – 180–220 г еды за один прием пищи («правило одного стакана»). Оптимальный объем жидкости за сутки – около 1,5–2,0 л минеральной питьевой воды без газа. В качестве дополнения к основному рациону можно использовать несладкие овощные и фруктовые соки, кисломолочные напитки. Важно ограничить продукты с высоким содержанием натрия и увеличить количество растительной пищи, богатой калием. Кроме того, необходимо достаточное потребление полиненасыщенных жирных кислот, железа, цинка, йода, селена, витаминов В, Д, С, А, Е: синергическое действие макро- и микронутриентов, а также биологически активных компонентов способствует скорейшему восстановлению гомеостаза [9–11].

Методы исследования / Research methods

Каждый визит пациентки, помимо стандартных методов обследования, включал в себя заполнение специальной анкеты – ММИ Куппермана–Уваровой, адаптирован-

ного для больных ПОЯ. Данный опросник позволяет проанализировать нейровегетативные, психоэмоциональные и метаболические проявления ПОЭС. Согласно инструкции интенсивность каждого симптома может быть оценена от 0 (отсутствует) до 3 (сильные проявления) баллов. Суммируя их, возможно оценить выраженность нарушений и их динамику у каждой женщины после хирургической менопаузы. Итоговый балл ≤ 9 свидетельствует об отсутствии нейровегетативных расстройств, 10–20 баллов – легкая степень выраженности, 21–30 – средняя, более 30 – тяжелая. Психоэмоциональные и метаболические нарушения оцениваются несколько иначе: 0 баллов – нормальное значение, 1–7 баллов – легкая степень выраженности, 8–14 – средняя, более 14 – тяжелая. Суммарный балл ММИ ≤ 11 – проявления ПОЭС отсутствуют, 12–34 – легкая степень выраженности, 35–58 – средняя, более 58 – тяжелая.

Этические аспекты / Ethical aspects

Дизайн исследования утвержден локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), протокол № 01-18 от 17.01.2018. Каждая обследованная пациентка была поставлена в известность о характере ее заболевания и включении ее в научное исследование.

Работа проводилась с соблюдением ФЗ РФ от 27.07.2006 г. № 152-ФЗ (с изменениями на 29.07.2017)

Рисунок 1. Схема обследования пациенток.

Figure 1. Study design.

«О персональных данных» и в соответствии со статьей 13 «Соблюдение врачебной тайны» ФЗ от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ». Все женщины дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. На этапе I включали всех обратившихся в наше учреждение и согласившихся на участие в исследовании пациенток с подозрением на «злокачественное новообразование яичников», которое по УЗИ, МРТ и некоторым

другим признакам давало основание думать, что у данных женщин именно «пограничная опухоль яичника» (148 женщин). На этапе I мы не могли быть на 100 % уверены, что у пациентки ПОЯ. Далее женщины прошли хирургическое лечение и гистологическую верификацию, после которой им был поставлен заключительный диагноз. Только у 62 пациенток диагноз подтвердился гистологически, они и были включены в этап II исследования. Соответственно, информиро-

ванное согласие было подписано дважды: на этапе I – на однократное обследование, на этапе II – на многократное обследование и на участие в реабилитационной программе (рис. 1).

Все манипуляции, выполненные в рамках данной работы, соответствовали этическим стандартам Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

Статистический анализ / Statistical analysis

Для статистической обработки данных применяли программы IBM SPSS Statistics 20 (IBM, США) и Microsoft Excel 2016 (Microsoft, США). Количественные данные представлены в виде $M \pm \mu$, где M – среднее арифметическое значение, μ – стандартное отклонение. На объеме выборки получено нормальное распределение признаков, поэтому использовали методы параметрической статистики: для проверки гипотез о значимости различий применен критерий Стьюдента при статистическом уровне вероятности различий $p < 0,01$.

Результаты / Results

Возраст пациенток с ПОЯ в группе I ($n = 29$) составил $42,0 \pm 4,3$ лет, в группе II ($n = 17$) – $42,4 \pm 3,5$ лет, в группе III ($n = 16$) – $41,9 \pm 4,1$ лет. Таким образом, все группы были аналогичны по возрасту, подробное распределение представлено на рисунке 2.

Среди обследованных женщин 54,84 % замужем (в группе I – 55,17 %; в группе II – 70,59 %; в группе III – 37,50 %); 29,03 % живут в гражданском браке (в группе I – 31,03 %; в группе II – 5,88 %; в группе III –

50,0 %); 4,84 % одиноки (в группе I – 6,90 %; в группе II – 5,88 %; в группе III – 0 %); 9,68 % разведены (в группе I – 6,90 %; в группе II – 11,76 %; в группе III – 12,50 %); 1,61 % – вдовы (5,88 % только в группе II).

Рисунок 3 отображает абсолютные данные по пациенткам в зависимости от группы и семейного положения.

Рисунок 4 демонстрирует количество детей у больных ПОЯ на момент визита 0. Дети отсутствовали у 4,84 % (в группе I – у 6,90 %; в группе II – у 5,88 %; в группе III – у 0 %). Один ребенок был у 30,65 % (в группе I – у 31,03 %; в группе II – у 29,41 %; в группе III – у 31,25 %); двух детей имели 38,71 % (в группе I – 37,93 %; в группе II – 35,29 %; в группе III – 43,75 %); трех – 19,35 % (в группе I – 17,24 %; в группе II – 23,53 %; в группе III – 18,75 %); четырех – 6,45 % (в группе I – 6,90 %; в группе II – 5,88 %; в группе III – 6,25 %).

