

Показатели качества жизни, тревожно-депрессивной симптоматики и выраженности дисменореи у девочек-подростков с перитонеальным эндометриозом на фоне консервативной терапии в течение года

Е.П. Хашченко^{1✉}, khashchenko_elena@mail.ru, М.Н. Алексеева², Е.В. Уварова^{1,3}, А.С. Сивирioва², С.А. Сальникова¹, С.О. Кюрдзиди³

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119234, Россия, Москва, ул. Колмогорова, д. 1

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Несвоевременная диагностика и лечение эндометриоза приводят к снижению качества жизни и хронизации болевого синдрома у молодых пациенток.

Цель. Изучить показатели качества жизни, тревожности, депрессии и болевого синдрома у подростков с перитонеальным эндометриозом (ПЭ) на фоне консервативной терапии в течение 1 года.

Материалы и методы. В проспективное продольное исследование включены 45 девочек от 13 до 17 лет с подтвержденным диагнозом ПЭ. Оценка болевого синдрома (ВАШ, опросник боли Мак-Гилла), тревожно-депрессивных симптомов (шкала депрессии Бека (BDI), госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), опросник Спилбергера (STAI)), показателей качества жизни (SF-36) произведена до и после 1 года лечения пациенток (диеногест в непрерывном режиме, НПВС и дротаверин с целью купирования болевого синдрома).

Результаты. Через 1 год на фоне терапии у девочек с ПЭ значительно снизилась выраженность дисменореи и хронической тазовой боли, гастроинтестинальных симптомов и дизурии, ограничения повседневной активности и работоспособности ($p < 0,001$). Кроме того, отмечено снижение показателей тревожно-депрессивных расстройств (BDI депрессии, HADS тревоги и депрессии, STAI реактивной и личностной тревожности ($p < 0,001$)) и улучшение показателей качества жизни (физический и психологический компонент, средний индекс ($p < 0,001$)). Отмечена тенденция к снижению гормональных и воспалительных параметров крови на фоне лечения в пределах референсных интервалов. Показано, что уровень эстрадиола является фактором высоких значений аффективной симптоматики у подростков с ПЭ: реактивная тревожность STAI ($p = 0,046$), тревога и депрессия по шкале HADS ($p = 0,044$ и $0,033$ соответственно).

Заключение. Терапия ПЭ у подростков в течение 1 года (диеногест непрерывно, комбинация НПВС с дротаверином при болевом синдроме) была ассоциирована со значимым улучшением качества жизни, снижением выраженности тревожно-депрессивных расстройств и болевого синдрома, что подтверждает необходимость начала терапии с момента манифестации заболевания в подростковом возрасте.

Ключевые слова: перитонеальный эндометриоз, тазовая боль, дисменорея, тревожность, депрессия, качество жизни, диеногест, дротаверин, спазмолитик

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания Минздрава России «Роль нарушений энергетического метаболизма и иммунной защиты в развитии разных форм эндометриоза, разработке персонализированной терапии и прогнозе ее эффективности в раннем репродуктивном периоде (с менархе до 18 лет)» 18-A21.

Для цитирования: Хашченко ЕП, Алексеева МН, Уварова ЕВ, Сивирioва АС, Сальникова СА, Кюрдзиди СО. Показатели качества жизни, тревожно-депрессивной симптоматики и выраженности дисменореи у девочек-подростков с перитонеальным эндометриозом на фоне консервативной терапии в течение года. *Медицинский совет.* 2023;17(15):72–81. <https://doi.org/10.21518/ms2023-345>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Indicators of quality of life, anxiety-depressive symptoms and severity of dysmenorrhea in adolescent girls with peritoneal endometriosis during conservative therapy for a year

Elena P. Khashchenko^{1✉}, khashchenko_elena@mail.ru, Maria N. Alekseeva², Elena V. Uvarova^{1,3}, Anastasia S. Sivirina², Irina A. Salnikova¹, Stanislav O. Kyurdzidi³

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Lomonosov Moscow State University; 1, Kolmogorov St., Moscow, 119234, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. Delayed diagnosis and treatment of endometriosis lead to impaired quality of life and pain chronification in young female patients.

Aim. To study indicators of quality of life, anxiety, depression and pain syndrome in adolescents with peritoneal endometriosis (PE) over a one-year period of conservative therapy.

Materials and methods. A total of 45 girls aged 13 to 17 years with a confirmed diagnosis of PE were enrolled in a prospective longitudinal study. Pain syndrome (VAS, McGill Pain Questionnaire), anxiety-depressive symptoms (Beck Depression Inventory (BDI), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI)), quality of life indicators (SF-36) were assessed before and after one year of treatment in female patients (dienogest administered continuously, NSAIDs and drotaverine for immediate pain relief only).

Results. One year of therapy resulted in a significant decrease in the severity of dysmenorrhea and chronic pelvic pain, gastrointestinal symptoms and dysuria, daily activity and productivity impairment ($p < 0.001$) in girls with PE. In addition, the study demonstrated decreased indicators of anxiety and depressive disorders (BDI depression, HADS anxiety and depression, STAI reactive and personal anxiety ($p < 0.001$)) and an improvement in quality-of-life indicators (physical and psychological component, average index ($p < 0.001$)). There was a declining trend in blood hormone and inflammation test results within the reference range during treatment. The estradiol level has been shown to be a risk factor for high levels of affective disorder symptoms in adolescents with PE: STAI reactive anxiety ($p = 0.046$), HADS anxiety and depression ($p = 0.044$ and 0.033 , respectively).

Conclusion. The one-year therapy of PE in adolescents (dienogest administered continuously, a combination of NSAIDs and drotaverine in pain syndrome only) was associated with significantly improved quality of life, decreased severity of anxiety-depressive disorders and pain, which confirms the need to start therapy when symptoms of the disease begin to show themselves in adolescence.

Keywords: peritoneal endometriosis, pelvic pain, dysmenorrhea, anxiety, depression, quality of life, dienogest, drotaverine, antispasmodic

Acknowledgments. The work was carried out with the financial support of the state assignment of the Ministry of Health of Russia "The role of disorders of energy metabolism and immune defense in the development of various forms of endometriosis, the development of personalized therapy and the forecast of its effectiveness in the early reproductive period (from menarche to 18 years)" 18-A21.

