

Соломатова Е.С.¹, Шнайдер Н.А.^{1,2}, Молгачев А.А.³, Дмитренко Д.В.¹, Строчкая И.Г.¹

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр неврологии и психиатрии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем им. С.М. Березина, Красноярск, Россия

¹660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

²192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; ³660037, Красноярск, Коломенская ул., 26, корп. 3

Магнитно-резонансная спектроскопия головного мозга в диагностике височной эпилепсии

Височная доля — самая эпилептогенная область мозга. У 90% пациентов с височной иктальной эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме существует вариабельный по длительности анамнез приступов. Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) может быть полезна в идентификации эпилептогенного фокуса у пациентов с эпилепсией без очевидной структурной патологии при нейровизуализации.

Цель исследования — систематизировать результаты ранее проведенных исследований по данному вопросу.

Материалы и методы. Проведен электронный поиск в двух англоязычных (Medline, PubMed) и одной русскоязычной (eLIBRARY.RU) базах данных. Поисковые запросы нашли 18 019 цитат, с помощью которых было отобрано 12 полнотекстовых статей.

Результаты и обсуждение. Основными критериями в диагностике височной эпилепсии с помощью МРС явилось снижение уровня N-ацетиласпартата (NAA), отношение NAA к креатину + холину (NAA/(Cr+Cho)) в той области головного мозга, где произошли гибель или повреждение нейронов, а также изменение уровня миоинозитола (MI), повышение уровня которого свидетельствует о наличии эпилептогенного очага, а понижение — о распространении патологической активности на соседние ткани.

Заключение. Этот обзор будет способствовать более качественной диагностике височной эпилепсии, а также прижизненному неинвазивному выявлению метаболических изменений в головном мозге задолго до развития структурной патологии.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография; магнитно-резонансная спектроскопия; нейровизуализация; височная эпилепсия; мезиальный темпоральный склероз.

Контакты: Наталья Алексеевна Шнайдер; naschnaider@yandex.ru

Для ссылки: Соломатова ЕС, Шнайдер НА, Молгачев АА и др. Магнитно-резонансная спектроскопия головного мозга в диагностике височной эпилепсии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;(спецвыпуск 1):51-55.

Magnetic resonance spectroscopy of the brain in the diagnosis of temporal lobe epilepsy

Solomatova E.S.¹, Shnaider N.A.^{1,2}, Molgachev A.A.³, Dmitrenko D.V.¹, Strotskaya I.G.¹

¹Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk, Russia; ²V.M. Bekhterev National Medical Research Center, of Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ³Diagnostic and Treatment Center, S.M. Berezin International Institute of Biological Systems, Krasnoyarsk, Russia

¹1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022; ²3, Bekhterev St., Saint Petersburg 192019; ³26, Kolomenskaya St., Build. 3, Krasnoyarsk 660037

The temporal lobe is the most epileptogenic region of the brain. 90% of patients with temporal ictal epileptomorphic EEG activity have a variable long history of seizures. Magnetic resonance spectroscopy (MRS) may be useful in identifying an epileptogenic focus in patients with epilepsy without apparent structural pathology at neuroimaging.

Objective: to systematize the results of early studies on this issue.

Materials and methods. An electronic search was carried out in two English-language (Medline, PubMed) and one Russian-language (eLIBRARY.RU) databases. The search queries found 18,019 citations, by which 12 full-text articles were selected.

Results and discussion. The main criteria for the diagnosis of temporal lobe epilepsy by MRS is to lower the level of N-acetylaspartate (NAA), the ratio of NAA to creatinine + choline (NAA/(Cr + Cho)) in the brain region where there is neuronal death or damage, as well as a change in the level of myo-inositol, the elevated level of which indicates the presence of an epileptogenic focus, while the decreased one shows the spread of pathological activity to the adjacent tissues.