На рисунке 5 представлены данные об уровне образования участниц исследования: 50 % имеют высшее образование (в группе I – 48,28 %; в группе II – 58,82 %; в группе III – 43,75 %); 8,06 % – неоконченное высшее (в группе I – 6,90 %; в группе II – 11,76 %; в группе III – 6,25 %); 37,10 % – среднее профессиональное (в группе I – 34,48 %; в группе II – 29,41 %; в группе III – 50 %); 4,84 % – среднее (10,34 % только в группе I).

Модифицированный менопаузальный индекс / Modified menopausal index

У всех пациенток до противоопухолевого лечения оценили исходный уровень ММИ для последующего сравнения с результатами, полученными в реабилитационном периоде. Перед радикальным лечением (визит 0) данный показатель был в норме у 70,97 %

Рисунок 2. Распределение обследованных пациенток по возрасту.

Figure 2. Age-related patient distribution.

Рисунок 3. Распределение обследованных пациенток по семейному статусу.

Figure 3. Distribution of the examined patients by marital status.

Рисунок 4. Распределение обследованных пациенток по количеству детей.

Figure 4. Distribution of the examined patients by the number of children.

Рисунок 5. Распределение обследованных пациенток по уровню образования.

Figure 5. Distribution of examined patients by education level.

участниц (у 72,41 % группы I – 21 женщина; у 64,71 % группы II – 11 женщин; у 75 % группы III – 12 женщин); легкая степень выраженности наблюдалась у 29,03 % (у 27,59 % группы I – 8 женщин; у 35,29 % группы II – 6 женщин; у 25 % группы III – 4 женщины); проявлений средней и тяжелой степени не наблюдалось. Таким образом, до операции средний балл, полученный во всех группах, был ниже 11, что свидетельствовало об отсутствии ПОЭС.

Спустя 1 мес (визит 1) после радикального лечения ПОЯ все больные отмечали проявления посткастрационного синдрома: у 33,87 % была зарегистрирована легкая степень выраженности (у 34,48 % группы I – 10 женщин; у 29,41 % группы II – 5 женщин; у 37,5 % группы III – 6 женщин); у 66,13 % – средняя (у 65,52 % группы I – 19 женщин; у 70,59 % группы II – 12 женщин; у 62,5 % группы III – 10 женщин).

По прошествии 6 мес (визит 2) показатели ММИ значительно варьировали в зависимости от группы: легкая степень наблюдалась у 96,55 % (n = 28) группы I, у 17,65 % группы II (n = 3), у 62,5 % группы III (n = 10); средняя – у 3,45 % группы I (n = 1), у 82,35 % группы II (n = 14), у 37,5 % группы III (n = 6). В целом, к моменту визита 2 легкая степень выраженности ПОЭС наблюдалась у 66,13 % пациенток, средняя – у 33,87 %.

Через 12 мес (визит 3) нормальные показатели были у 1,61 % пациенток (6,25 % группы III – 1 женщина), легкая степень зарегистрирована у 69,35 % участниц (у 100 % группы I – 29 женщин; у 5,88 % группы II – 1 женщина; у 81,25 % группы III – 13 женщин), средняя – у 29,03 % (у 94,11 % группы II – 16 женщин; у 12,5 % группы III – 2 женщины).

Средний балл и динамика показателей по группам представлены на рисунке 6.

Следует отметить, что тяжелой степени выраженности ММИ ни у кого из больных ПОЯ в течение года зафиксировано не было, хотя отдельные показатели достигали высоких баллов. Возможно, полученные результаты объясняются небольшой выборкой участниц исследований.

Ниже представлены подробные результаты по каждой из 3 групп симптомов.

Нейровегетативные расстройства / Neurovegetative disorders

До противоопухолевого лечения (визит 0) ни у кого из пациенток нейровегетативных нарушений не выявлено.

Через 1 месяц (визит 1) после радикального лечения ПОЯ те или иные симптомы наблюдались у всех 62 участниц исследования: легкой степени – у 32,26 % (у 37,93 % группы I – 11 женщин; у 23,53 % группы II – 4 женщины; у 31,25 % группы III – 5 женщин); средней – у 66,13 % (у 58,62 % группы I – 17 женщин; у 76,47 % группы II – 13 женщин; у 68,75 % группы III – 11 женщин); тяжелой – у 1,61 % (только у 3,45 % группы I – 1 женщина).

Спустя полгода (визит 2) после операции у 1 женщины из группы «активной» реабилитации нейровегетативные проявления ПОЭС отсутствовали вовсе (это 1,61 % всех участниц и 3,45 % группы I); легкая степень была у 64,51 % от общего числа больных (у 89,65 % группы I – 26 женщин; у 29,41 % группы II – 5 женщин; у 56,25 % группы III – 9 женщин); средняя – у 33,87 % (у 6,90 % группы I – 2 женщины; у 70,59 % группы II – 12 женщин; у 43,75 % группы III – 7 женщин).

По истечении года (визит 3) нейровегетативная симптоматика отсутствовала у 12,90 % пациенток (у 7

Рисунок 6. Динамика значений модифицированного менопаузального индекса у обследованных пациенток.

Figure 6. Dynamics of Modified Menopausal Index score in the examined patients.

