

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР МЕДИЦИНСКОЙ
РЕАБИЛИТАЦИИ И КУРОРТОЛОГИИ ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-
БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА»

На правах рукописи



Блинов Дмитрий Владиславович

**Оптимизация ведения пациенток с радикальным хирургическим лечением
ранних стадий онкогинекологических заболеваний**

3.1.4. Акушерство и гинекология

3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная
физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Солопова Антонина Григорьевна

доктор медицинских наук

Гамеева Елена Владимировна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	11
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	29
1.1 Состояние проблемы злокачественных новообразований женской репродуктивной системы	29
1.1.1 Рак эндометрия	29
1.1.2 Рак яичников	31
1.1.3 Рак вульвы.....	32
1.1.4 Рак шейки матки.....	34
1.2 Методы противоопухолевой терапии злокачественных новообразований женской репродуктивной системы	34
1.2.1 Хирургическое лечение	34
1.2.2 Современные подходы к химио- и лучевой терапии.....	37
1.2.3 Последствия противоопухолевого лечения.....	39
1.3 Качество жизни больных со злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы и методы его оценки	40
1.3.1 Анализ предикторов, ухудшающих качество жизни.....	40
1.3.1.1 Метаболические расстройства	41
1.3.1.2 Генитоуринарный менопаузальный синдром и вульвовагинальная атрофия	43
1.3.1.3 Дистресс, тревога и депрессия.....	46
1.3.1.4 Дефицит магния.....	48
1.3.1.5 Хроническая боль и другие неврологические расстройства	50
1.3.1.6 Нарушение сексуальной функции	51
1.3.1.7 Венозная тромбоэмболия	52
1.3.2 Комплексная оценка качества жизни больных	54
1.4 Технологии реабилитации женщин со злокачественными новообразованиями репродуктивной системы	58
1.4.1 Методики и технологии реабилитации онкогинекологических больных.....	58

1.4.2 Основные принципы и этапы реабилитации в онкогинекологии	65
1.4.3 Модификация образа жизни.....	67
1.4.4 Информационная поддержка	68
1.4.5 Минимизация проявлений постовариэктомического синдрома	70
1.4.6 Контроль синдрома хронической боли и неврологических расстройств.....	72
1.4.7 Психотерапевтическая поддержка	75
1.4.8 Улучшение сексуальной функции.....	77
1.4.9 Предупреждение венозной тромбоэмболии	79
1.4.10 Восполнение дефицита микроэлементов и нутрициальная поддержка	81
1.4.11 Эпигенетические аспекты реабилитации онкогинекологических больных	82
1.4.12 Организация здравоохранения в сфере реабилитации пациенток с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы	84
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	87
2.1 Описание исследования.....	87
2.2 Этапы исследования.....	88
2.3 Дизайн.....	88
2.3.1 Ретроспективная оценка клинической картины и уровня магния у пациенток со злокачественными новообразованиями репродуктивной системы в анамнезе.....	88
2.3.2 Проспективное рандомизированное исследование	90
2.3.2.1 Критерии включения, невключения и исключения.....	90
2.3.2.2 Распределение на группы	92
2.3.2.3 Визиты	94
2.4 Методы исследования.....	96
2.4.1 Сбор анамнеза и клинический осмотр	96
2.4.2 Методы инструментальной диагностики.....	97
2.4.3 Клинико-лабораторное обследование.....	97
2.4.3.1 Оценка углеводного профиля	98
2.4.3.2 Оценка маркеров воспаления.....	98

2.4.3.3 Оценка липидного профиля	99
2.4.3.4 Оценка уровня магния	99
2.4.3.5 Оценка уровня гомоцистеина	99
2.4.3.6 Оценка уровня фолиевой кислоты	100
2.4.4 Шкалы и опросники	100
2.4.5 Оценка возврата к трудовой деятельности.....	101
2.4.6 Оценка безопасности и выживаемости	101
2.5 Программа комплексной «активной» реабилитации	102
2.5.1 Синдромальный подход.....	104
2.5.2 Характеристика входящих в программу методов реабилитации.....	105
2.5.2.1 Информационная поддержка	107
2.5.2.2 Модификация образа жизни.....	107
2.5.2.3 Психотерапевтическая поддержка	108
2.5.2.4 Коррекция сексуальных нарушений	109
2.5.2.5 Регулярная физическая активность, терренкур	110
2.5.2.6 Климато- и ландшафтотерапия.....	111
2.5.2.7 Укрепление мышц тазового дна	111
2.5.2.8 Фитотерапия	112
2.5.2.9 Физиотерапия	113
2.5.2.10 Медикаментозная терапия и нутрициальная поддержка	114
2.5.2.11 Вагинальные увлажнители и лубриканты	115
2.5.2.12 Коррекция микробиоценоза влагалища	116
2.6 «Пассивная» реабилитация	117
2.7 Методы статистической обработки.....	118
2.7.1 Описательная статистика	118
2.7.2 Применение параметрических и непараметрических методов	119
2.7.3 Моделирование.....	119
2.7.4 Оценка безопасности и выживаемости	120
2.7.5 Обращение с сомнительными и пропущенными данными	120
2.7.6 Другие технические детали статистического анализа	121

ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОК СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ В АНАМНЕЗЕ	122
3.1 Содержание магния и показатели качества жизни в когорте пациенток с климактерическим синдромом и хирургической менопаузой	122
3.2 Содержание магния и показатели качества жизни у женщин после лечения злокачественных новообразований репродуктивной системы	124
ГЛАВА 4. РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОК С РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ.....	133
4.1 Клинико-anamnestическая характеристика.....	133
4.2 Оценка качества жизни до хирургического вмешательства.....	136
4.3 Динамическая оценка эффективности реабилитации инструментальными и лабораторными методами.....	138
4.3.1 Антропометрические показатели	138
4.3.2 pH среды влагалища.....	142
4.3.3 Углеводный профиль	143
4.3.3.1 Глюкоза	143
4.3.3.2 Инсулин.....	145
4.3.3.3 НОМА-IR	146
4.3.4 Маркеры воспаления.....	149
4.3.4.1 Лептин	149
4.3.4.2 Фактор некроза опухоли альфа.....	151
4.3.4.3 Интерлейкин-6.....	153
4.3.5 Липидный профиль	155
4.3.5.1 Общий холестерин	155
4.3.5.2 Триглицериды.....	156
4.3.5.3 Липопротеиды высокой плотности	157
4.3.5.4 Липопротеиды низкой плотности.....	157
4.3.5.5 Индекс атерогенности.....	158
4.3.6 Уровень магния в плазме крови.....	160
4.3.7 Уровень гомоцистеина в плазме крови.....	163

4.3.8 Уровень фолиевой кислоты в плазме крови.....	165
4.4 Динамическая оценка качества жизни.....	168
4.4.1 Шкала функциональной оценки качества жизни онкологических больных с расширением для рака эндометрия (FACT-En).....	168
4.4.2 Шкала дистресса Международного общества психосоциальной онкологии (IPOS).....	169
4.4.3 Индекс женской сексуальной функции (FSFI).....	170
4.4.4 Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS).....	171
4.4.5 Модифицированный менопаузальный индекс Куппермана-Уваровой.....	174
4.4.6 Опросник «Самочувствие-Активность-Настроение» (САН)	175
4.4.7 Опросник для выявления дефицита магния (MDQ)	180
4.4.8 Тест оценки дефицита магния (ТОДМ)	181
4.4.9 Уровень возврата к трудовой деятельности (УВТД).....	182
4.4.10 Коэффициент трудовой реабилитации (КТР)	183
4.5 Оценка безопасности и выживаемости.....	183
ГЛАВА 5. РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОК С РАКОМ ЯИЧНИКОВ.....	185
5.1 Клинико-anamнестическая характеристика.....	185
5.2 Оценка качества жизни до хирургического вмешательства.....	188
5.3 Динамическая оценка эффективности реабилитации инструментальными и лабораторными методами.....	190
5.3.1 Антропометрические показатели	190
5.3.1.1 Масса тела.....	190
5.3.1.2 Индекс массы тела и степень ожирения	190
5.3.1.3 Объем талии и бедер	192
5.3.2 pH среды влагалища.....	193
5.3.3 Углеводный профиль	194
5.3.3.1 Глюкоза	194
5.3.3.2 Инсулин.....	196
5.3.3.3 НОМА-IR	198
5.3.4 Маркеры воспаления.....	200

5.3.4.1 Лептин	200
5.3.4.2 Фактор некроза опухоли альфа.....	202
5.3.4.3 Интерлейкин-6.....	204
5.3.5 Липидный профиль	206
5.3.5.1 Общий холестерин	206
5.3.5.2 Триглицериды.....	207
5.3.5.3 Липопротеиды высокой плотности	208
5.3.5.4 Липопротеиды низкой плотности.....	208
5.3.5.5 Индекс атерогенности.....	210
5.3.6 Уровень магния в плазме крови.....	212
5.3.7 Уровень гомоцистеина в плазме крови.....	214
5.3.8 Уровень фолиевой кислоты в плазме крови.....	217
5.4 Динамическая оценка качества жизни.....	219
5.4.1 Шкала функциональной оценки качества жизни онкологических больных с расширением для рака яичников (FACT-O)	219
5.4.2 Шкала дистресса Международного общества психосоциальной онкологии (IPOS).....	220
5.4.3 Индекс женской сексуальной функции (FSFI).....	221
5.4.4 Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)	222
5.4.5 Модифицированный менопаузальный индекс Куппермана-Уваровой.....	224
5.4.6 Опросник «Самочувствие-Активность-Настроение» (САН)	225
5.4.7 Опросник для выявления дефицита магния (MDQ)	229
5.4.8 Тест оценки дефицита магния (ТОДМ)	230
5.4.9 Уровень возврата к трудовой деятельности (УВТД).....	231
5.4.10 Коэффициент трудовой реабилитации (КТР)	232
5.5 Оценка безопасности и выживаемости	232
ГЛАВА 6. РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОК С РАКОМ ВУЛЬВЫ	234
6.1 Клинико-анамнестическая характеристика.....	234
6.2 Оценка качества жизни до хирургического вмешательства.....	237

6.3 Динамическая оценка эффективности реабилитации инструментальными и лабораторными методами.....	239
6.3.1 Антропометрические показатели	239
6.3.2 pH среды влагалища.....	243
6.3.3 Биоценоз влагалища.....	244
6.3.4 Углеводный профиль	245
6.3.4.1 Глюкоза	245
6.3.4.2 Инсулин.....	247
6.3.4.3 НОМА-IR	248
6.3.5 Маркеры воспаления.....	250
6.3.5.1 Лептин	250
6.3.5.2 Фактор некроза опухоли альфа.....	252
6.3.5.3 Интерлейкин-6.....	254
6.3.6 Липидный профиль	256
6.3.6.1 Общий холестерин	256
6.3.6.2 Триглицериды.....	257
6.3.6.3 Липопротеиды высокой плотности	257
6.3.6.4 Липопротеиды низкой плотности.....	258
6.3.6.5 Индекс атерогенности.....	259
6.3.7 Уровень магния в плазме крови.....	262
6.3.8 Уровень гомоцистеина в плазме крови.....	263
6.3.9 Уровень фолиевой кислоты в плазме крови.....	266
6.4 Динамическая оценка качества жизни	269
6.4.1 Шкала функциональной оценки качества жизни онкологических больных с расширением для рака вульвы (FACT-V).....	269
6.4.2 Шкала дистресса Международного общества психосоциальной онкологии (IPOS).....	270
6.4.3 Индекс женской сексуальной функции (FSFI).....	271
6.4.4 Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)	272
6.4.5 Модифицированный менопаузальный индекс Куппермана-Уваровой.....	274