Conclusion. This review will contribute to a better diagnosis of temporal lobe epilepsy, as well as to the intravital noninvasive detection of metabolic changes in the brain long before the development of structural pathology.

Keywords: magnetic resonance imaging; magnetic resonance spectroscopy; neuroimaging; temporal lobe epilepsy; mesial temporal sclerosis.

Contact: Natalia Alekseevna Shnaider; naschnaider@yandex.ru

For reference: Solomatova ES, Shnaider NA, Molgachev AA, et al. Magnetic resonance spectroscopy of the brain in the diagnosis of temporal lobe epilepsy. Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018; (Special Issue 1):51-55. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1S-51-55

Височная эпилепсия является одной из наиболее распространенных форм симптоматической эпилепсии и составляет до 60% всех случаев фокальных эпилепсий [1]. Согласно клинко-электроэнцефалографической классификации приступов Международной противосудимической лиги (Нью-Дели, США, 1989 г.) выделяют две формы височной эпилепсии: медиобазальную и латеральную. Мезиальный височный склероз — мультифакторное классическое эпилептогенное поражение структур головного мозга, лежащее в основе медиобазальной височной эпилепсии, проявляющейся потенциально резистентными эпилептическими приступами [1, 2].

В настоящее время магнитно-резонансная томография (МРТ) — полезный инструмент в диагностике заболеваний головного мозга, широко применяемый в качестве начального шага диагностики, поскольку возможна визуализация мягких тканей, цереброспинальной жидкости и кровеносных сосудов [3]. Тем не менее в некоторых случаях точная характеристика поражений мозга при эпилепсии остается проблематичной. Например, нельзя выявить функциональные или метаболические расстройства мозговой ткани. Одним из методов более детального исследования является магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), которую рассматривают как мост между метаболизмом, анатомическими и физиологическими исследованиями головного мозга. Так, при использовании МРТ для диагностики внутричерепных объемных образований были правильно определены 55% случаев, однако МРС значительно подняла пропорцию правильно диагностированных случаев — до 71% [4].

С помощью МРС возможно определить метаболические нарушения задолго до развития структурных изменений. Во многих исследованиях показано, что у пациентов на МРС видна патология даже при нормальных результатах МРТ. Таким образом, метаболические изменения могут предшествовать развитию структурных, но связь между серьезностью расстройства обмена веществ и структурным поражением не прямая [5].

Цель исследования — проведение критического обзора литературы на основе поиска доступных русскоязычных и англоязычных исследований по изучению роли МРС в диагностике височной эпилепсии.

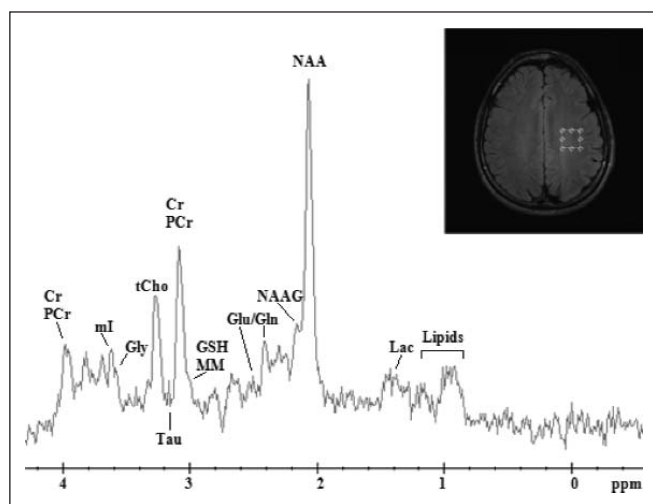


Рис. 1. МР-спектрограмма нормальной мозговой ткани 19-летнего добровольца [4]

Материалы и методы

1. Стратегия поиска. Электронный поиск был осуществлен в двух англоязычных (Medline, PubMed) и одной русскоязычной (eLIBRARY.RU) базах данных. Поиск проводился с использованием ключевых слов (как в заголовках, так и в тексте статей): магнитно-резонансная томография (МРТ), магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), нейровизуализация, височная эпилепсия, мезиальный темпоральный склероз, magnetic resonance imaging, magnetic resonance spectroscopy, neuroimaging, temporal epilepsy, mesial temporal sclerosis.