For citation: Khashchenko EP, Alekseeva MN, Uvarova EV, Sivirina AS, Salnikova IA, Kyurdzidi SO. Indicators of quality of life, anxiety-depressive symptoms and severity of dysmenorrhea in adolescent girls with peritoneal endometriosis during conservative therapy for a year. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(15):72–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-345>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз – гинекологическое заболевание, при котором эндометриоподобная ткань обнаруживается за пределами матки, включая брюшную и тазовую полость. Эктопические очаги, подобные эндометрию, при имплантации в ткани остаются чувствительными к эстрогенам, реагируют менструально-подобной реакцией десквамации эндометрия, кровотечением в брюшную полость, образованием рубцовой ткани, что часто сопровождается хронической тазовой болью

и дисменореей как основными клиническими симптомами эндометриоза. Хроническая тазовая боль при эндометриозе в ряде случаев может настолько выражено влиять на повседневную деятельность и работоспособность, что приводит к социальной дезадаптации пациенток и потере производительности, ежемесячному в течение нескольких дней на протяжении многих лет пропуску школы/работы, многократному посещению врачей и длительному лечению, развитию аффективной симптоматики [1–4]. Пациентки сталкиваются с выраженным ухудшением качества жизни, связанного

с физическим и психическим здоровьем, по сравнению со здоровыми сверстниками [5, 6].

Несмотря на растущую осведомленность о том, что эндометриоз часто манифестирует в подростковом возрасте, большинство исследований по данному заболеванию не включают эту возрастную группу, в связи с чем данные о влиянии эндометриоз-ассоциированной дисменореи на качество жизни у подростков крайне ограничены. При этом в исследовании J.S. Gallagher et al. было показано нарушение качества жизни, связанного с физическим и психическим здоровьем, у молодых девушек с эндометриозом в возрасте 15–25 лет [7]. На сегодняшний день общепризнано, что эндометриоз в подростковом возрасте недооценен: многие женщины с этим диагнозом во взрослом возрасте сообщают о появлении первых симптомов еще в подростковом возрасте [8–10]. Кроме того, и у подростков, и у взрослых наблюдается значительная задержка в постановке диагноза в среднем на 7–10 лет, и есть опасения, что это может способствовать прогрессированию заболевания и страданиям молодых девушек [10–12].

У пациенток с хронической тазовой болью на фоне эндометриоза наблюдается центральная и периферическая сенсibilизация, в формировании которой играет роль висцеросоматическая конвергенция и висцеросоматические рефлексы [13, 14]. Висцеральные афферентные волокна имеют окончания на разных уровнях спинного мозга, что обуславливает формирование болевого синдрома в удаленных от пораженного висцерального органа областях, способствуя возникновению аллодинии, гипералгезии и отраженной боли, наблюдаемой при хронической тазовой боли.

Показано, что постоянное воздействие импульсов на фоне снижения порога возбуждения нервных окончаний при хроническом воспалении способствует повышению мышечного тонуса, а также возникновению устойчивого спазма у пациенток с эндометриозом. Известно, что у пациенток с хронической тазовой болью формируются висцеросоматические охранительные рефлексы, что приводит к сокращению мышц в ответ на висцеральную боль и дисфункции тазового дна в связи с активацией миофасциальных триггерных точек (MTTrPs). Триггерные точки MTTrPs представляют собой небольшие пальпируемые узелки в устойчивом состоянии контрактуры [13] при различных причинах миофасциальной боли (при интерстициальном цистите, вульводинии, синдроме раздраженного кишечника, уретральном синдроме), в том числе у пациенток с эндометриозом.

В исследовании P. Stratton et al. показано, что для пациенток с эндометриозом чаще характерна периферическая и центральная сенсibilизация, а также MTTrPs, что было подтверждено при биопсии [15, 16]. По-видимому, MTTrPs и сенсibilизация вносят значительный вклад в генез хронической тазовой боли при эндометриозе. Прямая иннервация сенсорными и симпатическими нервными окончаниями эндометриоидных имплантатов создает основу для активации висцеральной ноцицепции и периферической сенсibilизации, в то время как центральная сенсibilизация является основой поддержания

болевого синдрома вне зависимости от исходных стимулов. Нарушение обработки ноцицептивных сигналов может происходить в медиальной поверхности коры, латеральных префронтальных, лобных и теменных долях, а также в височной доле [16]. При этом висцеросоматическая конвергенция способствует направлению болевых ощущений к соматическим структурам, а также является триггером рефлексов, вызывающих мышечный спазм и образование MTTrPs. В свою очередь, MTTrP представляют собой дополнительный источник ноцицептивного воздействия и являются ключевым компонентом хронизации тазовой боли, в том числе у пациенток с эндометриозом.

Учитывая, что хроническое системное воспаление и периферическая сенсibilизация играют одну из ключевых ролей в формировании болевого синдрома при эндометриозе, с целью купирования дисменореи используются комбинации противовоспалительных препаратов и спазмолитиков на фоне длительной патогенетической гормональной терапии.

Цель исследования – изучить показатели качества жизни, тревожности, депрессии и болевого синдрома у подростков с перитонеальным эндометриозом (ПЭ) на фоне консервативной терапии в течение 1 года.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование, в которое вошли 45 пациенток в возрасте от 13 до 17 лет с подтвержденным при лапароскопии диагнозом ПЭ, проходившие стационарное лечение и последующее амбулаторное наблюдение. Оценку клинической картины и особенностей болевого синдрома проводили до назначения терапии и через 1 год на фоне терапии. В качестве патогенетической терапии заболевания, согласно инструкции, использовали препарат гестагена (диеногест в дозе 2 мг) ежедневно длительно без перерывов. С целью купирования болевого синдрома в дни менструации или вне менструальных выделений использовали нестероидное противовоспалительное средство (НПВС) – селективный ингибитор активности циклооксигеназы 2-го типа нимесулид 50–100 мг 1–3 раза в сутки и спазмолитик дротаверин 40 мг 2 таблетки 2–3 раза в день.

Критерии включения:

- возраст 13–17 лет включительно (после наступления менархе);
- клиническая симптоматика жалоб на стойкую дисменорею и хроническую тазовую боль;
- подтвержденный диагноз разных форм генитального эндометриоза (по данным ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии и лапароскопической картины);
- результаты необходимых лабораторно-инструментальных исследований;
- информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- возраст старше 18 лет;
- соматическая, эндокринная патология, онкологические заболевания;

- инфекционные заболевания;
- пороки развития половой системы, связанные с нарушением оттока менструальной крови;
- отсутствие необходимых лабораторно-инструментальных исследований и клинико-диагностических шкал;
- отсутствие информированного согласия.

Дизайн исследования: проспективное лонгитюдное (продольное) исследование.

Была проведена оценка анамнестических параметров пациенток, болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и краткой формы опросника Мак-Гилла, тревожно-депрессивной симптоматики (шкала депрессии Бека (BDI), тревожности личностной и реактивной Спилбергер (STAI), госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS)), показателей качества жизни (SF-36) до лечения и через 1 год на фоне консервативной терапии.

Оценка анамнестических и клинических параметров пациенток включала показатели:

- регулярности менструаций;
- времени возникновения менструальных болей;
- локализации боли в последние 3 мес.;
- характера боли;
- изменения боли после менархе;
- факторов, способствующих усилению менструальной боли;
- данных наследственности.