6.4.6 Опросник качества жизни Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC QLQ-30)	275
6.4.7 Опросник «Самочувствие-Активность-Настроение» (САН)	276
6.4.8 Опросник для выявления дефицита магния (MDQ)	280
6.4.9 Тест оценки дефицита магния (ТОДМ)	281
6.4.10 Уровень возврата к трудовой деятельности (УВТД).....	282
6.4.11 Коэффициент трудовой реабилитации (КТР)	282
6.5 Оценка безопасности и выживаемости	283
ГЛАВА 7. РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОК С РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ.....	284
7.1 Клинико-anamнестическая характеристика	284
7.2 Оценка качества жизни до хирургического вмешательства.....	287
7.3 Динамическая оценка эффективности реабилитации инструментальными и лабораторными методами.....	290
7.3.1 Антропометрические показатели	290
7.3.2 pH среды влагалища.....	294
7.3.3 Углеводный профиль	295
7.3.3.1 Глюкоза	295
7.3.3.2 Инсулин.....	297
7.3.3.3 НОМА-IR	298
7.3.4 Маркеры воспаления.....	301
7.3.4.1 Лептин	301
7.3.4.2 Фактор некроза опухоли альфа.....	303
7.3.4.3 Интерлейкин-6.....	305
7.3.5 Липидный профиль	307
7.3.5.1 Общий холестерин	307
7.3.5.2 Триглицериды.....	308
7.3.5.3 Липопротеиды высокой плотности	309
7.3.5.4 Липопротеиды низкой плотности.....	310
7.3.5.5 Индекс атерогенности.....	311
7.3.6 Уровень магния в плазме крови.....	313

7.3.7 Уровень гомоцистеина в плазме крови.....	316
7.3.8 Уровень фолиевой кислоты в плазме крови.....	318
7.4 Динамическая оценка качества жизни.....	321
7.4.1 Шкала функциональной оценки качества жизни онкологических больных с расширением для рака шейки матки (FACT-Cx)	321
7.4.2 Шкала дистресса Международного общества психосоциальной онкологии (IPOS).....	323
7.4.3 Индекс женской сексуальной функции (FSFI).....	324
7.4.4 Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)	325
7.4.5 Модифицированный менопаузальный индекс Куппермана-Уваровой.....	327
7.4.6 Опросник «Самочувствие-Активность-Настроение» (CAH)	328
7.4.7 Опросник для выявления дефицита магния (MDQ)	332
7.4.8 Тест оценки дефицита магния (ТОДМ)	333
7.4.9 Уровень возврата к трудовой деятельности (УВТД).....	334
7.4.10 Коэффициент трудовой реабилитации (КТР)	335
7.5 Оценка безопасности и выживаемости	335
ГЛАВА 8. БАЗОВЫЕ НАБОРЫ ДОМЕНОВ МКФ	338
ГЛАВА 9. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	353
9.1 Ретроспективное исследование.....	353
9.2 Рак эндометрия	356
9.3 Рак яичников	362
9.4 Рак вульвы.....	366
9.5 Рак шейки матки.....	373
9.6 Концепция комплексного лечения и реабилитации	380
9.7 Ограничения исследования	399
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	401
ВЫВОДЫ	402
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	406
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	408
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	411

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящий момент в мире превалирует тенденция к увеличению распространенности и «омоложению» онкологических заболеваний, в частности, к более частому появлению злокачественных новообразований (ЗНО) женской репродуктивной системы у лиц фертильного возраста [1]. В соответствии с данными Global Cancer Statistics, в 2020 году у женщин во всем мире рак молочной железы (РМЖ) оказался наиболее диагностируемой патологией (2,3 миллиона новых случаев – 11,7%), а рак шейки матки (РШМ) продемонстрировал высокий показатель смертности (3,4%), несмотря на сравнительно невысокий процент заболеваемости (3,1%) [2]. В Российской Федерации (РФ) распространенность онкогинекологической патологии, не уступая мировым данным, остается на высоком уровне. Так, распространенность РМЖ на 100 тыс. населения составляет 471,5 случаев; рака тела матки (РТМ) – 180,5; РШМ – 123,7; овариальных неоплазий – 76,2 [3]. Учитывая статистику онкологических заболеваний женских половых органов, медицинское сообщество во всем мире рассматривает проблему с позиций профилактических и реабилитационных мероприятий, призванных замедлить тенденцию роста заболеваемости и повысить качество жизни (КЖ) данной когорты пациенток.

Хирургический метод является одним из наиболее эффективных в рамках лечения ЗНО женских половых органов. На ранних стадиях хирургическое вмешательство рассматривается в качестве основного радикального метода лечения, которое может дополняться лучевой терапией, химиотерапией с учетом индивидуальных особенностей пациенток [4-6].

Радикальный подход к лечению у женщин репродуктивного возраста приводит к потере фертильности, проявлению постовариоэктомического синдрома (ПОЭС), психоэмоциональным расстройствам, сексуальной дисфункции, снижению социальной активности, которые во многом определяют прогноз и

качество дальнейшей жизни пациенток. Резкое снижение уровня половых гормонов сопровождается нейропсихическими, вегетососудистыми и нейроэндокринными расстройствами, в дальнейшем влияющими на системные функции организма (возникновение урогенитальных нарушений, связанных с сексуальной дисфункцией; сердечно-сосудистых заболеваний; нейрокогнитивных (деменция и паркинсонизм) и психических расстройств (депрессия и тревога), изменений опорно-двигательного аппарата (остеопороз), существенно снижающих качество жизни (КЖ) [7,8]. Вследствие дефицита уровня эстрогенов происходят атрофические изменения и снижение эластичности влагалища, приводящими к вульвовагинальной сухости, жжению, раздражению [9-11] и появлению диспареунии [12-14]. Развитие сексуальной дисфункции в молодом возрасте может иметь серьезные негативные последствия для самооценки, сексуального влечения, что приводит к уменьшению частоты половых контактов, негативно влияет на партнерские отношения и снижает КЖ [15-17].

Степень разработанности темы исследования

ПОЭС, хроническая тазовая боль, сексуальная дисфункция, психосоциальный дискомфорт после удаления матки и яичников значительно снижают КЖ [18,19]. Поскольку число молодых пациенток с онкогинекологической патологией, прошедших противоопухолевое лечение, растет с каждым годом, все более ценным является не только количество, но и качество прожитых лет жизни.

Медицинская реабилитация – комплекс мероприятий медицинского и психологического характера, направленных на полное или частичное восстановление нарушенных и (или) компенсацию утраченных функций пораженного органа либо системы организма, поддержание функций организма в процессе завершения остро развившегося патологического процесса или обострения хронического патологического процесса в организме, а также на предупреждение, раннюю диагностику и коррекцию возможных нарушений

функций органов либо систем организма, предупреждение и снижение степени возможной инвалидности, улучшение КЖ, сохранение работоспособности пациента и его социальную интеграцию в общество [20-22]. С течением времени медицинская реабилитация приобретает все большую значимость, поскольку растет доказательная база, подтверждающая ее роль в контроле как инфекционных заболеваний, включая COVID-19, так и хронических неинфекционных заболеваний, включая злокачественные опухоли. Будущие исследования должны быть сосредоточены на том, как наилучшим образом организовать программы реабилитации, направленные на коррекцию различных аспектов КЖ онкогинекологических больных [21,23].

Несмотря на растущий объем хорошо спланированных исследований, подтверждающих с точки зрения доказательной медицины эффективность персонализированных программ комплексной реабилитации при ведении пациентов с различными нозологиями, включая онкологические заболевания репродуктивной сферы и др., еще не все ее аспекты в достаточной степени проработаны, поскольку доступ к ней в Российской Федерации остается затрудненным как вследствие несовершенства нормативной базы, так и вследствие отсутствия должного страхового покрытия таких программ.

Кроме этого, существуют пробелы в оценке исходного КЖ и необходимости в пререабилитации на этапе от постановки диагноза до начала лечения онкогинекологических заболеваний, поскольку большинство исследований сосредоточены на динамике КЖ восстановительном периоде после хирургических вмешательств и химиолучевой терапии. Также не в полной мере исследованы отсроченные результаты влияния реабилитации на КЖ женщин, получавших реабилитацию после радикального хирургического лечения онкогинекологических заболеваний, поскольку большинство исследований завершались в течение первого года после операции.

Поэтому большой практический интерес представляет совершенствование медицинской реабилитации пациенток с опухолями женской репродуктивной системы: создание и внедрение методики комплексной медицинской реабилитации

на временных интервалах после постановки диагноза до начала лечения (пререабилитация) и после хирургического лечения онкогинекологических заболеваний.

Цель и задачи исследования

Разработка и апробация программы комплексного ведения и реабилитации пациенток с радикальным хирургическим лечением ранних стадий онкогинекологических заболеваний для улучшения его результатов и повышения качества жизни.

Задачи исследования:

1. Идентифицировать факторы, ухудшающие качество жизни пациенток со злокачественными новообразованиями репродуктивной системы;
2. Выполнить анализ распространенности дефицита магния и его влияния на качество жизни у пациенток с наличием онкогинекологических заболеваний в анамнезе;
3. Разработать систему динамической комплексной оценки качества жизни и здоровья пациенток со злокачественными новообразованиями репродуктивной системы на основе субъективных методов и данных инструментальной и лабораторной диагностики;
4. Изучить качество жизни до хирургического лечения в зависимости от нозологии/локализации злокачественного новообразования женской репродуктивной системы;
5. Разработать единую концепцию комплексной «активной» реабилитации женщин со злокачественными новообразованиями репродуктивной системы;
6. Провести сравнительный анализ эффективности различных программ реабилитации путем комплексной оценки качества жизни после хирургического лечения злокачественных новообразований женской репродуктивной системы в зависимости от тактики ведения реабилитационного периода;

7. Оценить уровень возврата к трудовой деятельности и данные катамнеза пациенток после лечения злокачественных новообразований женской репродуктивной системы в зависимости от вида послеоперационной реабилитации;

8. Сформировать базовые наборы доменов Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья для использования в клинической практике при ведении пациенток с хирургическим лечением ранних стадий злокачественных новообразований репродуктивной системы.

Научная новизна

В исследовании идентифицированы факторы, влияющие на качество жизни (КЖ) пациенток с раком эндометрия (РЭ); раком яичников (РЯ); раком вульвы (РВ); РШМ.

Впервые идентифицирована высокая распространенность дефицита магния (ДМ) у пациенток с наличием ЗНО репродуктивной системы в анамнезе и его негативное влияние на КЖ.

Впервые показано положительное влияние восполнения дефицита магния у пациенток с ЗНО репродуктивной системы в анамнезе в течение 1 месяца на распространенность жалоб на судороги, нервозность, мышечную слабость. Обоснована необходимость продолжать восполнение дефицита магния в течение не менее чем трех месяцев, поскольку курс продолжительностью в 1 месяц не приводит к нормализации уровня магния в крови и нивелированию клинических симптомов его дефицита.

Впервые выполнен системный анализ физического самочувствия, социальных/семейных взаимоотношений, эмоционального состояния, благополучия в повседневной жизни, выраженности ПОЭС, психоэмоционального статуса (тревога, депрессия, дистресс), сексуальной функции в сопоставлении с динамической оценкой клинико-анамнестических, антропометрических данных, показателей биохимического анализа крови продемонстрировал снижение данных

составляющих КЖ у пациенток с ЗНО репродуктивной системы после постановки диагноза до начала противоопухолевой терапии.

Введены понятия комплексной «активной» реабилитации и «пассивной» реабилитации, являющие собой различие в подходах: при «активной» реабилитации осуществляется контроль за выполнением пациенткой назначенной программы на всех сроках наблюдения, при «пассивной» – даются рекомендации по реабилитации и предоставляется информация о различных ее методах, но следование рекомендациям остается на усмотрение самой женщины.

Впервые разработана патогенетически обоснованная концепция комплексной «активной» реабилитации при ЗНО репродуктивной системы, адаптированная для опухолей различной локализации. На основе синдромального подхода с учетом факторов снижения КЖ составлена программа комплексной «активной» реабилитации.

Создана программа для психотерапевтической поддержки в период реабилитации после лечения РВ (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2023688225); программа для психотерапевтической поддержки в период реабилитации после лечения РЭ и РШМ (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024611115); программа для психотерапевтической поддержки в период реабилитации после лечения РЯ (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2024611116).

Создан промышленный образец «Комплексная программа “активной” реабилитации женщин после лечения злокачественных новообразований репродуктивной системы» (патент № 145072).