2. Критерии включения/исключения. Статьи соответствовали критериям включения, если были опубликованы в рецензируемом научном журнале и написаны на русском или английском языке; участниками исследования были пациенты с височной эпилепсией. Статьи соответствовали критериям исключения, если они были написаны на других иностранных языках, были опубликованы в материалах (тезисах) научно-практических конференций.

3. Поиск в вышеуказанных англоязычных и русскоязычных базах выявил 18 019 цитат, из которых было отобрано 12 полнотекстовых статей.

Результаты и обсуждение

МР-спектрограмма представляет собой график (рис. 1) из пиков, соответствующих отдельным метаболитам (см. таблицу). Условиями для обнаружения метаболитов в ^1H -спектре являются: наличие в их составе протонов водорода; концентрация метаболита должна превышать определенный минимальный уровень ($\geq 0,5$ ммоль/л); метаболиты должны резонировать на разной частоте (так называемое явление химического сдвига); эффективное подавление сигнала от воды. Конкретное положение сигнала от метаболита на горизонтальной оси является постоянной величиной, присущей данному метаболиту. Оно определяется его химическим сдвигом и характеризуется значением «частей на миллион» (англ. parts per million — ppm.). Здесь подразумевается, что протоны водорода находятся в специфическом окружении в составе метаболита, приводящем к изменению локального магнитного поля и, следовательно, частоты, на которой эти протоны резонируют во внешнем магнитном поле. В этом, собственно, и заключается явление химического сдвига. Изменение локального магнитного поля очень невелико (составляет миллионные части) [6].

При височной эпилепсии МРС показывает снижение уровня NAA и увеличение — Cho (рис. 2). Место локализации максимального снижения пика NAA часто совпадает с местом локализации патологии на электроэнцефалограмме. МТС характеризуется потерей нейронов, атрофией и глиозом. NAA локализован в нейронах, поэтому потеря сигналов NAA связана с потерей нейронов или их повреждением, в то время как причина увеличения сигналов Cho и Cr остается в настоящее время неясной [5].

R.M. Wellard и соавт. [9] оценили изменения содержания MI, происходящие после эпилептических приступов. Сначала оценивали изменения в доле, в которой генерировался приступ (височная доля), потом — в той, на которую он распространялся (лобная доля), и в области, где предполагалось, что изменения могут отражать патологическую импульсацию на здоровые ткани мозга. Участниками исследования были: 8 пациентов с височной эпилепсией, имеющих МТС; 26 пациентов, имеющих височную эпилепсию с поздним началом, без МТС; конт-

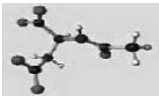
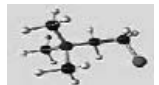
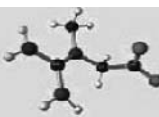
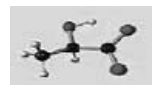
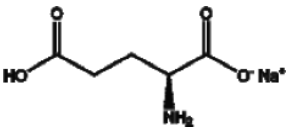
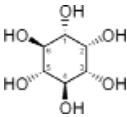
рольная группа из 16 человек, не имеющих неврологических заболеваний. Авторами показано, что у всех пациентов с височной эпилепсией была существенно снижена концентрация NAA и (Glu+Glx), особенно у больных с МТС, а концентрация MI, наоборот, была выше, чем в контрольной группе. Концентрации MI и NAA в лобной доле были снижены у пациентов с МТС, а концентрация комплекса (Glu+Glx) у этих же пациентов, наоборот, повышена. Авторы сделали заключение, что повышенная концентрация MI у пациентов с МТС свидетельствует об астроцитозе, а снижение этого метаболита у всех пациентов с височной эпилепсией, независимо от этиологии, отражает осмотические изменения (в связи с вторичными последствиями после эпилептических приступов). С помощью оценки изменения концентрации MI можно определить локализацию эпилептического фокуса (повышение уровня MI) и области, на которые распространяется эпилептиформная активность (снижение содержания MI) [9].