Оценка клинико-лабораторных данных включала:

- общий анализ крови: лейкоциты, эритроциты, гемоглобин, гематокрит, незрелые гранулоциты, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы, базофилы, скорость оседания эритроцитов;
- биохимический анализ крови: общий белок, глюкоза, мочевины, креатинин, билирубин общий и прямой, С-реактивный белок;
- гормональный профиль крови на 2–4-й день менструального цикла: тиреотропный гормон, лютеотропный гормон, фолликулостимулирующий гормон, пролактин, эстрадиол, тестостерон, кортизол, антимюллеров гормон, андростендион, дегидроэпиандростерона сульфат; глобулин, связывающий половые гормоны; онкомаркеры CA-125, CA-19-9.

Краткая форма болевого опросника Мак-Гилла (Short Form McGill Pain Questionnaire 2, SF-MPQ-2) состоит из 22 пунктов, исследующих 4 измерения: постоянная боль, периодическая боль, нейропатическая боль, аффективные дескрипторы. Пациентке необходимо оценить интенсивность каждой из характеристик боли, которую она ощущала в течение прошлой недели, по шкале от 0 до 10, где 0 означает отсутствие боли, а 10 – самую сильную боль, которую можно себе представить.

BDI является одним из наиболее широко используемых инструментов для оценки общего психического здоровья, включая депрессию и тревогу. STAI является информативным способом самооценки уровня тревожности в данный момент (реактивная тревожность как состояние) и личностной тревожности (как устойчивая характеристика человека). Сопоставление результатов по обеим подшкалам дает возможность оценить

индивидуальную значимость стрессовой ситуации для испытуемого. HADS содержит 14 пунктов, каждому из которых соответствует 4 варианта ответов, отражающих степень нарастания симптоматики. Суммарные баллы считаются по каждой подшкале отдельно.

Тест стрессового напряжения – составной опросник, включающий вегетативные симптомы субъективно переживаемого стресса. Вопросы включают оценку частоты проявления вегетативных симптомов стресса со стороны сердца (ощущение сердцебиения, замирания, остановки сердца), дыхания (чувство нехватки воздуха, учащенное дыхание), желудочно-кишечного тракта (запоры, поносы, вздутие живота, боли в животе), обмороков, приступообразных головных болей. Кроме того, в опроснике оценивается нервозность (степень беспокойства), отношение к жизни (ощущение неудовлетворенности) и проблемы с концентрацией внимания, а также наличие проблем в семье, школе и личных отношениях.

Краткий психологический опросник – составной опросник, оценивающий реактивность нервной системы (нервные вспышки), отношение к окружающему миру (доверие к людям, оценка собственных достижений другими людьми), а также частоту депрессивных и тревожных симптомов (приступы страха или паники, чувство тоски, печали, беспокойство, напряженность, тревога).

Опросник SF-36 состоит из 36 пунктов, которые сгруппированы в 8 шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Для оценки в исследовании были выбраны результаты по обобщающим шкалам «Физический компонент здоровья», «Психологический компонент здоровья» и «Усредненная оценка качества жизни».

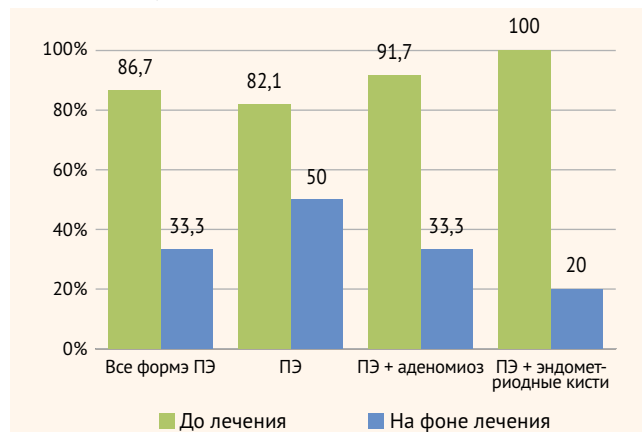
Описательная статистика и анализ результатов исследования были проведены с помощью программ IBM SPSS Statistics 28.0.1 и Statistica 10.0. Оценивали нормальность распределения признака с помощью критерия Шапиро – Уилка. При сравнении переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD), статистический анализ изменения количественных переменных в группе до и после лечения оценивали с помощью парного t-критерия Стьюдента для зависимых выборок. Связь считалась значимой для $p < 0,05$. Для анализа разницы частот в зависимой выборке до и после лечения использован критерий χ^2 МакНемара. Для оценки влияния категориальных факторов на зависимую переменную был проведен анализ методами простой логистической регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены пациентки с ПЭ ($n = 45$), которые в 26,7% (12/45) случаев имели сочетание с аденомиозом, в 11,1% (5/45) – с эндометриозными кистами. Были выделены подгруппы в зависимости от формы ПЭ: тазовой брюшины, ПЭ в сочетании с аденомиозом и ПЭ с эндометриозом яичника.

● **Рисунок 1.** Снижение частоты дисменореи среднетяжелой степени через 1 год на фоне консервативной терапии (Q-критерий Кохрена, $p < 0,001$)

● **Figure 1.** Reduction of the frequency of moderate dysmenorrhea after one year of conservative therapy (Cochran's Q test, $p < 0.001$)



ПЭ – перитонеальный эндометриоз.

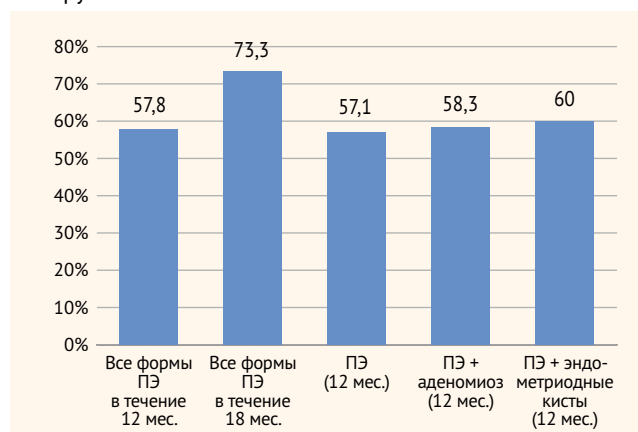
Основной среди пациенток была жалоба на среднетяжелую выраженность дисменореи (в 86,7% (39/45)). Большинство девушек описывали свои ощущения как резкие боли внизу живота, имеющие пульсирующий характер, достигающие значений очень интенсивной боли (выше 7–8 баллов по ВАШ). При этом изолированный прием НПВС и спазмолитических препаратов или не оказывал терапевтического эффекта совсем, или он был непродолжительный и недостаточный. У некоторых пациенток болевая симптоматика сопровождалась синкопальными состояниями, рвотой и диареей. Часть девушек также отмечали, что боли не заканчиваются, а только уменьшаются с прекращением менструального кровотечения и могут появиться в любой день менструального цикла.