женщин группы I – 24,14 %; у 1 женщины группы III – 6,25 %); легкая степень выраженности ПОЭС наблюдалась у 56,45 % (у 72,41 % группы I – 21 женщина; у 11,76 % группы II – 2 женщины; у 75 % группы III – 12 женщин); средняя – у 30,65 % (у 3,45 % группы I – 1 женщина; у 88,24 % группы II – 15 женщин; у 18,75 % группы III – 3 женщины).

Средний балл и динамика нейровегетативных расстройств по группам представлены на **рисунке 7**.

Психоземotionalные расстройства / Psycho-emotional disorders

Во время визита 0 у всех больных ПОЯ были выявлены психоземotionalные нарушения легкой степени выраженности.

Данные симптомы через 1 мес после противоопухолевого лечения (визит 1) носили характер легкой степени у 12,90 % (у 6,90 % группы I – 2 женщины; у 29,41 % группы II – 5 женщин; у 6,25 % группы III – 1 женщина); а у 87,10 % – средней степени (у 93,10 % группы I – 27 женщин; у 70,59 % группы II – 12 женщин; у 93,75 % группы III – 15 женщин).

Спустя 6 мес (визит 2) психоземotionalные расстройства легкой степени выраженности сохранялись у 35,48 % участниц исследования (у 65,52 % группы I – 19 женщин; у 5,88 % группы II – 1 женщина; у 12,5 % группы III – 2 женщины); средней – у 64,52 % (у 34,48 % группы I – 10 женщин; у 94,12 % группы II – 16 женщин; у 87,5 % группы III – 14 женщин).

В ходе визита 3 легкая степень зафиксирована у 53,23 % пациенток (у 100 % группы I – 29 женщин; у 25 % группы III – 4 женщины); средняя – у 46,77 % (у 100 % группы II – 17 женщин; у 75 % группы III – 12 женщин).

Средний балл и динамика психоземotionalных расстройств по группам представлены на **рисунке 8**.

Метаболические расстройства / Metabolic disorders

До начала противоопухолевого лечения (визит 0) у всех участниц исследования были выявлены небольшие метаболические нарушения по индексу Куппермана–Уваровой. Наиболее частая жалоба, зарегистрированная в опросниках – периодическое чувство жажды и небольшое недержание мочи при тех или иных обстоятельствах (смех, кашель и т. п.).

Через 1 мес после операции (визит 1) легкая степень выраженности метаболических симптомов определялась у 85,48 % (у 72,41 % группы I – 21 женщина; у 100 % группы II – 17 пациенток; у 93,75 % группы III – 15 женщин); средняя – у 14,52 % (у 27,59 % группы I – 8 женщин; у 6,25 % группы III – 1 женщина).

Спустя полгода (визит 2) легкая степень зафиксирована у 90,32 % (у 89,66 % группы I – 26 женщин; у 88,24 % группы II – 15 женщин; у 93,75 % группы III – 15 женщин); средняя – у 9,68 % (у 10,34 % группы I – 3 женщины; у 11,76 % группы II – 2 женщины; у 6,25 % группы III – 1 женщина).

По истечении 12 мес (визит 3) легкая степень наблюдалась у 91,94 % (у 93,10 % группы I – 27 женщин; у 88,24 % группы II – 15 женщин; у 93,75 % группы III – 15 женщин); средняя – у 8,06 % (у 6,90 % группы I – 2 женщины; у 11,76 % группы II – 2 женщины; у 6,25 % группы III – 1 женщина).

Средний балл и динамика метаболических расстройств по группам представлены на **рисунке 9**.

В рамках демонстрируемого исследования наибольший интерес (среди метаболических нарушений) представляло изменение индекса массы тела (ИМТ) участниц (**рис. 10**). Объективность данного параметра была обеспечена тщательным измерением роста и веса пациентки на каждом из 4 визитов с соблюдением ряда условий: фиксация результатов осуществ-

Рисунок 7. Динамика нейровегетативных нарушений у обследованных пациенток.

Figure 7. Dynamics of neurovegetative disorders in the examined patients.

	До операции	Через 1 месяц после операции	Через 6 месяцев после операции	Через 12 месяцев после операции
Группа I (n = 29)	4,2	9,1	7,0	4,2
Группа II (n = 17)	4,1	8,1	10,1	11,2
Группа III (n = 16)	4,2	9,4	8,8	8,3

Рисунок 8. Динамика психоэмоциональных нарушений у обследованных пациентов.

Figure 8. Dynamics of psycho-emotional disorders in the examined patients.

	До операции	Через 1 месяц после операции	Через 6 месяцев после операции	Через 12 месяцев после операции
Группа I (n = 29)	3,9	6,2	5,5	5,3
Группа II (n = 17)	3,6	5,2	5,7	6,1
Группа III (n = 16)	3,6	5,5	5,5	5,2

Рисунок 9. Динамика метаболических нарушений у обследованных пациентов.

Figure 9. Dynamics of metabolic disorders in the examined patients.

влялась исключительно медицинским работником (а не со слов пациентки); при использовании ростомера и весов женщине необходимо было раздеться до нижнего белья и снять обувь.

Распределение пациенток по ИМТ показало, что до противоопухолевого лечения (визит 0) у 59,68 % участниц имелось нарушение жирового обмена (НЖО) той или иной степени выраженности, и лишь у 40,32 % данный показатель был в норме.