Исследование В. Maton и соавт. [10] показало взаимосвязь между результатами электроэнцефалографии (ЭЭГ) в иктальный и интериктальный период и МРС, проведенных пациентам с височной эпилепсией. Авторы показали, что корреляция или ее отсутствие между этими методами исследования поможет улучшить понимание этиопатогенеза метаболических нарушений, выявленных при МРС. В целом это исследование показывает, что МРС очень чувствительна и может обнаружить латерализацию аномалии гиппокампа у 75% пациентов с нормальной интериктальной ЭЭГ. Отмечено, что МРС показала двусторонние аномалии спектров основных метаболитов, которые регистрировались в 3 раза чаще, чем патологические изменения на ЭЭГ. Однако до конца не ясно, является ли идентификация латерализованных аномалий гиппокампа на МРС (у пациентов, у которых на иктальной и интериктальной ЭЭГ нет латерализации), полезной для предоперационной оценки [10, 11].

В ограниченном числе предыдущих исследований не найдено различий в отклонениях при височной эпилепсии с МТС (TLE-MTS) и без него (TLE-no), поэтому в работе S.G. Mueller и соавт. [12] сделана попытка решить эту проблему с помощью МРС. Было проведено исследование, в котором приняли участие 25 пациентов с височной эпилепсией с односто-

ронными приступами, резистентными к терапии, которые являлись кандидатами на оперативное лечение. Авторы исполь-

Краткие сведения об основных метаболитах МРС ([7, 8], адаптировано Е.С. Соломатовой и соавт., 2017)

Метаболит	Химический сдвиг	Комментарий
 N-ацетиласпартат (NAA)	2,02	Является производным аминокислот, синтезируемых в нейронах и далее транспортируемых по аксонам. Достоверный маркер жизнеспособности нейронов, аксонов и дендритов
 Холин (Cho)	3,22	Входит в состав клеточных мембран и холинергических синаптических окончаний нейронов и является частью липидного обмена
 Креатин (Cr)	3,02; 3,94	Основной маркер энергетических процессов в астроцитах и нейронах, образуется при преобразовании высокоэнергетического соединения АТФ в АДФ. В ткани головного мозга интенсивность сигнала во многих случаях остается постоянной, даже при патологических изменениях
 Лактат (Lac)	1,33	В нормальной мозговой ткани не определяется. Содержится в ликворе (0,9 ммоль/л). Индикатор анаэробного гликолиза
 Глутаматно-глутаминовый комплекс (Glx)	2,1–2,5	Маркер астроцитов и нейротоксин соответственно. Глутамин (2-аминопентанамид-5-овая кислота) — «король аминокислот», одна из 20 стандартных аминокислот, входящих в состав белка. Возбуждающий нейромедиатор
 Миоинозитол (MI)	3,56	Продукт деградации миелина. Концентрация повышается при рассеянном склерозе и снижается при опухолях. Повышается в центре эпилептогенного очага и снижается в тканях, находящихся рядом с ним

Примечание. АТФ — аденозинтрифосфат, АДФ — аденозиндифосфат, МТС — мезиальный темпоральный склероз.