Через 1 год на фоне терапии отмечено значимое снижение частоты среднетяжелой степени дисменореи во всех подгруппах ПЭ (динамика ВАШ на фоне лечения: $8,5 \pm 1,8$ против $1,6 \pm 2,0$; $p < 0,001$) (рис. 1). Кроме того, на фоне консервативной терапии в большинстве случаев удалось добиться прекращения менструальной функции у большинства пациенток с ПЭ, в том числе в подгруппе ПЭ в сочетании с аденомиозом – через 12 мес. При этом в большинстве случаев пациентки продолжили лечение по той же схеме консервативной терапии, и было показано, что через 18 мес. приема частота аменореи и результаты были на 15,7% выше, а значит, и эффективность терапии повысилась (рис. 2).

Нужно отметить, что при оценке побочных эффектов значимой разницы между подгруппами выявлено не было (рис. 3). Большинство пациенток не отметили какого-либо влияния на массу тела, в 4 случаях (8,9%) – ее снижение и в 1 случае (2,2%) – повышение. При этом на фоне терапии у пациенток значимо снизилась частота ассоциированной с эндометриозом боли вне менструации, ограничений повседневной активности и работоспособности, дизурии и гастроинтестинальных симптомов, что привело к значимому снижению в потребности

● **Рисунок 2.** Частота аменореи на фоне консервативной терапии

● **Figure 2.** Frequency of amenorrhea during conservative therapy



ПЭ – перитонеальный эндометриоз.

в приеме обезболивающих и спазмолитических препаратов через 1 год на фоне лечения по сравнению с состоянием до начала лечения.

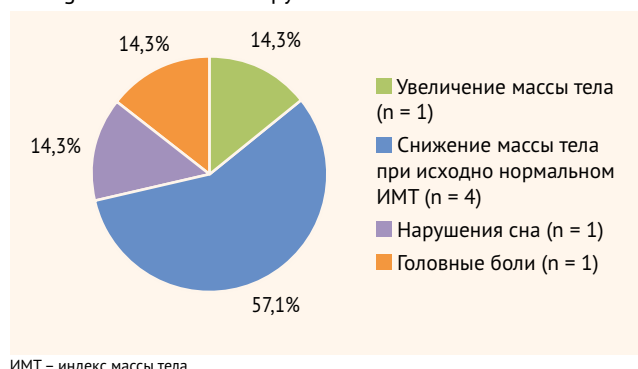
Кроме того, лечение было ассоциировано со значительным улучшением показателей качества жизни (по физическому, психическому и усредненному индексу), а также снижением выраженности тревожно-депрессивной симптоматики по шкалам BDI, HADS, а также STAI до нормативных значений через 1 год на фоне терапии (табл. 1).

При этом гормональный профиль сохранялся в пределах нормативных значений через 1 год на фоне консервативной терапии. Кроме того, сывороточные уровни CA-125 у пациенток с разными формами генитального эндометриоза до и на фоне лечения значимо снизились во всех подгруппах (все формы ПЭ), что может говорить об угнетении пролиферативной активности эндометрия, в клетках которого он экспрессируется (табл. 2).

С целью выявления предикторов развития аффективных расстройств и прогноза эффективности терапии у пациенток раннего репродуктивного возраста

● **Рисунок 3.** Частота и характеристика побочных эффектов на фоне консервативной терапии

● **Figure 3.** Frequency and characteristics of side effects during conservative therapy



ИМТ – индекс массы тела.

● **Таблица 1.** Частота и динамика симптомов, ассоциированных с эндометриозом, у пациенток на фоне терапии в течение 1 года, $M \pm SD$

● **Table 1.** Frequency and changes in symptoms associated with endometriosis in patients over a one-year period of conservative therapy, $M \pm SD$

Опросник	До лечения	На фоне лечения	p
Визуально-аналоговая шкала, баллы:			
• боль в каждую менструацию;	$8,5 \pm 1,8$ 95,6% (43/45)	$1,6 \pm 2,0$ 6,7% (3/45)	<0,001
• боль внизу живота вне менструации;	57,8% (26/45)	6,7% (3/45)	0,107
• нет боли;	0% (0/45)	60,0% (27/45)	<0,001
• необходимость в приеме НПВС во время менструации	75,6% (34/45)	13,3% (6/45)	<0,001
Ограничение повседневной активности	75,6% (34/45)	6,7% (3/45)	<0,001
Слабость, снижение работоспособности во время менструации	73,3% (33/45)	6,7% (3/45)	<0,001
Гастроинтестинальные симптомы (тошнота, диарея, боль при дефекации)	40,0% (18/45)	4,4% (2/45)	0,001
Дизурические симптомы	20,0% (9/45)	0	0,008
Краткая форма опросника Мак-Гилла:			
• постоянная боль;	$3,8 \pm 1,9$	$0,7 \pm 0,7$	<0,001
• периодическая боль;	$2,7 \pm 1,9$	$0,5 \pm 0,6$	
• нейропатическая боль;	$1,8 \pm 1,7$	$0,4 \pm 0,8$	
• аффективные дескрипторы	$5,5 \pm 2,7$	$0,7 \pm 0,9$	
Шкала депрессии Бека	$11,9 \pm 9,4$	$3,7 \pm 2,7$	<0,001
HADS тревога	$7,9 \pm 4,5$	$3,4 \pm 2,2$	<0,001
HADS депрессия	$5,3 \pm 3,7$	$2,2 \pm 1,5$	<0,001
Личностная тревожность (STAI-T)	$46,9 \pm 12,5$	$37,3 \pm 10,0$	<0,001
Реактивная тревожность (STAI-S)	$44,8 \pm 11,4$	$32,7 \pm 7,4$	<0,001
Опросник качества жизни SF-36:			
• физический компонент;	$55,2 \pm 21,3$	$80,1 \pm 12,3$	<0,001
• психологический компонент;	$51,5 \pm 23,6$	$73,1 \pm 10,2$	
• усредненная оценка	$54,1 \pm 19,8$	$76,8 \pm 9,7$	

Примечание. Динамика показателей по визуально-аналоговой шкале представлена в виде % (n/N), расчет произведен с помощью критерия χ^2 МакНемара для связанных выборок; $M \pm SD$ рассчитаны с помощью t-теста для связанных выборок. НПВС – нестероидное противовоспалительное средство; HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии; STAI – шкала тревоги Спилбергера.