Через 1 мес после оперативного вмешательства (визит 1) нормальный ИМТ зарегистрирован только у 35,48 % больных ПОЯ (у 34,48 % группы I – 10 женщин; у 35,29 % группы II – 6 женщин; у 37,5 % группы III – 6

женщин); 64,52 % имели ожирение, причем 2 пациентки из группы I – ожирение 3-й степени.

При обследовании через 6 мес (визит 2) у 37,10 % участниц наблюдался нормальный ИМТ, а у 62,90 % было зафиксировано ожирение. Интересным фактом представляется то, что среди больных группы I не выявлено ни одной пациентки с НЖО 3-й степени (в отличие от результатов визита 1). Но еще большего внимания заслуживает группа II – женщины, отказавшиеся от любых реабилитационных мероприятий, включая диету: через полгода после радикального лечения у всех 17 пациенток диагностировано ожирение (1-й степени – у 88,24 %, n = 15; 2-й степени –

Рисунок 10. Динамика индекса массы тела (ИМТ) у обследованных пациенток.

Figure 10. Dynamics of body mass index (BMI) in the examined patients.

у 11,76 %, $n = 2$), хотя изначально (визит 0) среди них было 5 человек (29,41 %) с нормальной массой тела и 12 (70,59 %) – с НЖО 1-й степени.

Результаты в группе III, где участницы отказались от комплексной реабилитации, но соблюдали «противораковую» диету, следующие: до операции у 50 % ($n = 8$) был нормальный ИМТ, у 37,5 % ($n = 6$) – НЖО 1-й степени, у 12,5 % ($n = 2$) – НЖО 2-й степени. Через 1 мес после радикальной операции (визит 1) нормальный ИМТ выявлен у 37,5 % ($n = 6$), НЖО 1-й степени – у 43,75 % ($n = 7$), НЖО 2-й степени – у 18,75 % ($n = 3$). Во время визита 2 отмечена тенденция к улучшению данного показателя: у 62,5 % ($n = 10$) определен нормальный ИМТ, у 18,75 % ($n = 3$) – НЖО 1-й степени, у 18,75 % ($n = 3$) – НЖО 2-й степени.

Через 12 мес (визит 3) нормальный ИМТ зарегистрирован у 38,71 % женщин, ожирение – у 61,29 %. Однако примечательна разница по группам. Так, в группе I у 55,17 % ($n = 16$) выявлен нормальный ИМТ, у 37,93 % ($n = 11$) – НЖО 1-й степени, у 6,90 % ($n = 2$) – НЖО 2-й степени. В группе II были результаты значительно хуже: отсутствовали женщины с нормальным ИМТ, 1-я степень НЖО установлена у 76,47 % ($n = 13$), 2-я степень НЖО – у 23,53 % ($n = 4$). Показатели группы III заняли промежуточное положение: 50,0 % ($n = 8$) имели нормальный ИМТ, 1-ю степень НЖО – 37,5 % ($n = 6$), 2-ю степень НЖО – 12,5 % ($n = 2$). НЖО 3-й степени ни у кого из участниц на момент окончания исследования (визит 3) зафиксировано не было.

На рисунке 11 продемонстрировано процентное соотношение по группам пациенток с нормальным ИМТ.

Рисунок 11. Количество пациенток с нормальным индексом массы тела.

Figure 11. Number of patients with normal body mass index.

Обсуждение / Discussion

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что у абсолютного большинства женщин репродуктивного возраста уже через 1 мес после радикального лечения ПОЯ наблюдалась ярко выраженная клиническая картина ПОЭС. При стандартном ведении послеоперационного периода ММИ постепенно нарастал, достигая четырехкратного увеличения по прошествии 12 мес после удаления яичников (по сравнению с исходными значениями). «Противораковая» диета оказывала сдерживающее действие на развитие патологических симптомов хирургической менопаузы. Так, суммарные значения по опроснику Куппермана–Уваровой только в 3 раза превышали те, что были зафиксированы до оперативного вмешательства. Лучшие результаты достигались благодаря «активной» реабилитации больных: в этом случае не удалось полностью купировать негативные проявления, но тем не менее спустя 1 год после противоопухолевого лечения менопаузальный индекс был увеличен не более, чем в 2 раза (при сопоставлении с результатами до радикальной терапии).

Анализируя данные по влиянию реабилитации конкретно на нейровегетативные нарушения, есть основание утверждать, что «противораковая» диета имеет положительный эффект, однако для его реализации необходимо придерживаться правильного питания не менее 10–12 мес. Использование комплекса реабилитационных мероприятий позволяет увидеть существенные улучшения уже спустя 6 мес. В случае, когда речь идет о молодых, социально активных женщинах, от которых требуется большая самоотдача не только в семье, но и на работе, время играет важную роль. Такие «несерьезные» на первый взгляд симптомы как повышенная потливость, сонливость, отеки, а тем более тяжелые расстройства (симптоадреналовые кризы, аллергические реакции, судороги) значительно снижают качество жизни молодых пациенток и требуют медицинской помощи.

Наиболее часто онкогинекологические больные сталкиваются с нарушениями психоэмоциональной сферы. И здесь консультация психолога, проведение групповых и индивидуальных сеансов психотерапии в рамках персонифицированной программы реабилитации помогает не только снизить выраженность патологических проявлений, но и вернуть женщине прежнее ощущение спокойствия и стабильности через 12 мес комплексных восстановительных мероприятий. Диетотерапия в данном случае не обладает столь серьезным действием, тем не менее психоэмоциональное состояние пациенток, придерживающихся рационального питания, уже спустя 6 мес отличалось в лучшую сторону по сравнению с теми, кто предпочел «пассивную» реабилитацию. Через 1 год эта разница становится еще более очевидной.