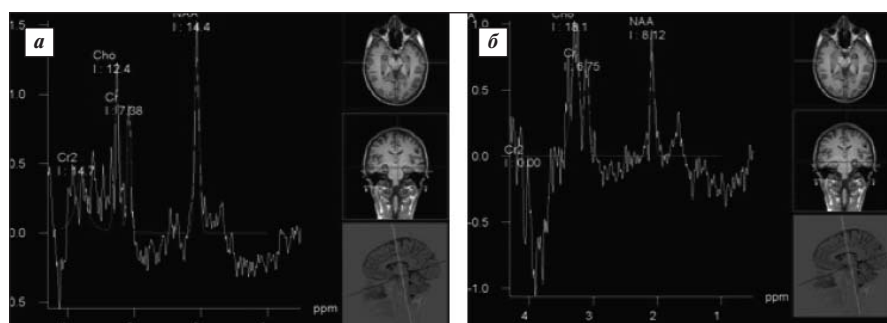


Рис. 2. Протонная многоvoxельная спектроскопия зоны гиппокампов пациентки С., 17 лет, с рефрактерной височной эпилепсией. Отчетливо видно снижение уровня NAA в области левого гиппокампа, что подтверждает его органическое поражение. Пациентка — кандидат на хирургическое лечение эпилепсии [5]. а — правый гиппокамп, норма; б — левый гиппокамп, снижение уровня NAA

зовали в своей работе два подхода. *Групповой анализ*: сравнивали каждую подгруппу с височной эпилепсией с контрольной группой и подгруппы между собой, чтобы выявить области, где снижен уровень NAA/(Cr+Cho) (рис. 3). *Одиночный анализ*: каждого пациента с височной эпилепсией сравнивали с контрольной группой и с представителем, у которого снижение NAA/(Cr+Cho) было выражено больше всего (рис. 4). Авторы продемонстрировали снижение NAA/(Cr+Cho) за пределами гиппокампа при височной эпилепсии с МТС и без него [12].

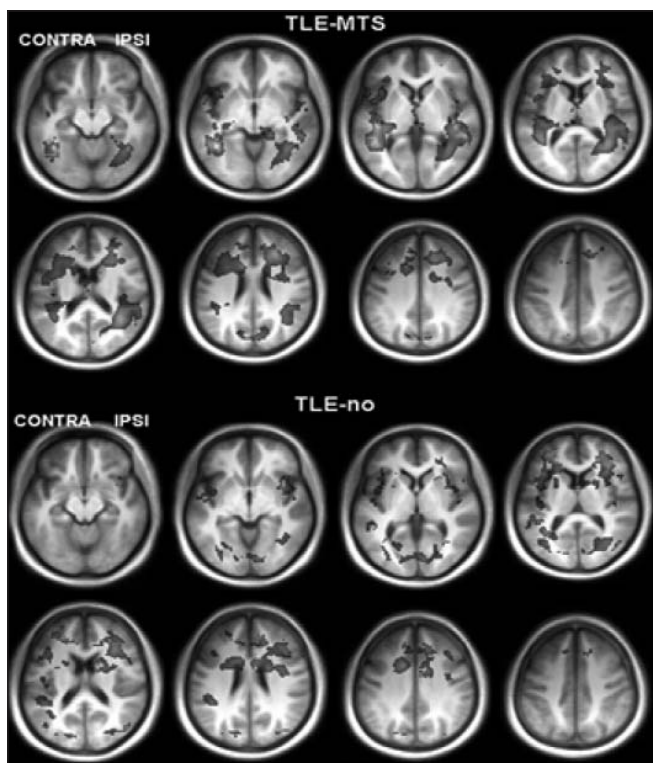


Рис. 3. Результаты группового анализа. Зоны со значительным снижением NAA/(Cr+Cho) у пациентов с МТС в сравнении с контрольной группой (вверху) и у пациентов без МТС в сравнении с контрольной группой (внизу) [12]