с эндометриозом был проведен регрессионный анализ влияния объективных и субъективных факторов. Согласно его данным подтверждено, что повышенный уровень эстрадиола является значимым независимым предиктором высоких баллов по шкалам тревоги ($F = 5,62$, $p = 0,004$) и депрессии ($F = 9,86$, $p = 0,033$) HADS, а также STAI ($F = 3,16$, $p = 0,046$), аффективных дескрипторов боли ($F = 9,79$, $p = 0,004$) и постоянной боли по опроснику Мак-Гилла ($F = 12,49$, $p = 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Множество симптомов, связанных с эндометриозом, такие как тазовая боль, менструальная боль и кровяные выделения вне менструального цикла, являются серьезной проблемой для соматического и психического здоровья молодых женщин [2, 3, 16, 17]. При этом в большинстве случаев боль возникает с первой менструации и наблюдается не только во время нее, но и в другие дни менструального цикла. Учитывая задержку в постановке диагноза в среднем на 10 лет, что особенно характерно для молодой группы пациенток, данные симптомы приводят к гипералгезии, центральной сенсibilизации, развитию признаков тревожно-депрессивных симптомов и в целом способствуют прогрессированию заболевания,

образуя порочный круг [18]. Однако подобные исследования лимитированы у подростков, в то время как эндометриоз, манифестирующий в подростковом возрасте, зачастую имеет наиболее агрессивное течение.

Лечение эндометриоза у подростков имеет те же принципы, что и у пациенток репродуктивного периода. Препараты прогестерона рассматриваются в качестве первой линии патогенетической терапии в лечении эндометриоза с минимальными рисками и максимальным клиническим эффектом [10, 19–21]. Действие препаратов прогестерона обусловлено способностью вызывать децидуальную трансформацию, в том числе в эктопических очагах эндометрия, а также иммуномодулирующим и противовоспалительным эффектом [19, 20, 22]. Кроме перечисленного, прогестины оказывают подавляющее воздействие на местную продукцию эстрадиола в гетеротопиях. Диеногест оказывает ингибирующий эффект на экспрессию ароматазы и 17- β -гидроксистероиддегидрогеназы 1-го и 2-го типа, которые катализируют превращение эстрогена в эстрадиол и инактивацию эстрадиола. Наши результаты согласуются с данными об эффективном влиянии терапии диеногеста в отношении болевого синдрома, косвенно подтверждают антипролиферативное действие за счет снижения уровня CA-125, а также относительное снижение уровня эстрадиола на фоне

● **Таблица 2.** Динамика клинико-лабораторных показателей у пациенток на фоне терапии в течение 1 года

● **Table 2.** Changes in clinical and laboratory test results in patients over a one-year period of conservative therapy

Форма эндометриоза у пациенток	До лечения	На фоне лечения	p
Эстрадиол, Ме (Q_{25} ; Q_{75}), пг/мл			
Все формы	133,0 (86,1; 355,0)	85,2 (63,4; 132,9)	0,001
Тазовой брюшины	430,5 (164,0; 685,4)	82,9 (74,1; 105,7)	0,042
В сочетании с аденомиозом	313,0 (297,6; 677,0)	134,3 (115,7; 386,4)	0,040
С эндометриомой яичника	115,4 (78,6; 405,6)	72,9 (35,0; 132,9)	0,471
Лютеотропный гормон, М ± SD, МЕ/л			
Все формы	5,6 ± 2,7	5,6 ± 4,7	0,931
Тазовой брюшины	6,8 ± 3,1	6,4 ± 4,5	0,820
В сочетании с аденомиозом	4,9 ± 1,8	5,6 ± 5,1	0,853
С эндометриомой яичника	5,7 ± 2,3	5,2 ± 4,6	0,511
Фолликулостимулирующий гормон, М ± SD, МЕ/л			
Все формы	5,2 ± 1,9	5,4 ± 2,1	0,754
Тазовой брюшины	5,5 ± 2,1	5,7 ± 1,9	0,365
В сочетании с аденомиозом	5,1 ± 1,8	5,2 ± 2,3	0,850
С эндометриомой яичника	4,5 ± 2,1	4,4 ± 1,6	0,141
Пролактин, М ± SD, мМЕ/л			
Все формы	378,7 ± 300,9	299,9 ± 191,4	0,181
Тазовой брюшины	504,3 ± 273,7	574,5 ± 230,9	0,480
В сочетании с аденомиозом	297,4 ± 96,3	298,7 ± 76,2	0,293
С эндометриомой яичника	602,5 ± 543,5	294,5 ± 114,1	0,074
CA-125, Ме (Q_{25} ; Q_{75}), Ед/мл			
Все формы	24,0 (12,0; 32,5)	12,3 (8,5; 14,4)	<0,0001
Тазовой брюшины	30,5 (24,0; 35,5)	11,7 (7,8; 13,6)	0,001
В сочетании с аденомиозом	33,1 (28,3; 34,2)	12,5 (8,5; 26,0)	0,002
С эндометриомой яичника	27,2 (14,4; 31,3)	12,7 (7,8; 14,6)	0,043
С-реактивный белок, М ± SD, Ед/мл			
Все формы	1,17 ± 1,15	0,74 ± 0,67	0,069
Тазовой брюшины	1,21 ± 1,07	0,82 ± 0,61	0,078
В сочетании с аденомиозом	0,62 ± 1,33	0,84 ± 0,62	0,791
С эндометриомой яичника	1,46 ± 1,18	0,36 ± 1,10	0,068

Примечание. М ± SD рассчитаны с помощью t-теста для связанных выборок;
Ме (Q_{25} ; Q_{75}) – критерия χ^2 Фридмана для связанных выборок.

терапии. При этом эффективность в купировании болевого синдрома может быть опосредована сочетанным действием не только диеногеста, но и влияния НПВС и дротаверина при дисменорее и хронической тазовой боли (рис. 4).