Реализация дистресса у пациенток репродуктивного возраста осуществляется и через метаболические

расстройства. По прошествии 1 мес после радикального лечения все женщины отмечали те или иные нарушения обмена веществ; не всегда это исключительно проблемы с весом, сюда могут относиться и мышечно-суставные боли, дисфункция тазовых органов, гипотиреоз и др. Но в данном случае, в целом, рациональное питание по эффективности ничуть не уступает персонифицированной программе. Хотя если брать отдельно показатель ИМТ больных ПОЯ, комплексный подход имеет явные преимущества. Так, среди пациенток группы «активной» реабилитации наблюдали большее снижение массы тела по сравнению с женщинами, соблюдающими диету, и тем более по сравнению с участницами из группы «пассивной» реабилитации. Именно в группе комплексной реабилитации к концу нашего исследования установлен наибольший процент участниц с нормальным ИМТ; тогда как те, кто соблюдал только стандартные рекомендации, через 1 год после операции имели избыточный вес. С учетом того, что ожирение на сегодняшний день носит характер пандемии, своевременная профилактика НЖО (диета, ЛФК, психотерапия и т. д.) имеет большое значение не только для конкретной пациентки, но и для здоровья общества в целом.

Следует отметить, что в мировой литературе не представлены данные о влиянии «противораковой» диеты в качестве самостоятельного метода и в составе персонифицированной комплексной программы реабилитации на выраженность проявлений ПОЭС у пациенток с ПОЯ. Тем не менее с каждым годом увеличивается количество печатных работ, посвященных проблеме качества жизни онкогинекологических больных (в том числе вопросам рационального питания, физической нагрузки, необходимости поддержания оптимальной массы тела и др.). Кроме того, исследуются факторы, влияющие на приверженность женщин здоровому образу жизни после противоопухолевого лечения. Так, в работе D. A. Koutoukidis с соавт. было показано, что только 50 % больных стараются придерживаться советов по потреблению определенного количества овощей и фруктов; рекомендациям по физической нагрузке готовы следовать лишь 12,5 %. В целом, это соотносится с данным нашего исследования, в котором только 46,8 % (29 участниц) выбрали путь «активной» реабилитации, но сделать окончательные выводы ввиду маленькой выборки не представляется возможным. Также британские коллеги отметили недостаточность информации по питанию и физической активности, предоставляемой пациенткам от медицинских работников: чаще они ограничивались общими рекомендациями (есть более здоровую пищу, пить зеленый чай и т. д.) [13].

Актуальность проблемы набора веса после противоопухолевого лечения была показана в метаанализе D. S. Chan с соавт. (2014), включавшем более 200 тыс. больных: наблюдалось увеличение специфической смертности от рака молочной железы среди женщин

с нарушением жирового обмена на 11 %, а с ожирением той или иной степени – на 35 % по сравнению с пациентками, которые имели нормальный ИМТ на момент выявления злокачественного новообразования [14]. В рамках нашего исследования не проводилось оценки уровня смертности, так как период наблюдения был ограничен 12 мес.

Несмотря на то что с каждым годом публикуется все больше данных об отрицательном влиянии избыточного веса и низкой физической активности на развитие онкогинекологических заболеваний и вероятность рецидива, до сих пор эта тема очень редко обсуждается лечащим врачом и пациенткой. Недостаточная подготовка специалистов по данному вопросу приводит к умалчиванию проблем или неэффективному консультированию. У большинства женщин наблюдается прогрессивное увеличение веса в среднем на 2–6 кг за год после противоопухолевой терапии. P. Gnagnarella с соавт. подчеркивают важность контроля ИМТ пациенток после проведенного лечения и при необходимости – его коррекции, что абсолютно согласуется с нашими результатами. В своем исследовании InForma ученые положительно оценили ведение дневника питания, использование специального мобильного приложения и шагомера в качестве эффективной стратегии по контролю над массой тела [15].

Объединенная группа исследователей из Великобритании и Нидерландов отметила в своей работе эффективность 8-недельного комплекса упражнений в сочетании с образовательной программой для пациенток после противоопухолевой терапии по поводу рака яичников: улучшалось качество жизни, включая физическое, социальное, эмоциональное и функциональное благополучие [16]. По нашим данным, именно комплексное использование нескольких методов реабилитации больных ПОЯ позволяет достичь максимального результата.

Японские коллеги в исследовании 2019 г. продемонстрировали связь между низкими показателями качества жизни онкологических больных и нарушением питания. S. Koshimoto с соавт. подчеркнули важность консультирования пациентов со злокачественными новообразованиями по вопросам рационального нутритивного обеспечения и дали рекомендации по мультидисциплинарному подходу к решению данной проблемы (с привлечением лечащего врача, диетолога, среднего медицинского персонала, клинического психонколога, психиатра, социального работника, членов семьи) [17]. При составлении нашей программы персонифицированной реабилитации мы также обращались за помощью к врачам смежных специальностей – диетологу, психиатру/клиническому психологу, кардиологу, врачу ЛФК и др., а также поощряли поддержку женщин родственниками и близкими людьми, объясняя им возможность участия в восстановительном периоде пациентки с ПОЯ.