Впервые выполненная многокомпонентная оценка клинической эффективности программы комплексной «активной» реабилитации пациенток с опухолями женской репродуктивной системы различной локализации в условиях реальной клинической практики субъективными (шкалы, опросники) и объективными методами (результаты инструментального обследования и данные

лабораторной диагностики) продемонстрировала эффективность и безопасность разработанного подхода.

Впервые построены смешанные модели с повторными измерениями с поправками на возраст и время наблюдения, позволившие продемонстрировать достоверность динамики различий в количественных показателях и доле субъектов с наличием отклонений лабораторных показателей в группах с различными программами реабилитации.

Выполнена оценка социально-экономической эффективности реабилитационных мероприятий, основанная на подсчете «уровня возврата к трудовой деятельности», «коэффициента трудовой реабилитации» и данных катамнеза, которая впервые подтвердила эффективность комплексной «активной» реабилитации в долгосрочной перспективе.

Сформированы базовые наборы доменов Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ), представлены научно-обоснованные рекомендации для повышения КЖ пациенток с опухолями женской репродуктивной системы.

Теоретическая и практическая значимость работы

Определены ухудшающие КЖ пациенток с ЗНО репродуктивной системы факторы – дистресс, тревога и депрессия, ПОЭС, расстройство сексуальной функции, метаболические расстройства, снижение уровня общего самочувствия, активности и настроения.

Выявленный у женщин с ЗНО репродуктивной системы в анамнезе дефицит магния, верифицированный биохимическим анализом крови и при помощи тест-опросников, который у большинства пациенток не удалось устранить в течение 1 месяца дотации органических солей магния и пиридоксина, обосновывает необходимость длительного (не менее 3-х месяцев) курса под контролем содержания элементного магния в плазме крови и проявлений его дефицита с использованием разработанного теста оценки дефицита магния (ТОДМ).

Разработанная многокомпонентная система динамической комплексной оценки КЖ и здоровья, в которую входит набор объективных и субъективных методов диагностики, позволяет всесторонне оценить его различные составляющие.

Выполненная оценка КЖ на временном интервале после постановки диагноза ЗНО репродуктивной системы до хирургического вмешательства позволила доказать существенное снижение его различных составляющих на этом этапе и обосновать необходимость пререабилитации.

Создана единая концепция комплексной «активной» медицинской реабилитации, объединяющая принципы персонализированной медицины и мультидисциплинарный подход, которая применялась для оптимизации результатов лечения пациенток с ЗНО репродуктивной половой системы. Она включала индивидуальную программу ведения и мониторинга; информационную поддержку; модификацию образа жизни; психотерапию; физиотерапевтические методы; фармакологическую поддержку; «адьювантную» (вспомогательную) терапию; санаторно-курортное лечение; мероприятия, направленные на сохранение репродуктивной функции и предотвращение развития рецидива.

В сравнительном проспективном рандомизированном контролируемом исследовании различных программ реабилитации подтверждена эффективность комплексной «активной» реабилитации по сравнению с «пассивной» реабилитацией при опухолях женской репродуктивной системы различной локализации (РЭ, РЯ, РВ, РШМ). Таким образом, показано, что комплексная «активная» реабилитация является предпочтительной программой.

Продемонстрирована эффективность программы комплексной «активной» реабилитации в снижении осложнений после хирургического вмешательства по поводу ЗНО репродуктивной системы и улучшении отдаленных результатов. Достоверные преимущества, наблюдаемые в группе получающих комплексную «активную» реабилитацию в течение 36 месяцев после хирургического вмешательства, включали сведение к минимуму негативных проявлений ПОЭС, сексуальной дисфункции и психоэмоциональных нарушений. Объективная оценка

здоровья с применением инструментальных и клинико-лабораторных методов, а также субъективная оценка КЖ самими пациентками на основе данных использовавшихся шкал и опросников свидетельствуют о значительном улучшении самочувствия, КЖ и ускорении возврата к трудовой деятельности (реинтеграции в социальную среду).

Построенные математические модели для оценки динамики количественных показателей между различными визитами и динамики доли субъектов с наличием отклонений лабораторных показателей с поправками на возраст и время наблюдения и использованием контрольной группы в качестве референсной позволяют прецизионно оценивать динамику и эффективность различных программ реабилитации.

Созданные программы для психотерапевтической поддержки в период реабилитации после лечения РЭ, РЯ, РВ и РШМ позволяют улучшить качество оказываемой медицинской помощи и реабилитации таким пациенткам. Созданный промышленный образец «Комплексная программа “активной” реабилитации женщин после лечения злокачественных новообразований репродуктивной системы» позволяет улучшить учебно-клинический процесс.

Т.о., в данной работе представлены результаты исследований реальной клинической практики, направленных на повышение эффективности реабилитации пациенток с ЗНО женской репродуктивной системы ранних стадий. Основанная на принципах персонализированной медицины и мультидисциплинарном подходе, комплексная «активная» реабилитация включает в себя различные вмешательства, адаптированные к индивидуальным потребностям пациенток: информационная поддержка, изменение образа жизни, психотерапия, физиотерапевтические методы, адъювантная фармакологическая терапия и нутрициальная поддержка, санаторно-курортное лечение. Полученные данные подтверждают эффективность единой концепции комплексной «активной» медицинской реабилитации в снижении выраженности осложнений после хирургического вмешательства и улучшении отдаленных результатов, причем преимущества продолжают иметь место в течение 36 месяцев после лечения. Ключевые результаты включают

сведение к минимуму негативных проявлений ПОЭС, сексуальной дисфункции и психоэмоциональных расстройств, тем самым улучшая самочувствие и КЖ таких пациенток. Результаты исследований в рамках диссертационной работы могут использоваться в клинической практике врачей физической и реабилитационной медицины, акушеров-гинекологов, онкогинекологов, специалистов смежных терапевтических направлений, а также при планировании будущих клинических исследований. Материалы диссертации могут использоваться в учебном процессе студентов медицинских вузов, на курсах профессиональной переподготовки и повышения квалификации врачей.

Методология и методы исследования

В рамках работы были выполнены ретроспективное исследование (1-й этап) – оценка клинической картины и уровня магния у пациенток с ЗНО репродуктивной системы в анамнезе; проспективное рандомизированное сравнительное контролируемое исследование с оценкой в параллельных группах (2-й этап) – исследование эффективности различных программ реабилитации у пациенток с РЭ, РЯ, РВ и РШМ до радикального хирургического вмешательства и в период реабилитации после него.

Объективные методы клинико-лабораторной и инструментальной диагностики: оценка индекса массы тела (ИМТ); объема талии (ОТ); объема бедер (ОБ); оценка уровня глюкозы, инсулина, триглицеридов, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови; оценка индекса атерогенности; оценка уровня лептина, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α); интерлейкина-6 (ИЛ-6), магния, гомоцистеина, фолиевой кислоты в сыворотке крови, оценка pH влагалища, биоценоза влагалища. Субъективные методы: общая Шкала функциональной оценки качества жизни онкологических больных (англ. Functional Assessment of Cancer Therapy-General, FACT-G) с расширениями для ЗНО различной локализации; шкала самооценки дистресса Международного общества психосоциальной онкологии (International Psycho-

Social Oncology Society, IPOS); индекс женской сексуальной функции (англ. Female Sexual Function Index, FSFI); госпитальная шкала тревоги и депрессии (англ. Hospital anxiety and depression scale, HADS); модифицированный менопаузальный индекс Куппермана-Уваровой (ММИ); Опросник качества жизни Европейской организации исследования и лечения рака EORTC QLQ-C30 (англ. The European Organization for research and Treatment of Cancer (EORTC) Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30)); опросник «Самочувствие – Активность – Настроение» (САН); опросник для выявления ДМ (англ. Magnesium Deficiency Questionnaire, MDQ); ТОДМ.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно провел библиографический поиск в базах данных научной литературы, систематизировал и проанализировал литературу по теме диссертации, лично разработал концепцию и определил методологию исследований, включая выбор направления, разработку цели и задач.

Автор непосредственно осуществлял разработку применявшегося в исследовании ТОДМ, разработку и согласование концепции, организацию исследований по изучению распространенности дефицита магния.

Автором лично осуществлена разработка концепции ретроспективного исследования; разработка программ комплексной «активной» реабилитации, разработка и согласование концепции, организация проспективных сравнительных контролируемых исследований по их апробации при злокачественных новообразованиях женской репродуктивной системы различной локализации.

Автор непосредственно организовывал разработку плана статистического анализа, обобщение, анализ, статистическую обработку полученных результатов клинических исследований, лично интерпретировал данные.

Автор лично анализировал результаты инструментальных и лабораторных методов обследования, результаты оценки составляющих качества жизни, полученные при заполнении используемых в исследовании шкал и опросников.

Автор лично организовывал разработку программ психотерапевтической поддержки в период реабилитации после лечения рака эндометрия и рака шейки матки, рака вульвы, рака яичников, а также промышленного образца «Комплексная программа “активной” реабилитации женщин после лечения злокачественных новообразований репродуктивной системы», оформление и подачу заявок в Федеральную службу по интеллектуальной собственности.

Автор лично составил базовые наборы доменов МКФ для РЭ, РЯ, РВ и РШМ для использования в клинической практике при ведении пациенток с хирургическим лечением ЗНО репродуктивной системы.

Также автором были лично сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы, научная новизна и практические рекомендации по применению концепции комплексной «активной» реабилитации у пациенток с ЗНО репродуктивной системы.

Положения, выносимые на защиту

1. Пациенткам со злокачественными новообразованиями репродуктивной системы после постановки диагноза необходимо проводить многокомпонентную комплексную оценку качества жизни и показателей здоровья.
2. Снижение качества жизни и показателей здоровья на временном промежутке от постановки диагноза до начала хирургического лечения диктует необходимость пререабилитации.
3. Единая концепция комплексной «активной» реабилитации включает пререабилитацию и реабилитацию в восстановительном периоде после хирургического вмешательства, предусматривающие следующие опции: консультирование и информационная поддержка, модификация образа жизни, программа психотерапевтической поддержки, физическая активность и лечебная физическая культура, обучение упражнениям для укрепления мышц тазового дна, медикаментозная терапия и нутрициальная поддержка, коррекция микробиоценоза

влагалища, коррекция сексуальной дисфункции, фитотерапия, физиотерапия, терренкур, климато- и ландшафтотерапия в санаторно-курортных учреждениях.

4. Программа комплексной «активной» реабилитации является более эффективной по сравнению с программой «пассивной» реабилитации при онкогинекологическом раке различной локализации (рак эндометрия, рак яичников, рак вульвы, рак шейки матки) в долгосрочной перспективе – эффективность сохраняется в течение 3-х лет наблюдения.

5. Использование программы комплексной «активной» реабилитации позволяет ускорить возвращение к труду и увеличить долю возвратившихся к профессиональной деятельности пациенток после хирургического лечения ранних стадий злокачественных новообразований репродуктивной системы

6. Базовые наборы доменов Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья по каждой из изученных нозологий в значительной степени совпадают, что со своей стороны подтверждает обоснованность использования единой концепции комплексной «активной» реабилитации с возможностью персонификации с учетом нозологии и индивидуальных особенностей женщины.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует пунктам 1, 5, 6 паспорта научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, а именно пункт 1 – «Исследования по изучению эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний»; пункт 5 – «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику»; пункт 6 – «Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных» и пунктам 1, 2 и 4 паспорта научной специальности 3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация, а именно пункт 1 – «Разработка теории и методологии восстановительной медицины, спортивной

медицины и лечебной физкультуры, курортологии и физиотерапии как направления в медицине, ориентированного на создание системы применения преимущественно немедикаментозных технологий в целях здоровьесбережения человека, профилактики распространенных неинфекционных заболеваний, медицинской, в т.ч. психологической реабилитации пациентов после тяжелых заболеваний, реабилитации и абилитации инвалидов»; пункт 2 – «Изучение механизмов действия, предикторов и критериев эффективности и безопасности применения немедикаментозных лечебных факторов и медико-социальных технологий в целях персонализированного подхода при разработке технологий повышения функциональных и адаптивных резервов организма, профилактики заболеваний, медицинской реабилитации пациентов, индивидуальных программ реабилитации и абилитации инвалидов»; пункт 4 – «Разработка и внедрение здоровьесберегающих технологий превентивной, трансляционной, персонифицированной и цифровой медицины с использованием природных лечебных факторов и других средств немедикаментозной терапии».