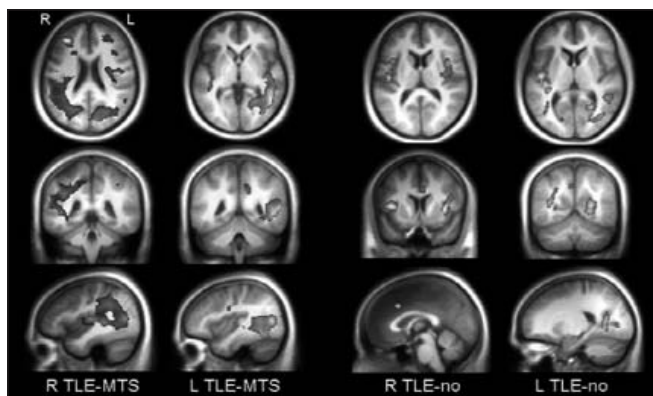


Рис. 4. Результаты одиночного анализа. У пациентов с МТС имеются большие кластеры в височной доле на стороне поражения, которые распространяются на соседние области. В лобных долях кластеры менее выражены. У пациентов без МТС кластеры распространены более диффузно и менее выражены [12]

Снижение пика NAA/(Cr+Cho) было выявлено у пациентов как с МТС, так и без него, в ипси- и контралатеральных областях, в височной доле, а также за ее пределами. Степень снижения пика NAA/(Cr+Cho) варьирует даже между субъектами одной подгруппы. Высокая степень индивидуальной изменчивости метаболических нарушений не позволяет выявить четкую картину снижения NAA/(Cr+Cho). Но, несмотря на это, визуально можно отметить, что у пациентов с МТС снижение NAA/(Cr+Cho) преимущественно имеет