Как показали результаты иранского исследования, проведенного в 2015 г. под руководством M. Farahmand, у женщин, прошедших двухстороннюю аднексэктомию и столкнувшихся с проявлениями ПОЭС, в 9,7 раз чаще выявляли метаболический синдром по сравнению с пациентками с естественной менопаузой [18]. При планировании своего исследования мы понимали, что увеличение массы тела лишь «вершина айсберга» метаболических расстройств, поэтому использовали ММИ, адаптированный для больных ПОЯ, который учитывает не только ИМТ, но и другие обменные нарушения.

Большинство ученых в своих работах отмечают прямую корреляцию между ИМТ и выраженностью проявлений ПОЭС. Однако следует обратить внимание на ретроспективное исследование американских врачей, которое продемонстрировало, что больные раком эндометрия I стадии моложе 50 лет с ИМТ > 40 кг/м² значительно реже испытывают симптомы хирургической менопаузы, по сравнению с женщинами с ИМТ < 30 кг/м² после овариоэктомии [19]. Наши данные на сегодняшний день не согласуются с результатами J. C. Cripe с соавт.; возможно, это связано с небольшой выборкой и различиями в первоначальной локализации опухоли.

Что касается исследований, затрагивающих не только метаболические проявления ПОЭС, но нейровегетативные и психоэмоциональные расстройства, стоит отдельно остановиться на результатах южнокорейского исследования N. Y. Cho с соавт.: больные с хирургической менопаузой в 2 раза чаще жаловались на бессонницу, психоэмоциональный дискомфорт и когнитивную дисфункцию, чем женщины после естественной менопаузы; 27,2 % пациенток отмечали, что «приливы» были основной причиной пробуждения во время ночного сна. Хронические нарушения сна (короткая продолжительность, плохое качество и др.) способствовали изменениям настроения, появлению депрессии, усугублению вазомоторной симптоматики, что в свою очередь негативно влияло на режим дня и режим питания пациентки, так как большую часть дневного бодрствования женщины проводили в постели. Снижение физической активности замыкало этот «порочный круг» и приводило к увеличению ИМТ [20].

Ограничения / Limitations

Наше исследование ограничено небольшим количеством наблюдений, так как диагноз ПОЯ встречается достаточно редко в практической деятельности онкогинекологов. Кроме того, ограничения связаны с невозможностью использования «стандартной схемы» реабилитации, так как каждая женщина с данной патологией требует индивидуальной программы восстановительного лечения. Мы были ограничены продолжительностью исследования: наблюдение за участницами в течение 12 мес не позволяет сделать окончательных выводов об отда-

ленных проявлениях ПОЭС и эффективности реабилитационной программы спустя более продолжительное время после противоопухолевого лечения. Значение данного исследования лимитировано тем, что больные после органосохраняющего лечения, а также женщины пери- и постменопаузального возраста (которым операция была выполнена на фоне угасающей функции яичников) не были включены в исследование, хотя эти пациентки представляют интерес в качестве группы сравнения.

В будущем исследование мы постараемся включить большее количество больных ПОЯ, добавить группы сравнения и увеличить сроки наблюдения.

Благодарности / Acknowledgements

Авторы выражают искреннюю признательность специалистам (онкогинекологам, реабилитологам, терапевтам, диетологам, врачам ЛФК, физиотерапевтам, кардиологам, эндокринологам, психиатрам, психологам и др.), консультировавшим пациенток в рамках мультидисциплинарного подхода.

Заключение / Conclusion

ПОЭС – серьезное испытание, с которым сталкиваются женщины репродуктивного возраста, прошедшие радикальное лечение ПОЯ. К сожалению, низкая

информированность больных и недостаточная подготовка врачей в вопросах коррекции данных нарушений приводит к тяжелым последствиям для здоровья пациентки и значительному снижению качества ее жизни. Восстановительные мероприятия, проводимые для этой группы женщин, призваны не только решить физиологические проблемы, но и существенно улучшить психоэмоциональное состояние. Наиболее эффективно применение персонифицированной комплексной программы реабилитации, составленной при участии мультидисциплинарной команды специалистов.

Неотъемлемый компонент реабилитации больных ПОЯ – «противораковая» диета, оказывающая положительное воздействие на нейровегетативную, психоэмоциональную и, конечно, метаболическую симптоматику. Возможно изолированное использование диетотерапии, однако наилучшие результаты достигаются при сочетании лечебного питания с адекватной физической нагрузкой, фито-, психо- и физиотерапией, коррекцией иммунных нарушений и другими восстановительными мероприятиями.