Степень достоверности и апробация результатов

Обоснованность и достоверность основных научных положений, выводов и практических рекомендаций работы подтверждается достаточным объемом клинического материала, грамотно спланированным дизайном исследования, применением современных методов обследования пациенток и современными методами статистического анализа полученных данных с учетом подходов доказательной медицины.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на следующих научных форумах: XIV International Magnesium Symposium «Magnesium in Health & Disease» (23–24 June 2016), Roma, Italy; VI Национальный научно-образовательный конгресс «Онкологические проблемы от менархе до менопаузы» (16–18 февраля 2022 г.), Москва, Россия; I-я международная конференция под эгидой журнала «Акушерство и гинекология» (24 февраля 2022 г.), Москва, Россия; 1-й

Международный конгресс по эстетической гинекологии и антивозрастной медицине (18–19 апреля 2022 г.), Москва, Россия; III Национальный междисциплинарный конгресс «Времена года. Женское здоровье – от юного до серебряного и золотого возраста» (20–21 октября 2022 г.), Москва, Россия; 34-я Межрегиональная научно-информационная конференция по акушерству и гинекологии для практикующих врачей «NOTA BENE!» (21 октября 2022 г.), Москва, Россия; 36-я Межрегиональная научно-информационная конференция по акушерству и гинекологии для практикующих врачей «NOTA BENE!» (02 декабря 2022 г.), Москва, Россия; VII Национальный научно-образовательный конгресс с международным участием "Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы" (15–17 февраля 2023 г.), Москва, Россия; Всероссийская научно-практическая конференция "Школа онкологов и радиологов" (30–31 марта 2023 г.), Саратов, Россия; II Всероссийский конгресс "Право на Жизнь" (20–21 апреля 2023 г.), Москва, Россия; VI Ежегодная международная научно-практическая конференция «Современные аспекты диагностики и лечения опухолей основных локализаций», посвященной 80-летию онкослужбы Донбасса (20–21 апреля 2023 г.), Донецк, Россия; VI Международный конгресс "Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине" (20–22 апреля 2023 г.), Новосибирск, Россия; 37-я Межрегиональная научно-информационная конференция по акушерству и гинекологии для практикующих врачей «NOTA BENE!» (21 апреля 2023 г.), Москва, Россия; Научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (18–19 мая 2023 г.), Судак, Россия; Научно-практическая конференция с международным участием «Реабилитация в гинекологии: современные реалии и взгляд в будущее» (24 октября 2023 г.), Москва, Россия; XXVII Российский онкологический конгресс 2023 (14–16 ноября 2023 г.), Москва, Россия; VII Российский конгресс с международным участием «Физическая и реабилитационная медицина» (11–12 декабря 2023 г.), Москва, Россия; VIII Национальный научно-образовательный конгресс с международным участием "Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы" (07–09

февраля 2024 г.), Москва, Россия; 39-я Межрегиональная научно-информационная конференция по акушерству и гинекологии для практикующих врачей «NOTA BENE!» (12 апреля 2024 г.), Москва, Россия; Научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (16–17 мая 2024 г.), Судак, Россия; Всероссийский междисциплинарный онлайн-проект с международным участием «Онкология без границ. Опухоли органов репродуктивной системы» (23–24 мая 2024 г.), Москва, Россия; XXII Международный конгресс «Реабилитация и санаторно-курортное лечение 2024» (2–3 сентября 2024 г.), Москва, Россия; Форум REYA (12 октября 2024 г.), Москва, Россия; IX Национальный научно-образовательный конгресс с международным участием «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (12–14 февраля 2025 г.)

Обсуждение и апробация диссертации были проведены на заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Протокол №5 от 20 декабря 2024 г., и на заседании Ученого Совета ФГБУ ФНКЦ МРИК ФМБА России, Протокол №9 от 25 декабря 2024 г.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертации используются в практической деятельности врачей физической и реабилитационной медицины, акушеров-гинекологов, онкогинекологов в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии федерального медико-биологического агентства», Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 67 им. Л. А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», Обществе с ограниченной ответственностью «Женский центр», Филиале «Онкологический центр № 1 Городской клинической больницы имени С. С. Юдина

Департамента здравоохранения города Москвы». Также результаты диссертации внедрены в учебный процесс на кафедре акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 60 печатных работ, в том числе:

- В изданиях, индексируемых в международных наукометрических базах данных (Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), базе RSCI – 23;
- В рецензируемых научных изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки России – 15;
- Иные публикации по теме диссертационного исследования – 16;
- Монографии по теме диссертационного исследования – 1;
- Материалы конференций и по теме диссертационного исследования – 1.
- Свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ – 3;
- Патенты на промышленный образец – 1.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 460 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 460 источников. Работа иллюстрирована 70 рисунками и 139 таблицами.

Благодарности

Автор выражает глубокую благодарность своим научным консультантам за всестороннюю помощь в проведении диссертационного исследования.

Автор благодарит акад. РАН, д.м.н., профессора Александра Давидовича Макацария за консультационную поддержку и ценные советы.

Автор также выражает глубокую благодарность сотрудникам Института превентивной и социальной медицины и ФГБУ ФНКЦ МРиК ФМБА России за их помощь и поддержку.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Состояние проблемы злокачественных новообразований женской репродуктивной системы

В мире отмечается тенденция к увеличению распространенности и «омоложению» онкологических заболеваний, в частности, к более частому появлению ЗНО женской репродуктивной системы у лиц фертильного возраста [1]. В 2020 году РМЖ оказался наиболее диагностируемым ЗНО у женщин (2,3 миллиона новых случаев – 11,7%), а РШМ продемонстрировал высокий показатель смертности (3,4%), несмотря на сравнительно невысокий процент заболеваемости (3,1%) [2]. В Российской Федерации (РФ) распространенность онкогинекологической патологии, не уступая мировым данным, остается на высоком уровне, имея восходящий тренд. Так, распространенность РТМ в 2018 г. составляла 180,48 и в 2022 г. – 194,47 на 100 тыс. населения; РЯ в 2018 г. 76,22 и в 2022 г. – 81,43 на 100 тыс. населения, соответственно; РШМ в 2018 г. 123,73 и в 2022 г. – 126,87 на 100 тыс. населения, соответственно; РМЖ в 2018 г. 471,79 и в 2022 г. – 523,39 на 100 тыс. населения, соответственно [3,24,25].

1.1.1 Рак эндометрия

Данное онкогинекологическое заболевание преимущественно диагностируется после наступления менопаузы, однако в последние годы отмечается увеличение количества случаев среди пациенток детородного возраста. Согласно исследованиям зарубежных специалистов, в развитых государствах (США, Канаде, Великобритании, Норвегии и Новой Зеландии) значительно возросло число женщин до пятидесяти лет с этим диагнозом [1,2,26,27]. Причинами подъема заболеваемости опухолей эндометрия в молодом возрасте является не только позднее планирование родов, но и растущая распространенность так называемой «метаболической триады» (ожирение, сахарный диабет и артериальная

гипертония), являющейся доказанным фактором риска гиперпластических процессов в эндометрии, в том числе и РЭ [28-33]. Это подчеркивает важность изменения образа жизни и профилактических мер. Другие факторы риска включают заместительную гормональную терапию, бесплодие, отсутствие родов, раннее менархе и позднюю менопаузу [34-36]. Риск-фактором развития РЭ является и атипическая гиперплазия эндометрия (АГЭ), являющаяся истинным предраковым поражением эндометрия [26,27,37]

РЭ включает в себя различные молекулярные подтипы, включая эстрогензависимые (эндометриоидные) опухоли I типа и неэстрогензависимые (неэндометриоидные) опухоли II типа. Патогенез опухолей I типа, связан с избытком эстрогена, мутациями гена *PTEN* и микросателлитной нестабильностью [38,39]. Они чаще встречаются у женщин молодого возраста с гиперэстрогенией, СПКЯ, и, являясь высокодифференцированными, характеризуются благоприятным прогнозом. Напротив, опухоли II типа, гистоморфологически чаще – серозно-папиллярный, светлоклеточный рак, характеризующиеся сопутствующими мутациями гена *TP53* и нестабильностью генома, встречаются чаще у женщин старшей возрастной группы, являются низкодифференцированными и более агрессивными, прогноз при этом менее благоприятный [40-43].

Недавние достижения в молекулярном профилировании (включая определение экспрессии генов по спектру РНК и белков в образце) значительно углубили понимание патогенеза РЭ, открывая путь к персонализированному подходу к ведению таких пациенток, включая иммунотерапию, таргетную терапию и оптимизацию хирургических подходов [44-46].

Стадирование РЭ осуществляют по данным интраоперационной ревизии и результатам послеоперационного гистологического исследования с помощью классификации TNM (UICC, 8-й пересмотр, 2016 г.) или обновленной классификации FIGO 2023 года, где дополнительно учитываются молекулярный профиль, лимфоваскулярная инвазия и наличие микрометастатического поражения ЛУ [47,48].

1.1.2 Рак яичников

РЯ входит в число ведущих причин смертности женщин от рака, на его долю приходится значительная часть гинекологических ЗНО. К факторам риска развития РЯ относятся возраст, семейный анамнез РЯ или РМЖ, мутации BRCA1 и BRCA2, а также репродуктивные факторы, такие как отсутствие родов или раннее менархе [49,50]. Кроме того, на его развитие могут влиять такие неблагоприятные факторы окружающей среды и образа жизни, как ожирение и использование гормональной терапии [51,52].

РЯ охватывает гетерогенную группу ЗНО с различными гистологическими и молекулярными подтипами. Серозная карцинома высокой степени злокачественности (англ. High grade serous carcinoma, HGSC) является наиболее распространенным и агрессивным подтипом, часто ассоциируемым с опухоль-специфическими мутациями в гене TP53 и нарушением репарации ДНК [53]. Другие подтипы включают эндометриоидную, светлоклеточную и муцинозную карциномы, каждая из которых обладает уникальными молекулярными изменениями и клиническими характеристиками. Достижения в области геномного профилирования позволили глубже понять молекулярный ландшафт рака яичников, облегчив разработку таргетной терапии [54-57].

Сложной задачей остается раннее выявление РЯ, поскольку его симптомы по большей части неспецифичны, а надежные скрининговые тесты не разработаны. Современные методы скрининга, такие как трансвагинальное УЗИ и определение концентрации СА-125 в сыворотке крови, обладают ограниченной чувствительностью и специфичностью, что приводит к высокому количеству ложноположительных результатов и ненужным вмешательствам [58,59,60]. Усилия по улучшению раннего выявления включают изучение новых биомаркеров и методов визуализации, а также моделей прогнозирования риска, учитывающих генетические и эпидемиологические факторы [61,62].

Пограничные опухоли яичников (ПОЯ) относятся к овариальным неоплазиям, занимающих в классификации ЗНО женской репродуктивной системы

промежуточное положение между доброкачественными и злокачественными патологиями [63,64]. На ПОЯ приходится порядка 15–20% случаев всех эпителиальных новообразований яичников, из которых 53% относятся к серозному типу, 43% – муцинозному. Реже встречаются эндометриоидные, светлоклеточные варианты и опухоли Бреннера – в 4% наблюдений. ПОЯ характерны для женщин репродуктивного возраста, в среднем – пациентки 38-53 лет [65,66]. Для ранних стадий (I-II стадии по классификациям TNM 8-го издания, 2017 года, FIGO 2009 года), при которых опухоль ограничена яичниками (I) или поражает их с распространением на малый таз (II), характерна 98% 5-летняя выживаемость, средняя 5-летняя выживаемость для всех стадий приближается к 90%. С гистологическим подтипом ПОЯ коррелирует 10-летняя выживаемость и варьирует от 60 до 95%, она так же зависит от наличия экстраовариальных опухолевых очагов – инвазивных имплантов [64,66].

1.1.3 Рак вульвы

Хотя РВ и встречается относительно редко по сравнению с другими ЗНО женской репродуктивной системы – частота встречаемости составляет 2,5–4,4 случая на 100 тыс. человек в год – существуют значительные трудности в его диагностике и лечении [67,68].