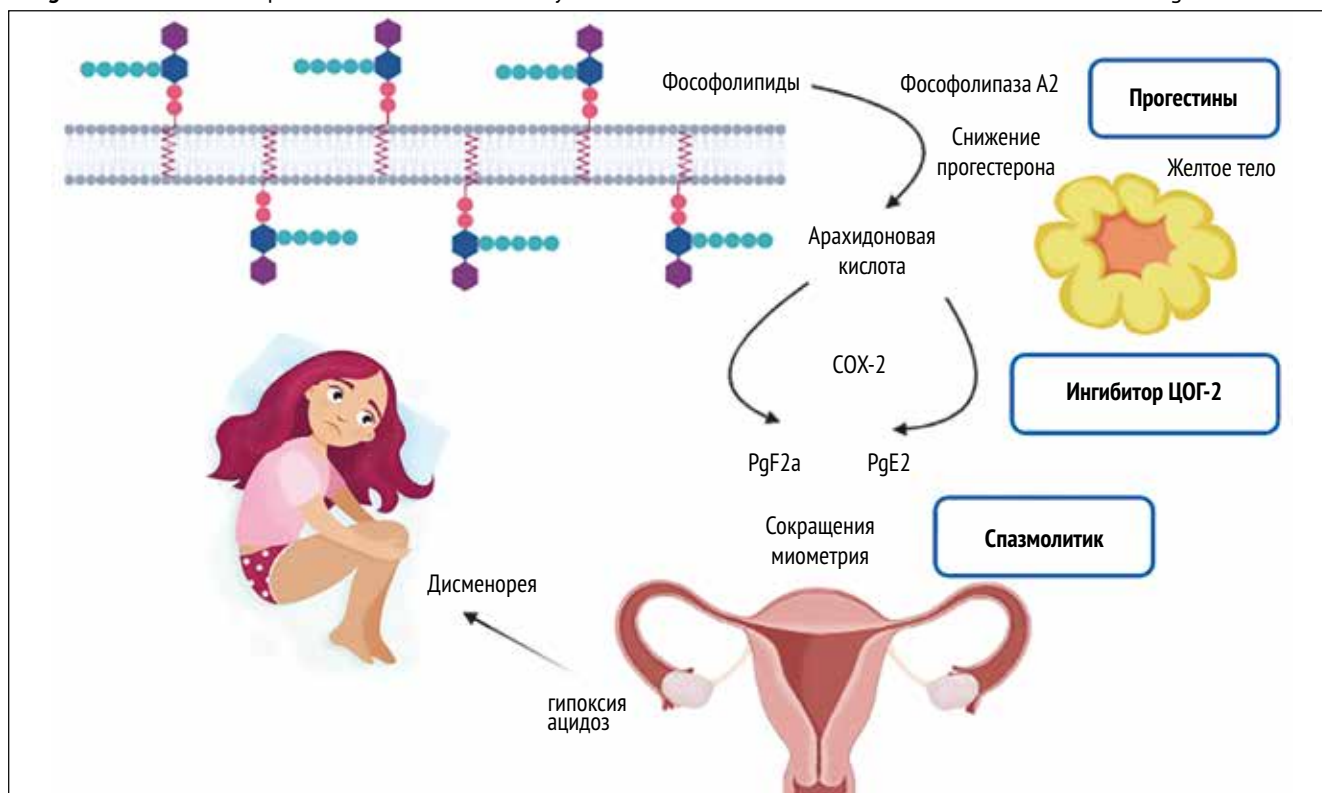
Известно, что формированию дисменореи, в том числе при физиологическом менструальном цикле, способствует дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов [23]. Основным фосфолипидом клеточной мембраны является арахидоновая кислота. Лизосомальный фермент фосфолипаза А2 способствует отщеплению арахидоновой кислоты от фосфолипидов клеточной мембраны. Снижение концентрации прогестерона при регрессе желтого тела приводит к высвобождению фермента фосфолипазы А2 из лизосом и гидролизу фосфолипидов клеточной мембраны. Под действием фермента циклооксигеназы 2-го типа из арахидоновой кислоты образуются простагландины: PgF2a вызывает маточную вазоконстрикцию и сокращение миометрия, а PgE2 способствует повышению сократительной активности, тонуса, частоты сокращений миометрия. Повышенная сократительная активность миометрия приводит к спазму, гипоксии и формированию боли.

Усилению боли способствует высвобождение свободного активного кальция, при попадании которого в межклеточное пространство происходит раздражение нервных окончаний, спазм, ишемия, нарушение гемодинамики и повышение внутриматочного давления. Повышение уровня свободного кальция может приводить к ишемии не только матки, но и других органов, что связано с функциональными проявлениями в виде головной боли, диареи, тошноты, тахикардии. Дротаверин является спазмолитиком, расслабляющим гладкомышечную мускулатуру за счет ингибирования активности фосфодиэстеразы 4-го типа [24]. Подавление действия этого фермента способствует накоплению циклического аденозинмонофосфата внутри клетки, что приводит к замедлению сокращений гладкой мускулатуры. Еще один механизм действия дротаверина опосредован блокированием кальциевых каналов L-типа, которые играют важную роль в опосредованных входом кальция мышечных сокращениях [25]. Дротаверин блокирует мембранные потенциал-зависимые кальциевые каналы миометрия L-типа, снижает пополнение запасов кальция в обедненном саркоплазматическом ретикулеуме и приводит к торможению сократительной активности матки (рис. 5).

Можно предположить, что снижение выраженности болевого синдрома на фоне терапии препаратами прогестерона, а также НПВС с дротаверином имело важное значение в снижении уровня аффективной симптоматики у пациенток ввиду снижения ожидания и переживания стресса из-за циклических и нециклических болей, ограничивающих повседневную активность. На фоне лечения у пациенток значительно снизились показатели по шкалам, оценивающим выраженность аффективных симптомов, включая BDI ($p = 0,000$), шкалы реактивной ($p = 0,000$) и личностной ($p = 0,000$) тревожности опросника STAI, а также шкалы тревоги ($p = 0,000$)

● **Рисунок 4.** Взаимосвязь формирования дисменореи на фоне повышения мышечных сокращений и точки приложения лекарственных препаратов