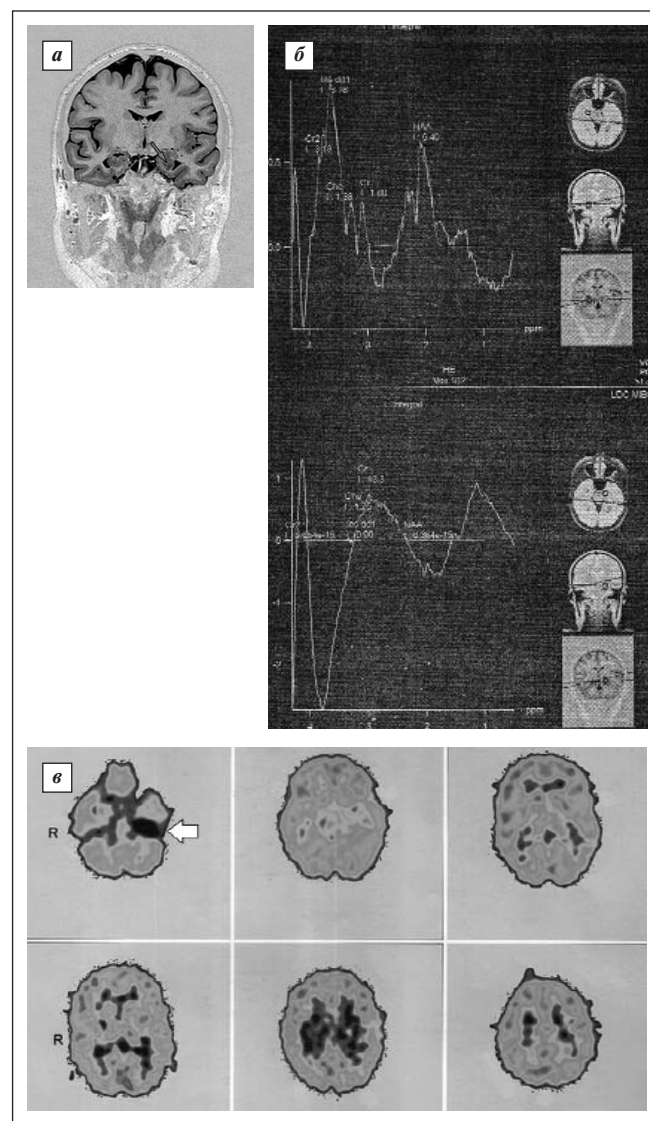


Рис. 5. Нейровизуализация головного мозга пациентки М., 25 лет, с фармакорезистентной медиобазальной височной эпилепсией на фоне МТС (претендент на операционное лечение). а — МРТ: МТС слева указан стрелкой; визуализируется уменьшение в объеме левого гиппокампа, структура его неоднородная, архитектура сглажена; б — МРС: отмечено значительное снижение пика NAA в левом гиппокампе, преимущественно в передних его отделах, значительное снижение уровней нейромедиаторов глутамат-глутаминового комплекса и повышение уровня лактата в левом гиппокампе; в — ПЭТ: стрелкой указан очаг гипометаболизма глюкозы в медиобазальных отделах височной доли левого полушария [16]

лобно-височную локализацию с четкими очертаниями, а у пациентов без МТС снижение NAA/(Cr+Cho) выражено более размыто и распределено однородно. Внеочаговое снижение NAA/(Cr+Cho) не дает дополнительной информации для фокуса латерализации у пациентов с МТС и без него [12].

Использование одного вида диагностики (например, только МРТ) в предоперационной подготовке недостаточно. Необходимо использовать несколько видов нейровизуализации (ЭЭГ, МРС, позитронно-эмиссионную томографию — ПЭТ) для более детального определения эпилептогенного очага и прогноза исхода оперативного вмешательства [13]. J. Zhang и соавт. [14] в своем исследовании доказали, что МРС имеет значение в прогнозе исхода оперативного вмешательства. Так, у пациентов с односторонними ипсилатеральными метаболическими нарушениями исход операции был благоприятнее, чем у пациентов с односторонними контралатеральными (рис. 5) и двусторонними метаболическими нарушениями. Это связано с тем, что одно полушарие при

двусторонней височной эпилепсии часто вызывает большинство приступов, а полушарие с наибольшими метаболическими изменениями не всегда с ним совпадает [14–16].