Основным фактором риска развития РВ является инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ-инфекция). Также факторами риска являются курение, иммуносупрессия и хронические воспалительные состояния [69-71]. Для определения патогенеза РВ решающее значение имеет понимание взаимосвязи между ВПЧ-инфекцией и другими факторами риска.

РВ включает гетерогенные гистологические подтипы, в частности, плоскоклеточный рак, меланому и аденокарциному [72-74]. Связанные с ВПЧ плоскоклеточные карциномы, особенно те, которые ассоциированы с типами ВПЧ высокого риска, демонстрируют различные молекулярные особенности и клинические характеристики по сравнению с ВПЧ-негативными опухолями.

Исследования молекулярного профилирования выявили потенциальные терапевтические мишени и прогностические маркеры РВ [75-79].

В последнее время наблюдается «омоложение» РВ, появление его у женщин репродуктивного возраста, что связывают с ролью ВПЧ и тенденцией роста инфицированности данным вирусом [80]. РВ часто протекает без клинических проявлений в течение длительного периода времени, может сопровождаться неспецифичными признаками в виде зуда, раздражения, боли. Поздние симптомы включают кровотечения, боль, выделения из влагалища, нарушения мочеиспускания и моторики желудочно-кишечного тракта [75,81,82].

Точный диагноз и стадирование имеют важное значение для принятия решений о лечении и прогнозирования при РВ [83-85]. Гистопатологическая оценка биоптатов в сочетании с методами визуализации, такими как магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография-компьютерная томография (ПЭТ-КТ), помогает охарактеризовать заболевание и определить степень распространения опухоли [86-88]. Достижения в области молекулярной диагностики, включая тестирование на ВПЧ и анализ биомаркеров, способствуют более точной стратификации риска и планированию лечения [86-88]. Одну из важнейших ролей в прогнозе заболевания играет наличие метастазирования в ЛУ [89].

Основным методом лечения является хирургическое вмешательство, объем которого зависит от стадии заболевания, локализации опухоли и индивидуальных особенностей пациентки. Неотъемлемыми компонентами лечения РВ признаны оптимизация КЖ и ведение пациенток в восстановительном периоде [90]. Стратегии ведения направлены на минимизацию ятрогенной (связанной с лечением) заболеваемости, сохранение сексуальной функции и удовлетворение психосоциальных потребностей посредством поддерживающей терапии и программ реабилитации [67,91]. Последующее долгосрочное наблюдение играет решающую роль в выявлении рецидивов заболевания, лечении осложнений, связанных с лечением, и улучшении общего самочувствия пациенток после лечения РВ [92,93].

1.1.4 Рак шейки матки

РШМ остается значительным бременем для глобального здравоохранения, несмотря на достижения в области скрининга и вакцинации против ВПЧ-инфекции [94,95]. Смертность от РШМ в возрастном диапазоне 35–59 лет выросла на 85,2% за 20-летний временной промежуток [2].

Основным этиологическим фактором является инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ-инфекция). Другие факторы риска включают курение, иммуносупрессию, ранний возраст начала половой жизни, наличие нескольких сексуальных партнеров и отсутствие регулярного скрининга шейки матки [96,97].

Постоянные усилия по улучшению охвата вакцинацией и доступности вакцин против ВПЧ имеют решающее значение для обеспечения защиты всего населения от РШМ [98-100]. За рубежом активно применяются 2-х, 4-х и 9-валентная вакцины против ВПЧ [101-104]. Однако в РФ имеющая наибольшие преимущества 9-валентная вакцина против ВПЧ недоступна, а 2-х и 4-х валентные до сих пор не включены в Национальный календарь профилактических прививок: поскольку их производство не локализовано, их включение отложено как минимум до 2026 г., хотя по предыдущим планам оно ожидалось в 2024-м [105,106].

Внедрение алгоритмов скрининга, стратификации риска и определение биомаркеров повышает качество диагностики РШМ, позволяя проводить целенаправленные вмешательства и сокращая количество избыточных диагностических процедур [107-110].

1.2 Методы противоопухолевой терапии злокачественных новообразований женской репродуктивной системы

1.2.1 Хирургическое лечение

Хирургический метод является одним из наиболее эффективных в рамках лечения ЗНО женских половых органов. При РЭ стандартизированным

хирургическим подходом считается тотальная гистерэктомия с сальпингоофорэктомией, который может быть заменен на альтернативный органосохраняющий вариант у желающих сохранить репродуктивную функцию и соответствующих определенным критериям, включая наличие эндометриоидной карциномы 1-й степени дифференцировки; отсутствие признаков метастазирования, а также инвазии в мышечный слой матки; фертильность; согласие на гормональную терапию прогестероном после хирургического вмешательства и готовность к регулярному медицинскому наблюдению [111].

Хирургическое удаление опухоли остается краеугольным камнем лечения РЯ, в наибольшей степени улучшающего прогноз при оптимальной циторедукции [112-114]. Хирургическое вмешательство по поводу ПОЯ является единственным рекомендуемым методом лечения, в то время как химиотерапия нежелательна независимо от гистологического типа и стадии опухоли [66].

Хирургическая резекция, включая обширное местное иссечение или радикальную вульвэктомию с лимфодиссекцией рассматривается в качестве основного радикального метода лечения плоскоклеточного РВ [4]. Для инвазивных форм РВ стандартом хирургического вмешательства является вульвэктомия с лимфаденэктомией пахово-бедренных групп лимфатических узлов, экстирпация влагалища является нежелательным объемом хирургического вмешательства – если опухолевый процесс локализован в верхней трети, следует проводить расширенную гистерэктомию с иссечением лишь верхней половины влагалища [5].

Радикальная гистерэктомия и тазовая лимфаденэктомия на сегодняшний день остаются стандартными хирургическими вмешательствами при ранних стадиях РШМ, хотя в течение последнего десятилетия появляется все больше данных в пользу применения минимально инвазивного подхода [115-118]. Сопутствующая химиолучевая терапия при этом является основным методом лечения местнораспространенных и неоперабельных опухолей [119,120].

Для РШМ существуют 2 классификации вариантов хирургического лечения: по M.S. Piver, F. Rutledge (1974) и D. Querleu, C.P. Morrow (2017). Первая включает 5 типов экстрафасциальной экстирпации матки с различной степенью вовлечения

отделов мочеточников и мочевого пузыря. Для второй классификации (Querleu-Morrow 2017) существуют определенные группы риска пациентов, в зависимости от размера опухоли, лимфоваскулярной и стромальной инвазии, в соответствии с которыми подбирается тип радикальной гистерэктомии [121]. Хирургические методы используются вплоть до IIВ стадии РШМ при низком и промежуточном рисках прогрессирования опухолевого процесса, в различной комбинации с химиолучевой терапией (ХЛТ). Сочетание хирургического и лучевого методов лечения является нежелательным из-за полученных в исследованиях негативных результатов безрецидивной выживаемости пациентов [6]. Важно отметить, что отличительной особенностью хирургического вмешательства на ОМТ при начальных стадиях РШМ является высокая агрессивность метода вследствие своей радикальности, которая приводит к утрате фертильности молодых пациенток и психоэмоциональному дистрессу. Одним из основных факторов риска развития осложнений в виде вагинальных свищей (фистул) является хирургическое лечение и лучевая терапия на ОМТ при РШМ [122-128].

За последние десятилетия многочисленные исследования показали преимущества органосохраняющей хирургии в отношении первично операбельного РМЖ (0, I, IIА, IIВ, IIIА (Т3N1M0) стадии). Радикальным хирургическим вмешательством является мастэктомия. Щадящие хирургические вмешательства представлены секторальной резекцией молочной железы, лампэктомией с/без последующей лучевой терапии. Медицинское сообщество все больше склоняется к нивелированию чрезмерных лимфодиссекций подмышечной группы ввиду частых постоперационных отеков (лимфедемы) и отсутствия клинической ценности при опухолях менее 5 см; клинически негативных лимфоузлов подмышечной впадины; менее, чем трех положительных лимфатических узлов; выборе органосохраняющего хирургического вмешательства (в комбинации с лучевым воздействием на всю ткань молочной железы) [129].

Таким образом, можно сделать вывод, что хирургические методы лечения из года в год совершенствуются, модифицируются в сторону органосохраняющих

техник и занимают лидирующие позиции в качестве основных подходов в ведении пациенток со ЗНО женской половой системы. Несмотря на все эти современные тенденции, радикальные вмешательства все еще остаются незаменимыми при опухолях поздних стадий и оказывают негативное воздействие на морфофункциональное и психологическое состояние женщин.

1.2.2 Современные подходы к химио- и лучевой терапии

Хотя хирургическое вмешательство остается основным методом лечения РВ, вспомогательные методы лечения, такие как лучевая терапия и химиотерапия, могут применяться для снижения риска местного рецидива или лечения запущенной стадии [130,131]. Показанием к лучевой терапии является наличие двух и более опухолевых очагов в паховых лимфатических узлах с экстракапсулярным распространением при раннем РВ (ограниченным вульвой). Микроинвазивный РВ (стадия IA) следует лечить исключительно хирургическим методом. При распространении процесса в паховые/тазовые лимфатические узлы может применяться адъювантная химиолучевая терапия первичного очага и пораженных лимфоузлов [68,75]. Альтернативной стратегией является использование неoadъювантной химиотерапии цисплатином или карбоплатином и паклитакселом для уменьшения узлов перед лучевой терапией [132-134]. Сама первичная опухоль преимущественно удаляется хирургическим путем, однако, в случаях, когда это невозможно (первичная хирургическая резекция крупной опухоли способна повредить анус, уретру) – одновременная химиолучевая терапия может быть оптимальной опцией с доказанной эффективностью [75,135]. Общими тенденциями в применении химиолучевой терапии при РВ, РШМ и РЭ являются использование этих методов в качестве адъювантного лечения при неблагоприятных факторах (факторах риска), таких как большой размер опухоли, глубокая стромальная инвазия и инвазия лимфатического сосудистого пространства, вовлечение параметрия, неадекватная резекция краев при хирургическом удалении первичного очага [136].

При РЯ после хирургического вмешательства в качестве стандартной терапии первой линии применяются схемы химиотерапии препаратами на основе платины, часто в сочетании с таксанами [137,138]. У определенных групп пациентов, особенно у пациенток с мутациями *BRCA* или рецидивирующим РЯ продемонстрировали эффективность таргетные препараты и их комбинации, такие как ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (англ. poly(ADP-ribose) polymerase, PARP) и бевацизумаб, а также антиангиогенные средства [139,140]. Первичная циторедуктивная хирургия (англ. primary cytoreductive surgery, PCS) с последующей адъювантной системной терапией и интервальная циторедуктивная хирургия (англ. interval cytoreductive surgery, ICS) после неoadъювантной химиотерапии (англ. neoadjuvant chemotherapy, NACT) в настоящее время рассматриваются как проверенные альтернативы, каждая со своими преимуществами и недостатками. В клинической практике решения о выборе между PCS и ICS зависят от многоуровневых параметров: характеристик самой опухоли, пациента и организации доступа к данным видам терапии на уровне системы здравоохранения региона [114].

Иммунотерапия, включая ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (англ. immune check point inhibitors, ICIs), перспективна как новый метод лечения, хотя необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить ее роль в ведении пациенток с РЯ [141,142]. В случае ПОЯ химиотерапия представляется неэффективной и единственным рекомендуемым методом выступает хирургический [66].

В настоящее время консервативные методы лечения больных распространенным и рецидивирующим РШМ ограничены и не демонстрируют высокой эффективности. Иммунотерапия является многообещающим подходом к лечению РШМ, однако ее изучение эффективности и безопасности ее применения еще не завершено. Новые терапевтические методы, такие как ICIs и таргетные агенты, обещают улучшить результаты лечения при распространенном или рецидивирующем РШМ. Хотя пембролизумаб является важной вехой в качестве первого моноклонального антитела – ингибитора поверхностного белка иммунных

и опухолевых клеток PD-1, одобренного для лечения РШМ, он демонстрирует относительно низкую частоту ответа [143].