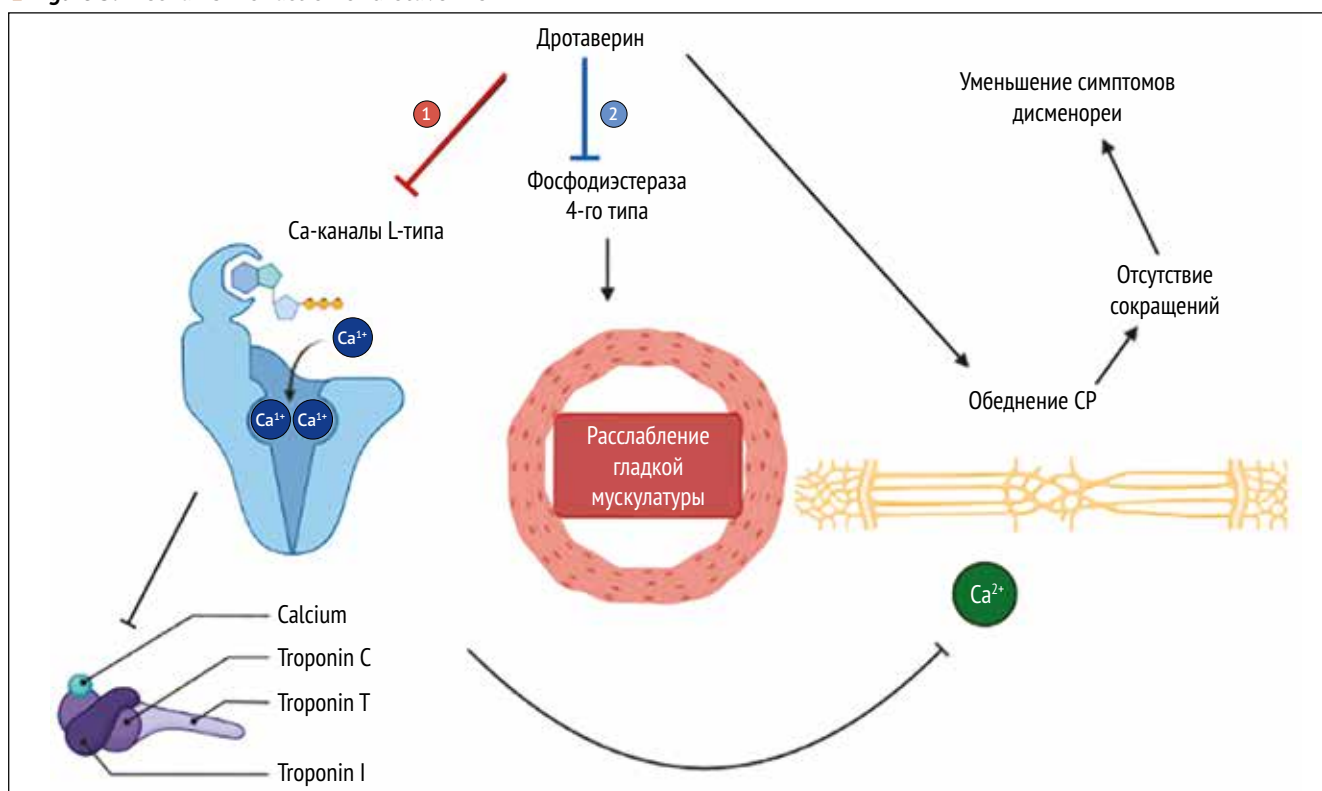
● **Figure 4.** The relationship between the formation of dysmenorrhea due to increased muscle contractions and the drug treatment site



PgF2a и PGE2 – простагландины, образующиеся при расщеплении арахидоновой кислоты ферментом циклооксигеназой 2-го типа (COX-2).

● **Рисунок 5.** Механизм действия дротаверина

● **Figure 5.** Mechanism of action of drotaverine



1) ингибирование фосфодиэстеразы 4-го типа с последующим накоплением циклического аденозинмонофосфата внутри клетки, что приводит к замедлению кальций-опосредованных сокращений миометрия; 2) блокирование кальциевых каналов L-типа, что препятствует пополнению запасов кальция саркоплазматическим ретикуломом и приводит к торможению сократительной активности матки.

и депрессии ($p = 0,000$) HADS. Если до начала гормонального лечения в большинстве случаев пациентки с эндометриозом находились в диапазоне баллов, соответствующих умеренному уровню реактивной тревожности и высокому уровню личностной тревожности, а также субдепрессии по шкале BDI, снижение баллов до нормативных значений свидетельствует об улучшении психоэмоционального статуса пациенток. Кроме того, в ходе исследования было установлено значимое повышение показателей качества жизни больных эндометриозом на фоне лечения (физический компонент, $p = 0,000$; психологический компонент, $p = 0,000$, усредненная оценка качества жизни, $p = 0,000$). Данное улучшение на фоне терапии может быть объяснено как уменьшением физических симптомов заболевания, так и снижением уровня тревожно-депрессивной симптоматики в наблюдаемой группе пациенток. Полученные данные позволяют предположить, что существует взаимосвязь между выраженностью заболевания в виде болевого синдрома и развитием тревожно-депрессивных симптомов у пациенток с эндометриозом уже в подростковом возрасте, что требует длительного и патогенетически обусловленного лечения с этапа манифестации заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне проводимой терапии удалось достичь значимого снижения выраженности дисменореи и хронической тазовой боли у пациенток с ПЭ в подростковом возрасте ($p < 0,001$). Аменорея как показатель эффективности антипролиферативного действия на фоне лечения наступила у 58% через 1 год ($p < 0,001$), среди получавших терапию 18 мес. – у 73,3% ($p < 0,001$). На фоне терапии отмечено снижение уровня эстрадиола ($p < 0,001$) и СА-125 ($p < 0,0001$) в пределах референсных значений. Также у девочек отмечено значимое снижение симптомов депрессивных и тревожных расстройств (BDI, шкала депрессии и тревоги HADS, реактивная и личностная тревожность STAI) и улучшение показателей качества жизни (физического, психологического компонентов и усредненной оценки качества жизни; $p < 0,005$), что позволяет рассматривать гормональную и симптоматическую терапию у пациенток с генитальным эндометриозом в длительном режиме с подросткового возраста.

