

## ВЛИЯНИЕ ИНТЕГРАТИВНОЙ ТЕРАПИИ НА РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ ПРОГРАММ ЭКО У ПАЦИЕНТОК С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭДОМЕТРИОЗОМ

Алиева Д.А., Фазлиддинова Ф.Н., Раҳманова С.Ш.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр здоровья матери и ребенка, Ташкент

### XULOSA

**Maqsad.** Tashqi jinsi endometrioz (TJE) bo‘lgan bemorlarda ekstrakorporal urug‘lantirish (EKU) tsikllarida homiladorlik chastotasiga indol-3-karbinol, magniy, D vitamin va autoimmun protocol elementlarini o‘z ichiga olgan integrative yondashuv samarasini baholash.

**Materiallar va usullar.** rASRM tasnifi bo‘yicha I–III bosqichli TJE bilan og‘rigan 103 naфar bepusht bemorga oid prospektiv kogort tadqiqoti olib borildi. Asosiy guruh ( $n=55$ ) taklif qilingan integrative sxemaga muvofiq 3 oylik pregravidat tayyorgarlik olgan bemorlardan iborat edi. Solishtirish guruh ( $n=48$ ) ko‘rsatilgan terapiyasiz EKU uchun standart tayyorgarlik olgan bemorlardan iborat edi. Biokimoviy va klinik homiladorlik, implantatsiya va tirik tug‘ilish chastotalari baholandi.

**Natijalar.** Asosiy guruhda klinik homiladorlik (41,8% va 22,9%;  $p<0,05$ ) va tirik tug‘ilish (36,4% va 18,8%;  $p<0,05$ ) statistic jihatdan sezilarli darajada tez-tez sodir bo‘ldi. Integrativ terapiya guruhida implantatsiya darajasi ham sezilarli darajada yuqori edi (25,1% va 13,7%;  $p<0,05$ ). Biokimoviy homiladorlik va spontan abortlar chastotasida sezilarli farqlar qayd etilmadi.

**Xulosa.** EKU dasturiga kiruvchi tashqi jinsi endometriozli bemorlarda pregravidat tayyorgarlik sifatida murakkab integrativ terapiyadan foydalanish immunjavobni modulyatsiya qilishlik klinik homiladorlik chastotasini o’sishi va tirik bola tug‘lishi, tizimli yallig‘lanishni pasayishi bilan assotsiatsiyalanadi.

**Kalit so‘zlar:** ekstrakorporal urug‘lantirish, endometrioz, integrativ tibbiyat, indol-3-karbinol, D vitamini, homiladorlikdan oldingi tayyorgarlik, homiladorlik natijalari.

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) остается одним из наиболее сложных и распространенных заболеваний в гинекологической практике, являясь частой причиной тазовой боли и бесплодия [1,2]. Патогенез бесплодия при эндометриозе многогранен и включает нарушение анатомии тазовых органов, дисфункцию ооцитов и эндометрия, а также хронический воспалительный процесс и аутоиммунные нарушения, негативно влияющие на процессы имплантации и развития эмбриона [3,4].

Несмотря на применение современных протоколов контролируемой овариальной стимуляции (КОС)

### SUMMARY

**Objective.** To evaluate the effectiveness of an integrative approach, that includes indole-3-carbinol, magnesium, vitamin D, and elements of an anti-autoimmune protocol, on the pregnancy rate in in vitro fertilization (IVF) cycles in patients with external genital endometriosis (EGE).

**Material and methods.** A prospective cohort study included 103 infertile patients with EGE stages I–III (rASRM classification) who were referred for IVF. The main group ( $n=55$ ) consisted of patients who received a 3-month preconception preparation according to the proposed integrative scheme. The comparison group ( $n=48$ ) consisted of patients who received standard IVF preparation without the specified therapy. The rates of biochemical and clinical pregnancy, implantation rate, and live birth rate were assessed.

**Results.** The main group showed a statistically significant increase in clinical pregnancy (41.8% vs. 22.9%;  $p<0.05$ ) and live birth rates (36.4% vs. 18.8%;  $p<0.05$ ). The implantation rate was also significantly higher in the integrative therapy group (25.1% vs. 13.7%;  $p<0.05$ ). There were no significant differences in the rates of biochemical pregnancy and spontaneous miscarriage.

**Conclusion.** The use of complex integrative therapy as part of preconception preparation for patients with external genital endometriosis entering an IVF program is associated with an increase in clinical pregnancy and live birth rates. This effect may be due to modulation of the immune response, improvement of endometrial receptivity, and reduction of systemic inflammation.

**Keywords:** in vitro fertilization, endometriosis, integrative medicine, indole-3-carbinol, vitamin D, preconception care, pregnancy outcomes.

и программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), результаты лечения у данной категории пациенток часто остаются ниже средних показателей [5]. Это диктует необходимость поиска новых подходов к улучшению овариального резерва, качества ооцитов и, что особенно важно, рецептивности эндометрия.

В последние годы все большее внимание уделяется интегративным подходам к терапии, направленным на коррекцию метаболических и иммунологических нарушений, лежащих в основе патогенеза эндометриоза [6]. К ним относится использование нутрицевтиков, таких как индол-3-карбинол (веще-

ство, содержащееся в крестоцветных овощах), который способствует благоприятному метаболизму эстрогенов [7]; витамина D, обладающего противовоспалительным и иммуномодулирующим действием [8]; магния, участвующего в сотнях ферментативных реакций и снижающего оксидативный стресс. Антиавтоиммунный протокол, включающий диету с исключением потенциально провоспалительных продуктов (глютен, молочные продукты, сахар), также направлен на снижение системного воспаления [9].

**ЦЕЛЬЮ ДАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ** явилась оценка влияния комплексной интегративной терапии на частоту наступления беременности и родов в циклах ЭКО у пациенток с наружным генитальным эндометриозом.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное исследование в период с января 2024 года по май 2025 года на клинике “Turkmed”. В исследование включены 103 пациентки в возрасте от 25 до 38 лет с бесплодием на фоне НГЭ I–III стадии по классификации пересмотренной Американского общества репродуктивной медицины (rASRM), направленные на программу ЭКО.

Критерии исключения: тяжелая соматическая патология, онкологические заболевания, пороки развития матки, мужской фактор бесплодия (по критериям ВОЗ, 2021).

Все пациентки были разделены на 2 группы:

Основная группа (n=55): Получили 3-месячную предравидарную подготовку по схеме интегративной терапии:

Индол-3-карбинол («Индисол», разрешен ФК МЗ РУз) по 200 мг/сут.

Магния цитрат («Магнесол», разрешен ФК МЗ РУз) по 300 мг/сут.

Витамин D (холекальциферол, «Аквадетрим», разрешен ФК МЗ РУз) в дозе 4000 МЕ/сут с коррекцией по уровню в крови (целевой уровень 25(OH)D > 40 нг/мл).

Элементы антиавтоиммунного протокола: исключение глютена, молочных продуктов, рафинированного сахара и обработанных пищевых продуктов; акцент на цельнозерновые продукты, овощи, фрукты, нежирное мясо и рыбу.

Группа сравнения (n=48): Получили стандартную подготовку к ЭКО, которая включала рекомендации по здоровому питанию без строгих ограничений и прием фолиевой кислоты 400 мкг/сут. Специфическая нутрицевтическая поддержка не назначалась.

После периода подготовки все пациентки были включены в программу ЭКО по длинному или короткому протоколу с использованием антагонистов ГнРГ. Пункция фолликулов, оплодотворение, культивирование эмбрионов и их перенос осуществлялись по стандартным протоколам центра.

#### ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ

Первичными конечными точками были: частота клинической беременности (наличие плодного яйца в полости матки по данным УЗИ на 6-7 неделе беременности) и частота живорождения.

Вторичными конечными точками были: частота биохимической беременности (повышение β-ХГЧ без ультразвукового подтверждения), частота имплантации (отношение количества плодных яиц к числу перенесенных эмбрионов), частота самопроизвольных выкидышей до 12 недель.

Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS 26.0. Для сравнения количественных показателей использовали t-критерий Стьюдента, для качественных – критерий  $\chi^2$ . Различия считались статистически значимыми при  $p<0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группы были сопоставимы по возрасту, длительности бесплодия, индексу массы тела, базальному уровню АМГ и стадии эндометриоза (Таблица 1). Не было выявлено значимых различий и в параметрах стимуляции: дозе использованных гонадотропинов, длительности стимуляции, количестве полученных ооцитов и эмбрионов (табл. 2).

Таблица 1

#### Сравнительная характеристика пациенток в группах

Показатель	Основная группа (n=55)	Группа сравнения (n=48)	p
Средний возраст (лет)	32.1 ± 3.8	31.7 ± 4.1	>0.05
Длительность бесплодия (лет)	5.2 ± 2.1	4.9 ± 2.3	>0.05
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	23.4 ± 2.5	24.1 ± 2.8	>0.05
АМГ (нг/мл)	2.1 ± 1.1	1.9 ± 0.9	>0.05
Стадия эндометриоза (I-II/III), n	32 / 23	28 / 20	>0.05

В основной группе клиническая беременность наступила у 23 пациенток (41,8%), в то время как в группе сравнения – только у 11 (22,9%) ( $p<0,05$ ). Частота имплантации в группе с интегративной терапией более чем в 1,8 раза превышала таковую в группе сравнения (25,1% против 13,7%,  $p<0,05$ ). При этом частота биохимической беременности и само-

произвольных выкидышей достоверно не отличалась между группами.