У пациенток с карциномой молочной железы *in situ* применяют адъювантную лучевую терапию с последующей гормональной терапией у подходящих по типу опухоли пациентов для снижения риска рецидива [144-146]. Несколько проспективных рандомизированных исследований по поводу карциномы молочной железы *in situ* продемонстрировали положительное влияние лучевых адъювантных сессий на частоту рецидивов РМЖ, но не на отдаленную выживаемость. Для инвазивного и распространенного РМЖ ХЛТ признана в качестве эффективного метода как в неоадъювантном, так и в адъювантном вариантах. Гормоночувствительный РМЖ (имеющий в опухолевых клетках рецепторы к эстрогенам) хорошо поддается гормональной терапии, которая может быть как самостоятельным методом лечения, так и входить в состав комбинированной тактики [144-146].

Сочетание существующих консервативных вариантов терапии ЗНО женской репродуктивной системы должно решаться в индивидуальном порядке и основываться на гистологическом и биохимическом типе опухоли, стадии, успешности хирургического вмешательства, соотношении риска и пользы для конкретного пациента, перспективы его КЖ, возможных осложнений и прогноза.

1.2.3 Последствия противоопухолевого лечения

Радикальный подход к лечению у женщин репродуктивного возраста приводит к потере фертильности, развитию ПОЭС, сексуальной дисфункции, психоэмоциональным расстройствам, снижению социальной активности, которые во многом определяют прогноз и качество дальнейшей жизни пациенток. Резкое снижение уровня половых гормонов сопровождается вегетососудистыми, нейроэндокринными и нейропсихическими расстройствами, влияющими на системные функции организма [7,8,147].

Вследствие снижения уровня эстрогенов происходят атрофические изменения во влагалище, проявляющиеся сухостью, болью, жжением и диспареунией [7-14,147,148]. Развитие сексуальной дисфункции может иметь серьезные негативные последствия для самооценки, в том числе из-за снижающегося количества эпизодов интимной близости, и сопутствующему этому кризису в отношениях с мужем [15-17,147,148]. По данным проспективных исследований, женщины после лечения онкогинекологических опухолей в среднем в 40% случаев сталкиваются с расстройствами сексуальной сферы. При этом при РЭ доля возрастала до 80% [15-17,149].

Таким образом, с каждым годом во всем мире растет число молодых пациенток с онкогинекологической патологией, прошедших радикальное противоопухолевое лечение, а значит становится все более актуальным не только количество, но и качество прожитых лет жизни.

1.3 Качество жизни больных со злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы и методы его оценки

1.3.1 Анализ предикторов, ухудшающих качество жизни

Наиболее значимые факторы можно поделить на биологические, психологические и социальные (Рисунок 1.1). К первым относятся вид и объем хирургического вмешательства, осложнение в виде лимфедемы, усталость, слабость и боль, морфофункциональные изменения, нарушения микробиоты влагалища, возраст, менопауза. У женщин репродуктивного возраста имеет место ятрогенная преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ), формирующаяся как вследствие хирургического вмешательства (овариоэктомия или экстирпация матки [150] – вследствие периперационного повреждения яичников), так и на фоне химиолучевой терапии [151].



Рисунок 1.1 – Факторы, влияющие на психосоциальное и сексуальное благополучие пациенток со злокачественными новообразованиями репродуктивной системы

К психологическим факторам относятся восприятие постоперационных изменений, затруднения в самообеспечении, повседневной активности; страх перед хирургическим вмешательством, тяжелым противоопухолевым лечением, рецидивом заболевания и последствий; депрессия и замкнутость. Социальные факторы включают дезадаптацию, отстранение от привычной общественной жизни, сексуальную дисфункцию и табуированность этой темы, отсутствие партнера [67].

1.3.1.1 Метаболические расстройства

Избыточный вес и ожирение не только повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа, но также являются доказанными факторами риска развития различных типов рака [152]. Хотя ожирение расценивается в качестве предиктора различных онкогинекологических

заболеваний, включая РЭ, РЯ, РВ, среди всех видов рака увеличение ИМТ наиболее тесно связано с заболеваемостью и смертностью от РЭ [152,153]. Ожирение запускает механизм гормональных изменений, при котором жировая ткань превращается в источник эстрогенов. Этот процесс сопровождается увеличением содержания эстрогенов в крови, что связано с особенностями их метаболизма в условиях избыточного накопления жира.

Это способствует аномальной пролиферации клеток эндометрия, тем самым повышая вероятность канцерогенеза. Другими механизмами, посредством которых ожирение, как предполагается, увеличивает риск РЭ, являются инсулинорезистентность, хроническое воспаление и секреция адипокинов [154-156].

Аналогичным образом, при РЯ ожирение вовлечено в нарушение функции яичников и гормонального баланса, потенциально влияя на пролиферацию клеток и механизмы репарации ДНК. В зонтичном обзоре систематических обзоров и мета-анализов ожирение наряду с диабетом, избыточной массой тела, курением приведено в числе факторов риска РЯ [157], хотя и признается, что биологические механизмы, лежащие в основе связи избыточной массы тела и ожирения с РЯ, до конца не выяснены и не согласованы. В частности, возможными эндокринными медиаторами влияния избыточного веса на риск РЯ могут быть прогестерон и лептин. Такое влияние может быть связано с повышенным уровнем инсулина, андрогенов и свободного IGF-I. Также повышенный ИМТ демонстрирует обратную связь с уровнем глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и прогестерона, и прямую – со свободным тестостероном у женщин в пременопаузе. Упомянутые гормональные факторы, по-видимому, независимо или совместно участвуют в канцерогенезе РЯ [158-161].

Влияние ожирения на развитие РВ многогранно, охватывая как гормональные, так и механические факторы. Увеличенная доля жировой ткани связана с повышенной секрецией провоспалительных цитокинов и адипокинов, способствующих хроническому воспалению, играющему значимую роль в канцерогенезе. Кроме того, ожирение может привести к хроническому

раздражению и трению в области вульвы, потенциально предрасполагая к развитию предраковых поражений [162,163].

Хотя при РШМ прямая связь с ожирением по сравнению с другими ЗНО репродуктивной системы менее выражена, ожирение связано с различными факторами риска, такими как нарушение иммунитета, создающее условия для инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ), которые в совокупности способствуют канцерогенезу [162].

Ожирение также оказывает негативное влияние на своевременность диагностики онкогинекологических заболеваний. Поздняя диагностика РЯ связана с ожирением, которое влияет на клиническую картину. Примерно 3/4 РЯ диагностируются на поздних стадиях, что негативно сказывается на 5-летней выживаемости. При РШМ ожирение, особенно морбидное, приводит к более высокой вероятности ошибочного скрининга, неадекватной клинической оценки, повышает риск пропуска скрытых или частично видимых поражений. У пациентов с ожирением РШМ часто диагностируется на поздних стадиях заболевания, несмотря на регулярное обследование, и вероятность развития РШМ у них в два раза выше, чем у худых пациентов [162,164-168].

Эти положения подчеркивают важность комплексных стратегий борьбы с ожирением для снижения риска развития и бремени ЗНО репродуктивной системы, подчеркивая необходимость персонализированных программ реабилитации, направленных как на индивидуальные, так и на популяционные детерминанты ожирения.

1.3.1.2 Генитоуринарный менопаузальный синдром и вульвовагинальная атрофия

Фактором, вносящем наибольший вклад в снижение КЖ онкогинекологических больных, является ПОЭС, развивающийся вследствие применения радикальных хирургических методов лечения. Дефицит эстрогенов,

возникающий в рамках ПОЭС, лежит в основе всех его клинических проявлений: ГУМС, нейровегетативные, эндокринные и психологические нарушения.

ГУМС — это комплекс симптомов, возникающих на фоне гипоестрогении и поражающих мочевыводящие и репродуктивные органы. Особую уязвимость демонстрирует слизистая оболочка мочеполовых путей, отличающаяся высокой плотностью эстрогеновых рецепторов [7,147]. Недостаток эстрогенов оказывает негативное влияние на ткани, чувствительные к этим гормонам благодаря наличию специфических рецепторов. В структуре половой системы ключевым проявлением ГУМС становится вульвовагинальная атрофия (ВВА), которая серьезно ухудшает КЖ [169,170].

Структура влагалищного эпителия включает четыре основных слоя: базальный, парабазальный, характеризующиеся высокой скоростью деления клеток, промежуточный и поверхностный [147,171]. Промежуточный слой накапливает гликоген, а поверхностный подвергающийся постоянному обновлению. Эстрогеновые рецепторы преимущественно локализуются в базальном и парабазальном слоях, где они поддерживают пролиферативную активность клеток. В то же время промежуточный и поверхностный слои практически не содержат таких рецепторов [147,171]. При дефиците эстрогенов нарушается их взаимодействие с рецепторами, что приводит к подавлению митотической активности в слоях локализации эстрогеновых рецепторов (Рисунок 1.2).

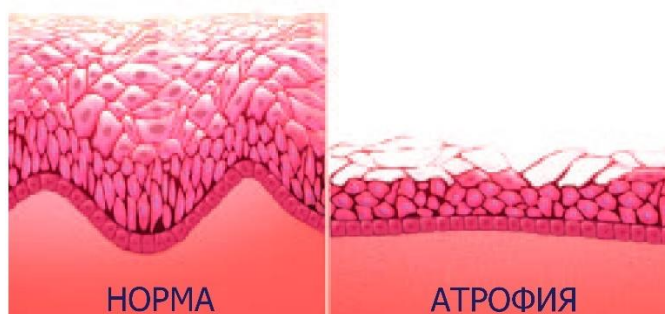


Рисунок 1.2 – Истончение эпителия влагалища при дефиците женских половых гормонов (адаптировано из [147])

В условиях сохраняющегося естественного процесса слияния клеток поверхностного слоя это вызывает истончение эпителия, уменьшение размеров клеток и снижение запасов гликогена в промежуточном слое влагалищного эпителия [147,172].

Лактобактерии, являющиеся основными представителями нормальной микрофлоры влагалища, черпают энергию из гликогена. В процессе его модификации выделяется молочная кислота, которая снижает pH влагалищной среды до оптимальных значений (3,8–4,5), препятствуя размножению бактерий – условно-патогенной и патогенной флоры, преимущественно грамотрицательных анаэробных представителей [147,171,172].

Прекращение производства гликогена приводит к утрате основного источника питания для лактобактерий, их последующей гибели и дестабилизации влагалищной микрофлоры. В результате pH смещается в диапазон 5,5–7,0, что открывает "ворота" для роста патогенных микроорганизмов (Рисунок 1.3).

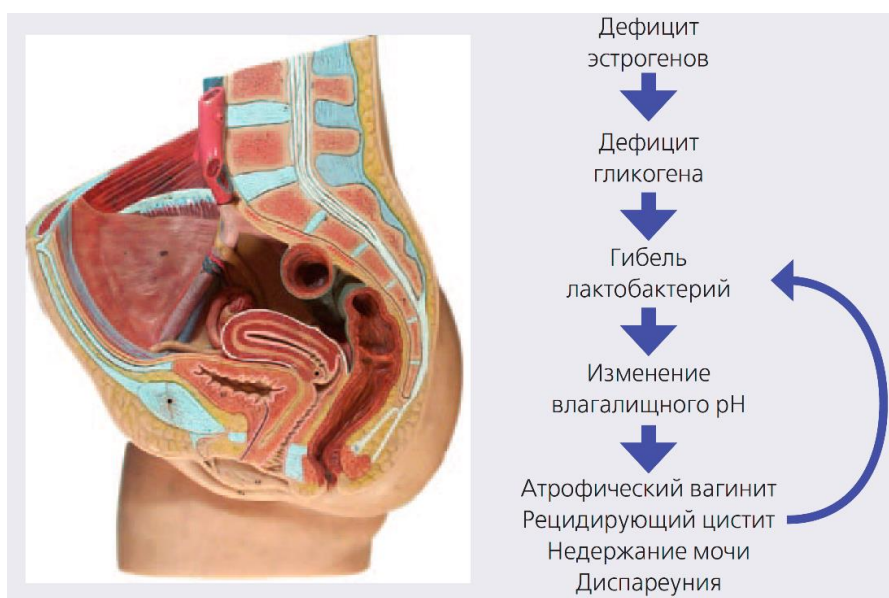


Рисунок 1.3 – Патогенез вульвовагинальных расстройств, обусловленных снижением выработки эстрогенов (адаптировано из [147])

Основными симптомами ВВА является триада: сухость, зуд и жжение. Также к ним часто присоединяется диспареуния – боль и дискомфорт при интимной близости. Часто отмечаются контактные кровянистые выделения, вторичное

инфицирование. При обследовании имеет место т. н. «молчаливая атрофия», когда она клинически никак себя не проявляет, т. е. женщина не предъявляет жалоб акушеру-гинекологу, но уже видна при кольпоскопии [147]. Аналогичные атрофические патологические изменения происходят в уретре, мочевом пузыре. Клинически эти изменения проявляются в опущении половых органов, дизурических явлениях (недержание мочи, болезненные и частые мочеиспускания), повышенной чувствительности к повреждениям и увеличенной чувствительности к химическим, физическим и инфекционным воздействиям [8]. При хирургических вмешательствах, сохраняющих яичники или их часть, климактерическое состояние наступает постепенно, и яичники могут продолжать функционировать до естественной менопаузы. Однако у 25–50% женщин с органосохраняющими хирургическими вмешательствами может произойти преждевременная менопауза в течение нескольких дней или месяцев. В целом, у 75–90% пациенток после хирургической менопаузы развивается ПОЭС и клиника климактерия уже в первые дни после хирургического вмешательства. Овариэктомия у женщин репродуктивного возраста приводит к системным изменениям в первые месяцы послеоперационного периода [13,14].