Поступила / Received 24.07.2023

Поступила после рецензирования / Revised 18.08.2023

Принята в печать / Accepted 18.08.2023



Список литературы / References

- Schneider MP, Vitonis AF, Fadayomi AB, Charlton BM, Missmer SA, DiVasta AD. Quality of Life in Adolescent and Young Adult Women With Dyspareunia and Endometriosis. *J Adolesc Health*. 2020;67(4):557–561. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2020.02.024>.
- Mińko A, Turoń-Skrzypińska A, Rył A, Bargiel P, Hilicka Z, Michalczyk K et al. Endometriosis-A Multifaceted Problem of a Modern Woman. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(15):8177. <https://doi.org/10.3390/ijerph18158177>.
- Ball E, Khan KS. Recent advances in understanding and managing chronic pelvic pain in women with special consideration to endometriosis. *F1000Res*. 2020;9:83. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20750.1>.
- Quiñones M, Urrutia R, Torres-Reverón A, Vincent K, Flores I. Anxiety, coping skills and hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis in patients with endometriosis. *J Reprod Biol Health*. 2015;3:2. <https://doi.org/10.7243/2054-0841-3-2>.
- Friedl F, Riedl D, Fessler S, Wildt L, Walter M, Richter R et al. Impact of endometriosis on quality of life, anxiety, and depression: an Austrian perspective. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(6):1393–1399. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3789-8>.
- González-Echevarría AM, Rosario E, Acevedo S, Flores I. Impact of coping strategies on quality of life of adolescents and young women with endometriosis. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2019;40(2):138–145. <https://doi.org/10.1080/0167482X.2018.1450384>.
- Gallagher JS, DiVasta AD, Vitonis AF, Sarda V, Laufer MR, Missmer SA. The Impact of Endometriosis on Quality of Life in Adolescents. *J Adolesc Health*. 2018;63(6):766–772. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2018.06.027>.
- DiVasta AD, Vitonis AF, Laufer MR, Missmer SA. Spectrum of symptoms in women diagnosed with endometriosis during adolescence vs adulthood. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(3):324.e1–324.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jog.2017.12.007>.
- Hirsch M, Dhillon-Smith R, Cutner AS, Yap M, Creighton SM. The Prevalence of Endometriosis in Adolescents with Pelvic Pain: A Systematic Review. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2020;33(6):623–630. <https://doi.org/10.1016/j.jpjag.2020.07.011>.
- Sieberg CB, Lunde CE, Borsook D. Endometriosis and pain in the adolescent: striking early to limit suffering: A narrative review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;108:866–876. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.12.004>.
- Simpson CN, Lomiguen CM, Chin J. Combating Diagnostic Delay of Endometriosis in Adolescents via Educational Awareness: A Systematic Review. *Cureus*. 2021;13(5):e15143. <https://doi.org/10.7759/cureus.15143>.
- Eisenberg VH, Decter DH, Chodick G, Shalev V, Weil C. Burden of Endometriosis: Infertility, Comorbidities, and Healthcare Resource Utilization. *J Clin Med*. 2022;11(4):1133. <https://doi.org/10.3390/jcm11041133>.
- Ross V, Determan C, Hallisey A. Myofascial Pelvic Pain: An Overlooked and Treatable Cause of Chronic Pelvic Pain. *J Midwifery Womens Health*. 2021;66(2):148–160. <https://doi.org/10.1111/jmwh.13224>.
- Pastore EA, Katzman WB. Recognizing myofascial pelvic pain in the female patient with chronic pelvic pain. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2012;41(5):680–691. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2012.01404.x>.
- Stratton P, Winkel CA, Sinaii N, Merino MJ, Zimmer C, Nieman LK. Location, color, size, depth, and volume may predict endometriosis in lesions resected at surgery. *Fertil Steril*. 2002;78(4):743–749. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)03337-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)03337-x).
- Aredo JV, Heyrana KJ, Karp BI, Shah JP, Stratton P. Relating Chronic Pelvic Pain and Endometriosis to Signs of Sensitization and Myofascial Pain and Dysfunction. *Semin Reprod Med*. 2017;35(1):88–97. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597123>.
- Missmer SA, Tu FF, Agarwal SK, Chapron C, Soliman AM, Chiuev S et al. Impact of Endometriosis on Life-Course Potential: A Narrative Review. *Int J Gen Med*. 2021;14:9–25. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S261139>.
- Aerts L, Grangier L, Streuli I, Dällenbach P, Marci R, Wenger JM, Pluchino N. Psychosocial impact of endometriosis: From co-morbidity to intervention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;50:2–10. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.008>.
- Koninckx PR, Fernandes R, Ussia A, Schindler L, Wattiez A, Al-Suwaidi S et al. Pathogenesis Based Diagnosis and Treatment of Endometriosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:745548. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.745548>.
- Shim JY, Laufer MR. Adolescent Endometriosis: An Update. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2020;33(2):112–119. <https://doi.org/10.1016/j.jpjag.2019.11.011>.
- Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022;2:hoac009. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>.
- Patel BG, Lenk EE, Lebovic DI, Shu Y, Yu J, Taylor RN. Pathogenesis of endometriosis: Interaction between Endocrine and inflammatory pathways. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;50:50–60. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.006>.
- Guimarães I, Póvoa AM. Primary Dysmenorrhea: Assessment and Treatment. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2020;42(8):501–507. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712131>.
- Pareek A, Chandurkar NB, Patil RT, Agrawal SN, Uday RB, Tambe SG. Efficacy and safety of aceclofenac and drotaverine fixed-dose combination in the treatment of primary dysmenorrhea: a double-blind, double-dummy, randomized comparative study with aceclofenac. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;152(1):86–90. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.05.007>.
- Patai Z, Guttman A, Mikus EG. Potential L-Type Voltage-Operated Calcium Channel Blocking Effect of Drotaverine on Functional Models. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;359(3):442–451. <https://doi.org/10.1124/jpet.116.237271>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.П. Хашченко, А.С. Сивиринова, Е.У. Уварова

Поиск и анализ литературных источников – Е.П. Хашченко, А.С. Сивиринова

Постановка задач и дизайн исследования – Е.П. Хашченко, А.С. Сивиринова

Написание и редактирование текста – Е.П. Хашченко, А.С. Сивиринова, М.Н. Алексеева

Иллюстративный материал, библиографические данные – Е.П. Хашченко, И.А. Сальникова, М.Н. Алексеева, С.О. Кюрдзиди

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena P. Khashchenko, Anastasia S. Sivirina, Elena U. Uvarova

Search and analysis of literary – Elena P. Khashchenko, Anastasia S. Sivirina

Statement of objectives and research design – Elena P. Khashchenko, Anastasia S. Sivirina

Text writing and editing – Elena P. Khashchenko, Anastasia S. Sivirina, Maria N. Alekseeva

Illustrative material, bibliographic data – Elena P. Khashchenko, Irina A. Salnikova, Maria N. Alekseeva, Stanislav O. Kyurdzidi

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация об авторах:

Хашченко Елена Петровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста), Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-3195-307X>; khashchenko_elena@mail.ru

Алексеева Мария Николаевна, студент факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119234, Россия, Москва, ул. Колмогорова, д. 1

Уварова Елена Витальевна, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий 2-м гинекологическим отделением (гинекологии детского и юношеского возраста), Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-3105-5640>; elena-uvarova@yandex.ru

Сивиринова Анастасия Сергеевна, аспирант факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119234, Россия, Москва, ул. Колмогорова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-1334-2638>; sivirinovaa@gmail.com

Сальникова Ирина Александровна, научный сотрудник 2-го гинекологического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-6997-643X>; i_chumakova@mail.ru

Кюрдзиди Станислав Олегович, аспирант кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-6316-1325>; dr.kyurdzidis@gmail.com

Information about the authors:

Elena P. Khashchenko, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the 2nd Gynecology of Children and Adolescents Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3195-307X>; khashchenko_elena@mail.ru

Maria N. Alekseeva, Student of the Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; 1, Kolmogorov St., Moscow, 119234, Russia

Elena V. Uvarova, Dr. Sci. (Med.), Corr. Member RAS, Head of the 2nd Gynecology of Children and Adolescents Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3105-5640>; elena-uvarova@yandex.ru

Anastasia S. Sivirina, Postgraduate Student of the Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; 1, Kolmogorov St., Moscow, 119234, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1334-2638>; sivirinovaa@gmail.com

Irina A. Salnikova, Researcher of the 2nd Gynecology of Children and Adolescents Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6997-643X>; i_salnikova@oparina4.ru

Stanislav O. Kyurdzidi, Postgraduate Student at the Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6316-1325>; dr.kyurdzidis@gmail.com