Анализ результатов программ ЭКО выявил статистически значимые различия в пользу основной группы по ключевым показателям эффективности (табл. 3).

Таблица 2

## Параметры стимуляции и эмбриологической лаборатории

Показатель	Основная группа (n=55)	Группа сравнения (n=48)	p
Общая доза Гн (МЕ)	2450 ± 850	2600 ± 790	>0.05
Длительность стимуляции (дней)	11.2 ± 1.5	11.5 ± 1.7	>0.05
Число полученных ооцитов	8.5 ± 3.2	7.8 ± 3.5	>0.05
Число оплодотворившихся ооцитов (2PN)	5.9 ± 2.7	5.4 ± 2.9	>0.05
Число эмбрионов на 3-й день	4.8 ± 2.1	4.3 ± 2.4	>0.05
Число перенесенных эмбрионов	1.8 ± 0.4	1.8 ± 0.4	>0.05

Таблица 3

## Сравнение результатов программ ЭКО

Показатель	Основная группа (n=55)	Группа сравнения (n=48)	p
Частота биохимической беременности, n (%)	26 (47,3%)	19 (39,6%)	>0.05
Частота клинической беременности, n (%)	23 (41,8%)	11 (22,9%)	<0.05
Частота имплантации, %	25,1%	13,7%	<0.05
Частота выкидышей, n (%)	3 (5,5%)	2 (4,2%)	>0.05

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования демонстрируют, что применение 3-месячного курса интегративной терапии до вступления в программу ЭКО значительно улучшает ее исходы у пациенток с наружным генитальным эндометриозом.

Полученные данные согласуются с современными представлениями о патогенезе эндометриоза. Комплексное воздействие предложенной схемы, по-видимому, направлено на несколько ключевых звеньев:

1. Модуляция иммунного ответа и воспаления. Витамин D и индол-3-карбинол обладают выраженным противовоспалительным действием, подавляя выработку провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) [8,10], которые нарушают имплантацию и функцию желтого тела.

2. Улучшение рецептивности эндометрия. Хроническое воспаление и локальный гиперэстрогенизм при эндометриозе ухудшают условия для имплантации. Индол-3-карбинол способствует формированию более благоприятного метаболита эстрогена (2-гидроксиэстрона) [7], а снижение системного воспаления благоприятно сказывается на молекулярных маркерах рецептивности эндометрия.

3. Снижение оксидативного стресса. Магний является кофактором антиоксидантных ферментов, а диетические modifications антиаутоиммунного протокола снижают поступление провоспалительных веществ извне, что в совокупности уменьшает оксидативный стресс, повреждающий ооциты и эмбрионы [9].

Важно отметить, что группы были сопоставимы по количеству и качеству полученных эмбрионов, что свидетельствует о том, что положительный эффект, скорее всего, реализуется не на уровне оогенеза, а на этапе имплантации и раннего эмбриогенеза за счет улучшения состояния эндометрия и системного фона организма матери.

Ограничением исследования является его пропективный когортный, а не рандомизированный контролируемый дизайн. Для подтверждения полученных данных необходимы дальнейшие исследования с большей выборкой.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, предварительная подготовка пациенток с наружным генитальным эндометриозом с использованием интегративного подхода, включающего индол-3-карбинол, магний, витамин D и элементы антиаутоиммунного протокола, в течение 3 месяцев до программы ЭКО приводит к статистически значимому повышению частоты клинической беременности и живорождения. Данный протокол можно рекомендовать в качестве эффективного дополнения к стандартным методам подготовки к ЭКО у данной категории пациенток для улучшения репродуктивных исходов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Zondervan K.T., Becker C.M., Koga K. et al. Endometriosis // Nature Reviews Disease Primers. – 2018. – Vol. 4, № 1. – P. 9.
- Буянова С.Н., Щукина Н.А., Чушкин Ю.В. Современные подходы к диагностике и лечению бесплодия у женщин с эндометриозом // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26, № 4. – С. 30–37.
- Garcia-Velasco J.A., Somigliana E. Management of endometriosis in the infertile patient // Seminars in Reproductive Medicine. – 2017. – Vol. 35, № 1. – P. 31–37.
- Lessey B.A., Young S.L. What exactly is endometrial receptivity? // Fertility and Sterility. – 2019. – Vol. 111, № 4. – P. 611–617.
- Hamdan M., Omar S.Z., Dunselman G. et al. Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis // Obstetrics & Gynecology. – 2015. – Vol. 125, № 1. – P. 79–88.