Комплексная персонифицированная реабилитационная программа позволяет максимально быстро и бережно снизить негативные проявления ПОЭС после радикального лечения ПОЯ и тем самым кардинально улучшить качество жизни молодых женщин.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 07.05.2020. В доработанном виде: 02.07.2020.	Received: 07.05.2020. Revision received: 02.07.2020.
Принята к печати: 06.07.2020. Опубликована: 30.08.2020.	Accepted: 06.07.2020. Published: 30.08.2020.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.	Authors contributed equally to this article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.	The authors declare no conflict of interests with respect to this manuscript.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.	The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Дизайн исследования утвержден локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), протокол № 01-18 от 17.01.2018.	Study design was approved by the local ethics committee of Sechenov University, protocol № 01-18 dated 17.01.2018.
Политика раскрытия данных	Data sharing statement
План статистического анализа, принципы анализа и данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы) будут доступны по запросу исследователей, которые предоставят методологически обоснованное предложение для метаанализа данных индивидуальных участников спустя 3 мес и до 3 лет после публикации статьи. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик antoninasolopova@yandex.ru . Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	The statistical analysis plan, analysis principles and data on individual participants that underlie the results presented in this article, after de-identification (text, tables) will be available at the request of researchers who will provide a methodologically sound proposal for a meta-analysis of individual participants' data 3 months later 3 years after the publication of the article. Proposals should be sent to the mailbox antoninasolopova@yandex.ru . In order to gain access, data requesters will need to sign a data access agreement.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Kurman R. J., Carcangiu M., Herrington C. S. et al. WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014. 307 p.
- Солопова А. Г., Власина А. Ю., Макасария Н. А. и др. К вопросу о пограничных опухолях яичников. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2018;12(3):64–71. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2018.12.3.064-071>.
- Crane E. K., Thaker P. H. Borderline tumors of the ovary. In: Textbook of uncommon cancer. Eds. D. Raghavan, M. S. Ahluwalia, Ch. D. Blanke et al. 5th ed. Wiley Blackwell, 2017. 572–81.
- Солопова А. Е., Макасария А. Д., Сдвижков А. М., Терновой С. К. Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике образований яичника. Возможности количественной мультипараметрической оценки. *Акушерство и гинекология*. 2017;(2):80–5. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.2.80-5>.
- Plett H., Harter P., Ataseven B. et al. Fertility-sparing surgery and reproductive-outcomes in patients with borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol*. 2020 Feb 27. pii: S0090-8258(20)30102-5. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.02.007>. [Epub ahead of print].
- Rodríguez M., Shoupe D. Surgical menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(3):531–42. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.003>.
- Secoşan C., Balint O., Pirtea L. et al. Surgically induced menopause – a practical review of literature. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(8). pii: E482. <https://doi.org/10.3390/medicina55080482>.
- Власина А. Ю., Идрисова Л. Э., Солопова А. Г. и др. Реабилитация онкогинекологических больных после противоопухолевой терапии: пути решения. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(1):44–55. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2020.14.1.44-55>.
- Gröber U., Holzhauser P., Kisters K. et al. Micronutrients in oncological intervention. *Nutrients*. 2016;8(3):163. <https://doi.org/10.3390/nu8030163>.
- Kumar B. S., Singh S., Verma R. Anticancer potential of dietary vitamin D and ascorbic acid: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(12):2623–35. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1064086>.
- Singh M. Metabolic interactions between various micronutrients. *Indian J Pediatr*. 2016;83:279–80. <https://doi.org/10.1007/s12098-016-2039-9>.
- Власина А. Ю., Солопова А. Г., Иванова Е. А. и др. «Противораковая диета», или принципы рационального питания онкогинекологических больных в период реабилитации. *Врач*. 2020;31(4):3–7. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-04-01>.
- Koutoukidis D. A., Beeken R. J., Lopes S. et al. Attitudes, challenges and needs about diet and physical activity in endometrial cancer survivors: a qualitative study. *Eur J Cancer Care*. 2016;26(6):e12531. <https://doi.org/10.1111/ecc.12531>.
- Chan D. S., Vieira A. R., Aune D. et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol*. 2014;25(10):1901–14. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl042>.
- Gnagnarella P., Dragà D., Baggi F. et al. Promoting weight loss through diet and exercise in overweight or obese breast cancer survivors (InForma): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016;17:363. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1487-x>.
- Smits A., Lopes A., Das N. et al. The effect of lifestyle interventions on the quality of life of gynaecological cancer survivors. *Gynecol Oncol*. 2015;139(3):546–52. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.10.002>.
- Koshimoto S., Arimoto M., Saitou K. et al. Need and demand for nutritional counselling and their association with quality of life, nutritional status and eating-related distress among patients with cancer receiving outpatient chemotherapy: a cross-sectional study. *Support Care Cancer*. 2019;27(9):3385–94. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4628-9>.
- Farahmand M., Ramezani Tehrani F., Bahri Khomami M. et al. Surgical menopause versus natural menopause and cardio-metabolic disturbances: A 12-year population-based cohort study. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(7):761–7. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0253-3>.
- Cripe J. C., Buchanan T. R., Kuroki L. M. et al. Association between body mass index and surgical menopausal symptoms in patients with early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2019;153(1):123–6. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.01.009>.
- Cho N. Y., Kim S., Nowakowski S. et al. Sleep disturbance in women who undergo surgical menopause compared with women who experience natural menopause. *Menopause*. 2019;26(4):357–64. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001257>.