1.3.1.3 Дистресс, тревога и депрессия

ЗНО репродуктивной системы, включая РЭ, РЯ, РВ и РШМ, создают значительную физическую и психологическую нагрузку для пациентов. Среди психосоциальных аспектов чрезмерная, негативная форма стресса, которая приводит к физическому, эмоциональному или социальному истощению (дистресс) выделяется как решающий фактор, негативно влияющий на исходы пациенток с онкогинекологическим раком.

Дистресс у таких больных охватывает спектр психологических реакций, включая инсомнию, тревогу, депрессию, обусловленные страхом рецидива и неуверенностью в будущем. Уровень дистресса у этих пациенток часто превосходит таковой при других типах рака из-за тесной связи

онкогинекологических заболеваний с потерей женственности, сексуальности и репродуктивной функции [173-176].

Развитию дистресса способствуют такие факторы, как диагноз опасного для жизни заболевания, опасения по поводу фертильности и сексуальности, тревога, связанная с предстоящим лечением, страх рецидива, физические симптомы, такие как хроническая боль и усталость, а также высокое финансовое бремя заболевания и дефицит социальной поддержки [173]. Кроме того, на уровень дистресса может негативно влиять стигматизация – культурное и общественное отношение к женскому здоровью и, в частности, к онкогинекологическому раку [177,178].

Высокий уровень стресса негативно влияет на КЖ и результаты лечения онкогинекологических больных. Дистресс связан со снижением приверженности к лечению, длительными госпитализациями, нарушением иммунной функции, усугублением физических симптомов и снижением показателей выживаемости. Кроме того, дистресс может усложнить лечение боли и побочных эффектов, связанных с ЗНО репродуктивной системы [175,179-181].

Связь между дистрессом и развитием рака и метастазированием продемонстрирована в нескольких клинических случаях и экспериментальных исследованиях. Стресс вызывает секрецию медиаторов, таких как катехоламины, кортизол и окситоцин, через активацию гипоталамус-гипофизарно-адrenalовой оси и симпатической нервной системы. Эти гормоны и нейротрансмиттеры влияют на опухолевый рост, регулируя клеточные сигнальные пути и активность раковых клеток. Активированные адренергические рецепторы способствуют пролиферации и инвазии раковых клеток, а также регулируют взаимодействие опухоли с ее микроокружением. Глюкокортикоиды и окситоцин также участвуют в развитии рака и метастазировании [182].

Наконец, ряд факторов риска развития онкологических заболеваний включая курение и злоупотребление алкоголем, в свою очередь, могут являться поведенческими последствиями стресса, тревоги и депрессии. Также данные предикторы снижения КЖ у онкогинекологических больных могут являться причиной суицида, поэтому не стоит их недооценивать [182,183].

1.3.1.4 Дефицит магния

Стресс различной природы (физический, психический) увеличивает потребность организма в магнии и служит причиной формирования его дефицита. Дистресс и дефицит магния (ДМ) являются взаимообусловленными процессами, усугубляющими друг друга (Рисунок 1.4).

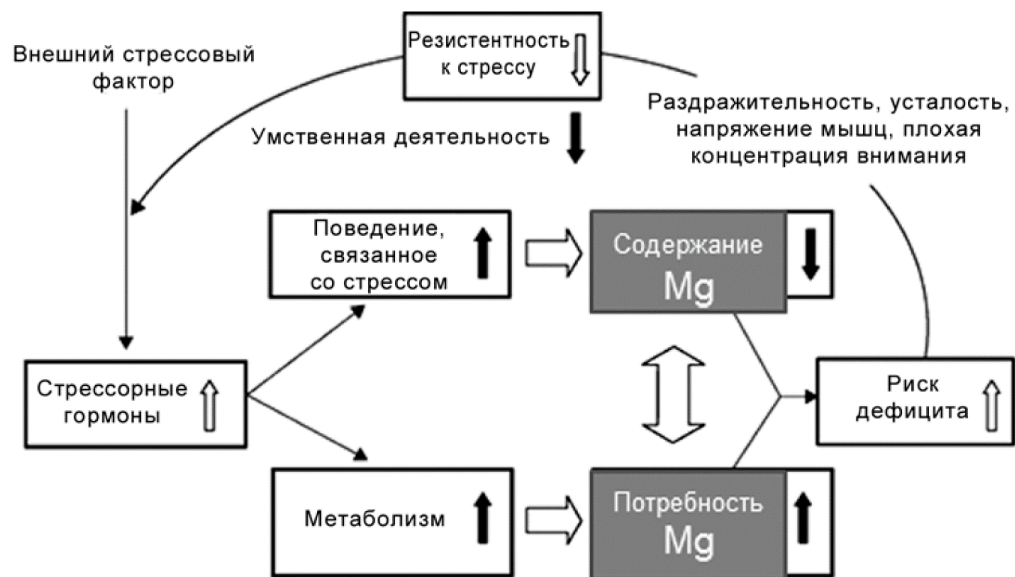


Рисунок 1.4 – «Порочный круг» взаимосвязи стресса и дефицита магния [184]

Магний участвует в регуляции состояния клеточной мембраны и трансмембранном переносе ионов Na^+ и Ca^{2+} , а также в образовании, накоплении, переносе и утилизации энергии, свободных радикалов и продуктов их окисления. При ДМ повышается проницаемость клеточной мембраны для ионов Na^+ и Ca^{2+} , что приводит к гипервозбудимости гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО), увеличению транскрипции кортикотропин-рилизинг фактора в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, повышению уровня адренокортикотропного гормона в плазме. Это, в свою очередь, индуцирует развитие дезадаптации и тревоги со спектром психосоматических симптомов [184].

Дистресс приводит к повышенному выведению магния из организма, что способствует формированию его дефицита. В свою очередь при ДМ снижается

способность противостоять стрессу, усугубляя его последствия, в том числе увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Дотация магния в этом случае может разорвать порочный круг и нормализовать адаптацию к стрессу [184].

Существует физиологический антагонизм между магнием и эстрогенами. Уровень магния достоверно снижается во время эстрогеновой (фолликулярной) фазы менструального цикла и обратно пропорционально – уровню эстрогена в сыворотке. Повышенный уровень эстрогенов в плазме крови также способствует выведению из организма синергиста магния пиридоксина (витамина В6). Физиологический антагонизм между эстрогенами, магнием и пиридоксином существенно усугубляется при пероральном приеме эстрогенсодержащих препаратов, включая МГТ [185].

Достоверно определить недостаток магния непросто из-за уникальных особенностей его обмена. Организм способен поддерживать постоянный уровень магния в крови за счет высвобождения его из запасов, находящихся в мышцах, костях, внутренних органах. При этом нормальные значения магния в крови не исключают наличие его дефицита в целом. Поэтому следует в первую очередь обращать внимание на клинические проявления ДМ, что представляется возможным посредством использования опросников [183,184,186].

Ранее ДМ считали его содержание в сыворотке меньше 0,7 ммоль/л. Однако в последние годы инициирован пересмотр референсных значений содержания магния в крови, поскольку были накоплены данные о том, что концентрация магния $\leq 0,8$ ммоль/л ассоциирована со статистически значимым повышением риска развития ряда патологий, в то время как содержание магния $> 0,8$ ммоль/л соответствовало достоверному снижению коморбидности [187,188].

В предыдущих широкомасштабных наблюдательных исследованиях мы продемонстрировали высокую распространенность ДМ в различных когортах женщин. Так, распространенность ДМ у беременных составила 81,2% в исследовании MAGIC-1 [189,190] и 80,9% в MAGIC-2 [191], у женщин с гормонзависимыми заболеваниями и состояниями (исследование MAGYN) –

варьировал от 67,3% у женщин, использующих оральную контрацепцию до 82,1% у пациенток с остеопорозом [192-198]. Однако исследований распространенности ДМ у пациенток с ЗНО репродуктивной системы в анамнезе не проводилось, поэтому это представляет большой научный и практический интерес.

1.3.1.5 Хроническая боль и другие неврологические расстройства

До 50% женщин сообщают о постоянной боли через месяцы или годы после хирургического вмешательства по поводу ЗНО репродуктивной системы. Данный симптом может проявляться в виде локализованного или распространенного дискомфорта, нейропатической или скелетно-мышечной боли. Распространенные очаги хронической боли включают место хирургического вмешательства (грудная клетка при РМЖ, таз и нижнюю часть живота при РЭ, РЯ, РВ и РШМ) [199-204].

Этиология хронической боли многофакторна и включает хирургическую травму, биологические факторы (воспаление, повреждение тканей, включая последствия хирургических вмешательств, нейропатическую боль вследствие поражения нервной системы и/или компрессии нервов; дисфункцию ноцицептивной системы вследствие центральной сенситизации и нарушения нисходящих антиноцицептивных систем; генетическую предрасположенность), психологические факторы (хронический стресс, изменяющий работу гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси; чрезмерная фиксация на болевых ощущениях; тревогу и депрессию, а также социальные факторы [202]; трудовую дисфункцию, когда страх потери работы или инвалидизации поддерживает хронизацию боли; социальную дезадаптацию и изоляцию, когда недостаток поддержки усиливает переживания, связанные с болью) [181,201-205].

Хроническая боль негативно влияет на КЖ и исход восстановления. Постоянная боль мешает повседневной деятельности, приводит к снижению подвижности, инсомнии, сексуальной дисфункции и нарушает эмоциональное благополучие. Это может способствовать инвалидности, социальной дезадаптации, снижению производительности труда и психологическому стрессу, включая

тревогу и депрессию (замыкая «порочный круг») [168,206]. Бремя хронической боли затрудняет общий процесс восстановления и адаптации.

Наряду с хронической невропатической болью, к неврологическим осложнениям относят травматические невромы, формирующиеся через 1–12 месяцев после хирургического повреждения периферических нервов, а также мононевропатии. Эти состояния могут возникать во время хирургического вмешательства, например, из-за механического воздействия ретрактора на мышцы или вследствие неправильной позиции оперируемой. Так, чрезмерные сгибание, отведение и наружная ротация бедра в положении Тренделенбурга могут вызывать сдавление бедренного нерва и латерального кожного нерва бедра паховой связкой. В результате женщины испытывают боль и/или сталкиваются с двигательными расстройствами [181].

1.3.1.6 Нарушение сексуальной функции

Болевые ощущения, анатомические изменения (например, изменение формы гениталий, влияющих на восприятие собственного тела), повреждение нервов и образование рубцовой ткани после хирургического вмешательства наряду с психоэмоциональными расстройствами играют значительную роль в формировании нарушений сексуальной функции [151,172,173,181-183]. Значительная часть женщин испытывает снижение желания, возбуждения и удовлетворенности. Последствия сексуальной дисфункции выходят за рамки физической близости и могут негативно повлиять на отношения в семье, самооценку и общее КЖ [207,208].