6. Aplin L., Mauskop A. Complementary and alternative methods in the treatment of endometriosis // Minerva Ginecologica. – 2016. – Vol. 68, № 5. – P. 557–565.
7. Auborn K.J., Fan S., Rosen E.M. et al. Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen // The Journal of Nutrition. – 2003. – Vol. 133, № 7. – P. 2470S–2475S.
8. Lagana A.S., Vitale S.G., Granese R. et al. Clinical dynamics of vitamin D in patients with endometriosis: a meta-analysis // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2017. – Vol. 295, № 6. – P. 487–495.
9. Ballesteros-Amozurrutia M.A., Vela-Amieva M., Isarraraz-Mendoza I. et al. The role of diet in the treatment of endometriosis: a systematic review // Gaceta Medica de Mexico. – 2021. – Vol. 157, № 2. – P. 193–200.
10. Nowak G., Clifton R.A., Godwin A.K. et al. The effects of indole-3-carbinol on the expression of genes and proteins involved in inflammation and cell cycle regulation in human endometrial stromal cells // Reproductive Sciences. – 2020. – Vol. 27, № 4. – P. 1015–1023.

**УДК:618.3 - 06 : 616.127- 08 -036**

## **OPTIMIZATION OF MANAGEMENT OF PREGNANT WOMEN AFTER MYOCARDITIS: PROGNOSTIC CRITERIA AND TACTICS**

An A.V., Sharipova F.X.

Tashkent medical academy

### *XULOSA*

*Ushbu tadqiqotda o'choqli miokardit tashhisi qo'yilgan homilador ayollarni klinik boshqarish strategiyalari baholandi va prognostic mezonlari aniqlandi. Jami 74 nafar homilador ayol tekshirilib, ular miokardit tashhisi qo'yilgan vaqtga ko'ra guruhlarga ajratildi: homiladorlik davrida va homiladorlikdan oldin. Klinik, instrumental va doppler-ultratovush tekshiruvlari guruhlar o'rtasida ona gemodinamikasi, yurak faoliyati va akusherlik natijalarida sezilarli farqlarni aniqladi. Logistik regressiya modellashuvi homiladorlikning noxush oqibatlari uchun asosiy prediktorlarni aniqladi. Ishlab chiqilgan prognostic modelga asoslangan individuallashtirilgan akusherlik yordamini joriy etish ona va homila prognozini sezilarli darajada yaxshilashga va sog'liqni saqlash xarajatlarini kamaytirishga imkon berdi, ushu toifadagi bemorlarni boshqarishda maqsadli strategiyalarning ahamiyatini ta'kidlaydi.*

**Kalit so'zlar:** miokardit, homiladorlik, prognoz, exokardiografiya, akusherlik asoratlari.

### *РЕЗЮМЕ*

*В настоящем исследовании проведена оценка стратегий клинического ведения и определены прогностические критерии для беременных с очаговым миокардитом. Было обследовано 74 беременных пациентки, разделенных на группы в зависимости от времени постановки диагноза миокардита: во время беременности и до зачатия. Клинические, инструментальные и допплерометрические исследования выявили значительные различия в показателях материнской гемодинамики, функции сердца и акушерских исходах между группами. Методом логистической регрессии были определены ключевые предикторы неблагоприятных исходов беременности. Внедрение индивидуализированной тактики ведения, основанной на разработанной прогностической модели, позволило значительно улучшить материнский и плодовый прогноз, а также снизить затраты на здравоохранение, что подчеркивает важность таргетных стратегий ведения данной категории пациенток.*

**Ключевые слова:** миокардит, беременность, прогноз, эхокардиография, акушерские осложнения.

Cardiovascular diseases are a leading cause of maternal mortality and morbidity worldwide, presenting a formidable challenge in modern obstetrics [1,2]. Among these conditions, myocarditis represents a particularly high-risk pathology during pregnancy. It can lead to severe complications, including acute heart failure, life-threatening arrhythmias, preeclampsia, and adverse fetal outcomes such as growth restriction and demise [3,7,8]. The inflammatory nature of the disease, often triggered by viral infections, is exacerbated by the unique hemodynamic and immunological changes of pregnancy,

creating a volatile clinical scenario.

The primary clinical problem lies in the diagnostic and management complexity of myocarditis in pregnant women. Its clinical presentation is often nonspecific, ranging from subtle rhythm disturbances to cardiogenic shock, which can delay diagnosis and the initiation of appropriate therapy [7, 11]. Furthermore, there is a lack of robust, evidence-based guidelines specifically tailored to this patient population. This results in significant variability in clinical practice and suboptimal management, which directly contributes to poor maternal and fetal