References:

- Kurman R. J., Carcangiu M., Herrington C. S. et al. WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014. 307 p.
- Solopova A. G., Vlasina A. Yu., Makatsariya N. A. et al. To the issue of borderline ovarian tumors. [K voprosu o pogranichnykh opukholyah yaichnikov]. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya*. 2018;12(3):64–71. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2018.12.3.064-071>.
- Crane E. K., Thaker P. H. Borderline tumors of the ovary. In: Textbook of uncommon cancer. Eds. D. Raghavan, M. S. Ahluwalia, Ch. D. Blanke et al. 5th ed. Wiley Blackwell, 2017. 572–81.
- Solopova A. E., Makatsariya A. D., Sdvizhkov A. M., Ternovoy S. K. Magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of ovarian masses: Capabilities of quantitative multiparametric evaluation. [Magnitno-rezonansnaya tomografiya v differencial'noj diagnostike obrazovaniy yaichnika. Vozmozhnosti kolichestvennoj mul'tiparametricheskoy ocenki]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017;(2):80–5. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2017.2.80-5>.
- Plett H., Harter P., Ataseven B. et al. Fertility-sparing surgery and reproductive-outcomes in patients with borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol*. 2020 Feb 27. pii: S0090-8258(20)30102-5. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.02.007>. [Epub ahead of print].
- Rodríguez M., Shoupe D. Surgical menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015;44(3):531–42. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.003>.
- Secoşan C., Balint O., Pirtea L. et al. Surgically induced menopause – a practical review of literature. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(8). pii: E482. <https://doi.org/10.3390/medicina55080482>.
- Vlasina A. V., Idrisova L. E., Solopova A. G. et al. Rehabilitation of oncogynecological patients after antitumor therapy: ways of solution. [Reabilitatsiya onkoginekologicheskikh bol'nyh posle protivopukholevoj terapii: puti resheniya]. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya*. 2020;14(1):44–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2020.14.1.44-55>.
- Gröber U., Holzhauser P., Kisters K. et al. Micronutrients in oncological intervention. *Nutrients*. 2016;8(3):163. <https://doi.org/10.3390/nu8030163>.
- Kumar B. S., Singh S., Verma R. Anticancer potential of dietary vitamin D and ascorbic acid: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(12):2623–35. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1064086>.
- Singh M. Metabolic interactions between various micronutrients. *Indian J Pediatr*. 2016;83:279–80. <https://doi.org/10.1007/s12098-016-2039-9>.
- Vlasina A., Solopova A., Ivanova E. et al. Anticancer diet, or principles of rational nutrition in gynecological cancer patients during rehabilitation. [«Protivorakovaya dieta», ili principy racional'nogo pitaniya onkoginekologicheskikh bol'nyh v period reabilitatsii]. *Vrach*. 2020;31(4):3–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-04-01>.
- Koutoukidis D. A., Beeken R. J., Lopes S. et al. Attitudes, challenges and needs about diet and physical activity in endometrial cancer survivors: a qualitative study. *Eur J Cancer Care*. 2016;26(6):e12531. <https://doi.org/10.1111/ecc.12531>.
- Chan D. S., Vieira A. R., Aune D. et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol*. 2014;25(10):1901–14. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl042>.
- Gnagnarella P., Dragà D., Baggi F. et al. Promoting weight loss through diet and exercise in overweight or obese breast cancer survivors (InForma): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016;17:363. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1487-x>.

16. Smits A., Lopes A., Das N. et al. The effect of lifestyle interventions on the quality of life of gynaecological cancer survivors. *Gynecol Oncol.* 2015;139(3):546–52. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.10.002>.
17. Koshimoto S., Arimoto M., Saitou K. et al. Need and demand for nutritional counselling and their association with quality of life, nutritional status and eating-related distress among patients with cancer receiving outpatient chemotherapy: a cross-sectional study. *Support Care Cancer.* 2019;27(9):3385–94. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4628-9>.
18. Farahmand M., Ramezani Tehrani F., Bahri Khomami M. et al. Surgical menopause versus natural menopause and cardio-metabolic disturbances: A 12-year population-based cohort study. *J Endocrinol Invest.* 2015;38(7):761–7. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0253-3>.
19. Cripe J. C., Buchanan T. R., Kuroki L. M. et al. Association between body mass index and surgical menopausal symptoms in patients with early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2019;153(1):123–6. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.01.009>.
20. Cho N. Y., Kim S., Nowakowski S. et al. Sleep disturbance in women who undergo surgical menopause compared with women who experience natural menopause. *Menopause.* 2019;26(4):357–64. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001257>.

Сведения об авторах:

Солопова Антонина Григорьевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. E-mail: antoninasolopova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>. Scopus Author ID: 6505479504. Researcher ID: Q-1385-2015.

Власина Анастасия Юрьевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8660-7951>. Scopus Author ID: 1016902. Researcher ID: AAF-3130-2020.

Сон Елена Алексеевна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5168-8752>. Scopus Author ID: 19837664400.

Иванов Александр Евгеньевич – к.м.н., врач-онколог высшей квалификационной категории, зав. онкогинекологическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1115-3144>.

Иванова Евгения Александровна – студент 6-го курса Клинического института детского здоровья имени Н. Ф. Филатова ФГАУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8042-9090>.

About the authors:

Antonina G. Solopova – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, N. F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. E-mail: antoninasolopova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7456-2386>. Scopus Author ID: 6505479504. Researcher ID: Q-1385-2015.

Anastasiya Yu. Vlasina – MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology, N. F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8660-7951>. Scopus Author ID: 1016902. Researcher ID: AAF-3130-2020.

Elena A. Son – MD, PhD, Associate Professor, Department of Faculty Therapy № 1, N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5168-8752>. Scopus Author ID: 19837664400.

Alexander E. Ivanov – MD, PhD, Head of the Department of Oncogynecology, City Clinical Oncology Hospital № 1, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1115-3144>.

Evgeniya A. Ivanova – 6th year Student, N. F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8042-9090>.