Заключение

Проведенный обзор литературы свидетельствует о том, что вопрос о роли МРС в диагностике височной эпилепсии изучен недостаточно полно. Описанные выше исследования говорят о более высокой чувствительности МРС (в некоторых случаях) в сравнении с другими методами исследования (МРТ, ЭЭГ), но это не означает, что МРС пришла на смену этим классическим видам диагностики височной эпилепсии. Наоборот, все методы являются взаимодополняющими и помогают точно поставить диагноз: выявить локализацию эпилептогенного очага, рационально подобрать терапию, а также лучше оценивать динамику состояния пациента и эффективность лечения. Однако в целом МРС следует более широко применять в клинической практике врача невролога-эпилептолога.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карлов ВА. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. Москва: Медицина; 2010. 720 с. [Karlov VA. *Epilepsiya u detey i vzroslykh zhenshchin i muzhchin* [Epilepsy in children and adult women and men]. Moscow: Medicine; 2010. 720 p. (In Russ.)].
2. Дмитренко ДВ, Строганова МА, Шнайдер НА и др. Гистологическая классификация мезиального темпорального склероза. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(2):74–9 [Dmitrenko DV, Stroganova MA, Shnayder NA, et al. Histological classification of mesial temporal sclerosis. *Nevrologiya, Neiropsikhiatriya, Psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(2):74–9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-74-79
3. Шнайдер НА, Дмитренко ДВ, Батухтин ЕН, Молгачев АА. Современные методы нейровизуализации в диагностике эпилепсии. Красноярск; 2007. 102 с. [Shnayder NA, Dmitrenko DV, Batuhin EN, Molgachev AA. *Sovremennyye metody neyrovizualizatsii v diagnostike epilepsii* [Modern methods of neuroimaging in the diagnosis of epilepsy]. Krasnoyarsk; 2007. 102 p. (In Russ.)].
4. Koussi E, Tsougos I, Eftychia K. Novel frontiers of advanced neuroimaging. In: Proton magnetic resonance spectroscopy of the central nervous system. 2013 CC BY 3.0 license. doi: 10.5772/53892
5. Aun AA, Mostafa AA, Fotouh AM, et al. Role of magnetic resonance spectroscopy (MRS) in nonlesional temporal lobe epilepsy. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2016;47(1):217–31. doi: 10.1016/j.ejrm.2015.09.008
6. Хоружик СА. Магнитно-резонансная спектроскопия при опухолях головного мозга (обзор литературы). Онкологический журнал. 2007;(3):51–62 [Horuzhik SA. Magnetic resonance spectroscopy for tumors of the brain (review). *Onkologicheskiy Zhurnal* = *Oncological Journal*. 2007;(3):51–62 (In Russ.)].
7. Окользин АВ. Магнитно-резонансная спектроскопия по водороду в характеристике опухолей головного мозга. Онкология. 2007;(8):132–51 [Okolzin AV. Magnetic resonance spectroscopy on hydrogen in the characteristics of brain tumors. *Onkologiya* = *Oncology*. 2007;(8):132–51 (In Russ.)].
8. Богданов АВ. Магнитно-резонансная спектроскопия (обзор литературы). Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета. 2016;16(3):151–6 [Bogdanov AV. Magnetic resonance spectroscopy (literature review). *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo Slavyanskogo Universiteta* = *Bulletin of the Kyrgyz-Russian Slavic University*. 2016;16(3):151–6 (In Russ.)].
9. Wellard RM, Briellmann RS, Prichard JW, et al. Myoinositol Abnormalities in Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia*. 2003;44(6):815–21. doi: 10.1046/j.1528-1157.2003.44102.x
10. Maton B, Gilliam F, Sawrie S, et al. Correlation of scalp EEG and 1H-MRS metabolite abnormalities in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42(3):417–22. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.25999.x
11. Hammen T, Schwarz M, Doelken M, et al. 1H-MR spectroscopy indicates severity markers in temporal lobe epilepsy: correlations between metabolic alterations, seizures, and epileptic discharges in EEG. *Epilepsia*. 2007;48(2):263–9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00856.x
12. Mueller SG, Ebel A, Barakos J, et al. Widespread extrahippocampal NAA/(Cr+Cho) abnormalities in TLE with and without mesial temporal sclerosis. *J Neurol*. 2011;258(4):603–12. doi: 10.1007/s00415-010-5799-6
13. Крылов ВВ, Гехт АБ, Трифонов ИС и др. Клинические рекомендации по предоперационному обследованию и хирургическому лечению пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии. Москва; 2015 [Krylov VV, Gekht AB, Trifonov IS, et al. *Klinicheskie rekomendatsii po predoperatsionnomu obsledovaniyu i khirurgicheskomu lecheniyu patsientov s farmakorezistentnymi formami epilepsii* [Clinical recommendations for preoperative examination and surgical treatment of patients with pharmaco-resistant forms of epilepsy]. Moscow; 2015 (In Russ.)].
14. Zhang J, Liu Q, Mei S, et al. Identifying the affected hemisphere with a multimodal approach in MRI-positive or negative, unilateral or bilateral temporal lobe epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:71–81. doi: 10.2147/NDT.S56404
15. Pan JW, Kuzniecky RI. Utility of magnetic resonance spectroscopic imaging for human epilepsy. *Quant Imaging Med Surg*. 2015;5(2):313–22. doi: 10.3978/j.issn.2223-4292.2015.01.03
16. Шнайдер НА, Мартынова ГП, Строганова МА и др. Фебрильные приступы как триггер мезиального височного склероза. Клинический случай. Проблемы женского здоровья. 2015;10(1):69–78 [Shnayder NA, Martynova GP, Stroganova MA, et al. Febrile seizures as a trigger for mesial sclerosis. Clinical case. *Problemy Zhenskogo Zdorov'ya* = *Problems of Women's Health*. 2015;10(1):69–78 (In Russ.)].

Поступила 11.03.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.