Распространенность сексуальных расстройств и характер сексуальной дисфункции разнятся в зависимости от видов рака у женщин и хирургических вмешательств [183,192,209,210]. Проведение радикальной гистерэктомии при РШМ может привести к значимым изменениям, включая укорочение влагалища, снижение естественной лубрикации и развитие аноргазмии. Ее особенностью является то, что культя влагалища не фиксируется, а поддерживающие ткани не

восстанавливаются [172,211,212]. С учетом этих различий необходим индивидуальный подход к лечению и реабилитации [213].

Около 50% больных, перенесших лечение онкогинекологического заболевания, сообщают о сексуальной дисфункции [13,18,214]. В исследовании Gao Н. с соавт. (2017) у 68,6% пациенток с РЭ была выявлена сексуальная дисфункция, а 55,9% и вовсе не имели половых контактов после хирургического вмешательства [18]. Это связано как с отсутствием партнера у женщины, так и с возникшими сексуальными проблемами с партнером. Если пациентка находится в отношениях, то психосексуальная реабилитация пары является важным фактором, определяющим КЖ обоих партнеров [208].

Сексуальная дисфункция после хирургического вмешательства по поводу ЗНО репродуктивной системы может иметь серьезные последствия для КЖ и психосоциального благополучия, усиливая, в свою очередь, тревогу и депрессию, способствуя установлению барьеров в коммуникации с партнером и сексуальной неудовлетворенности. Решение сексуальных проблем имеет важное значение для комплексного лечения и содействия общему благополучию.

1.3.1.7 Венозная тромбоэмболия

Тромбоз у онкологических пациентов является важным предиктором плохого прогноза. Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) развивается примерно у 8 % пациентов с ЗНО, а пациенты после химиотерапии составляют 13 % от общего пула ВТЭ и имеют повышенное содержание гомоцистеина в сыворотке [215]. Есть основания полагать, что существует тесная связь между гомоцистеин-индуцированной ВТЭ и раком. В нашей недавней работе мы продемонстрировали, что риск ВТЭ в 2,99 раза выше у больных РЯ, РШМ, раком тела матки (РТМ) и РМЖ I–IV стадий с сывороточным уровнем гомоцистеина ≥ 22 мкмоль/л по сравнению с пациентками с содержанием гомоцистеина < 22 мкмоль/л., т.е. уровень гомоцистеина в крови является независимым фактором риска ВТЭ у пациенток с ЗНО репродуктивной системы [215]. Исходя из этого, оправданно

стремиться к целевому уровню гомоцистеина в крови <22 мкмоль/л, осуществляя контролируемую дотацию фолиевой кислоты.

Вместе с тем, лежащий в основе рак-ассоциированного тромбоза механизм, индуцированный гипергомоцистеинемией, является сложным и не до конца изученным. В частности, на фоне дефицита фолиевой кислоты происходит нарушение обмена метионина, что приводит к повышению содержания гомоцистеина. Он может формировать димеры и комплексы с белком, способствующие появлению свободных радикалов; образовывать гомоцистеин-тиолактон, формирующий ковалентные связи с остатками лизина или аргинина в белках, что приводит к образованию нерастворимых агрегатов, нарушающих деятельность сердечно-сосудистой системы; способствовать нарушению обмена оксида азота (NO), вызывая таким образом повреждение клеток эндотелия; нарушать работу тромбомодулина и инициировать протеин С-зависимую инактивацию фактора Va; снижать секрецию NO, приводя к усилению агрегации тромбоцитов и уменьшению антитромботической активности эндотелиальных клеток; вызывать окислительный стресс и активировать тромбоциты, что приводит к эндотелиальной дисфункции, повреждению стенки сосудов и тромбозу [215-221].

Другим молекулярным механизмом является нетоз, рассматривающийся рассматривается как механизм, основанный на способности нейтрофилов выделять NETs (neutrophil extracellular traps, внеклеточные ловушки нейтрофилов). Эти структуры, напоминающие паутину, формируются в ходе активации защитных функций нейтрофилов, которые могут неконтролируемо усиливаться в условиях воспаления или злокачественного роста. Образование NETs было впервые описано в 2004 г. как ранее неизвестная стратегия нейтрофилов для борьбы с микроорганизмами, но сегодня известно, что, кроме этого, NETs выполняют ключевую роль в реализации механизмов воспаления, а также в патогенезе неинфекционных заболеваний, таких как аутоиммунные заболевания и рак [222].

Нетоз запускает опухолевая ткань, выделяя гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (англ. granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF), а также образование NETs могут индуцировать некоторые

химиотерапевтические препараты. Нейтрофилы при этом выделяют сети деконденсированного хроматина с гистонами. В составе NETs могут присутствовать различные гистоны, способствующие прогрессии рака и резистентности к терапии, такие как эластаза, катепсин G (англ. cathepsin G, CG) и матриксная металлопротеиназа-9 (англ. matrix metalloproteinase-9, MMP-9) [223-227]. В нашем недавнем исследовании мы продемонстрировали достоверно более выраженный рост концентрации NETs у пациенток с РЯ, РТМ, РШМ и РМЖ после адъювантной химиотерапии паклитакселом и карбоплатином по сравнению с пациентками после хирургического вмешательства. При этом всех пациенток с ЗНО репродуктивной системы сывороточные уровни маркеров нетоза цитруллинированный гистон H3 (англ. citrullinated histone H3, citH3) и миелопероксидаза (англ. myeloperoxidase, MPO)) до начала терапии были достоверно повышены по сравнению с контрольной группой, у пациенток после хирургического вмешательства не было выявлено значимого изменения их уровня в сравнении с исходным, но у пациенток, прошедших 2 курса химиотерапии, содержание биомаркеров нетоза в крови значимо увеличивалось. Результаты свидетельствуют в пользу того, что нетоз – это один из процессов, лежащих в основе протромботического состояния при проведении химиотерапии, а citH3 и MPO отражают потенциальную роль воспаления и NETs во многих аспектах патогенеза онкологических заболеваний, включая метастазирование опухоли и риск развития тромбозов у онкобольных [228,229].

1.3.2 Комплексная оценка качества жизни больных

Составляющими КЖ у женщин, перенесших ЗНО репродуктивной системы, являются различные аспекты физического, эмоционального, социального и функционального благополучия. Для всесторонней оценки КЖ и здоровья можно использовать два различных, но взаимодополняющих подхода: субъективную оценку КЖ и объективную оценку эффективности лечения и реабилитации, выражающейся в повышении КЖ.

Субъективная оценка в первую очередь включает самооценку (или совместную с врачом оценку) пациентов о статусе симптоматики и своих функциональных способностях посредством заполнения анкет, валидированных опросников и тестов [230]. Эти инструменты охватывают широкий спектр психосоциальных факторов, включая эмоциональный стресс, боль, общее самочувствие, уровень тревоги и депрессии, когнитивные функции, интимную сферу и социальное функционирование [231,232]. Предоставляя обратную связь непосредственно от пациенток, субъективная оценка дает ценную информацию об их субъективном опыте и восприятии КЖ, позволяя медицинским работникам оценить влияние рака и его лечения на различные аспекты их жизни.

Для оценки КЖ могут использоваться универсальные инструменты, применяющиеся помимо онкологии в других терапевтических направлениях: например, Госпитальная шкала тревоги и депрессии (англ. HADS – Hospital anxiety and depression scale); Шкала самооценки дистресса Международного общества психосоциальной онкологии (англ. IPOS – International Psychosocial Oncology Society) [150]; Краткий опросник Всемирной организации здравоохранения для оценки КЖ (WHOQoL-BREF – World Health Organization Quality of Life questionnaire – Brief Version); Опросник "Самочувствие – Активность – Настроение" (САН); Опросник для диагностики ДМ (MDQ – Magnesium Deficiency Questionnaire) и др. Также активно применяются опросники, нацеленные на верификацию аспектов КЖ у более узких групп пациентов, таких как, женщины в менопаузе (например, Модифицированный менопаузальный индекс (ММИ) Куппермана-Уваровой), для оценки сексуальной функции (например, Индекс женской сексуальной функции (англ. FSFI – Female Sexual Function Index), пациентов с ЗНО (например, опросник для функциональной оценки КЖ больных раком (англ. FACT – The Functional Assessment of Cancer Therapy scale), как общий (англ. «General» – FACT-G), так и с расширениями для конкретных типов); Опросник КЖ Европейской организации исследования и лечения рака и др.) [230,232-234].

Оценка КЖ у пациенток с ЗНО репродуктивной системы имеет важное значение для воплощения персонализированного синдромального подхода [235]. Однако субъективная оценка имеет свои ограничения, включая потенциальные искажения, такие как ошибки воспоминаний, предвзятость социальных предпочтений и индивидуальная интерпретация симптомов. Например, у пациенток более молодого возраста в большей степени изменяется общее здоровье и эмоциональная сфера, в то время как у пожилых – физическое функционирование [236,237]. На снижение КЖ, помимо ЗНО, могут влиять коморбидные заболевания, низкий социально-экономический статус и отсутствие партнера [18,238-240]. Также стоит отметить, что характеристики, связанные с КЖ, чаще исследовались в поперечных (с одним визитом пациента) исследованиях малой статистической мощности [241-243]. Следовательно, субъективные показатели не всегда могут точно отражать истинный статус пациенток в восстановительном периоде после лечения онкогинекологических заболеваний, поскольку индивидуальная интерпретация и восприятие могут сильно различаться. Чтобы свести к минимуму эти ограничения и обеспечить более объективную оценку КЖ, оправданно дополнить субъективную оценку КЖ объективными показателями здоровья, полученными при инструментальных и лабораторных обследованиях.

Объективная оценка включает в себя сбор и анализ количественных данных, относящихся к физическому здоровью, функциональному статусу и исходам конкретного заболевания [231]. Она включает в себя объективные показатели [173], такие как данные антропометрии и объективного осмотра (например, ИМТ), визуализации (например, данные УЗИ, КТ, МРТ), данных лабораторной диагностики (например, оценка микробиома, pH-среды влагалища) биохимические маркеры (например, оценка опухолевых маркеров в биологических жидкостях, оценка углеводного, липидного профиля) и функциональные пробы (например, тесты на физическую работоспособность, тесты на сердечно-легочную функцию). Благодаря количественной оценке физиологических параметров и биомаркеров объективная оценка дает более стандартизированный и клинически значимый взгляд на состояние здоровья пациенток в восстановительном периоде после

лечения ЗНО репродуктивной системы, позволяя медицинским работникам отслеживать прогрессирование или рецидив заболевания, оценивать эффективность лечения и реабилитационных мероприятий, выявлять потенциальные осложнения или сопутствующие (коморбидные) заболевания [244-248].

Субъективная оценка КЖ и объективная оценка здоровья, дополняя и усиливая друг друга, дают возможность получить детальное представление о благополучии пациенток в восстановительном периоде после лечения онкогинекологического рака, выявляя сильные стороны и области, которые могут потребовать дополнительного вмешательства или поддержки. Такой интегративный подход, предполагая гармоничное сочетание субъективной оценки самочувствия и объективных медицинских показателей, обеспечивает более целостное и достоверное понимание благополучия пациенток, повышая надежность и обоснованность оценки различных составляющих КЖ у женщин, перенесших ЗНО репродуктивной системы. Взаимодополняемость этих методов обеспечивает более точную идентификацию проблемных зон, которые могут остаться вне внимания при использовании только одного из подходов. Например, пациентка может субъективно оценивать свое состояние как удовлетворительное, но объективные данные могут указывать на необходимость коррекции программы реабилитации. И наоборот, выраженные психоэмоциональные расстройства при нормальных лабораторных показателях требуют вовлечения психотерапевта.

Таким образом, оценка КЖ у онкогинекологических пациентов требует комплексного и многомерного подхода, сочетающего субъективную оценку с объективной. Используя сильные стороны обоих подходов, представители медицинского сообщества могут получить ценную информацию о результатах лечения и реабилитации, своевременно адаптируя оказание персонализированной помощи и поддержки с учетом всех индивидуальных потребностей и обстоятельств. Это соответствует современным принципам биопсихосоциальной модели оказания медицинской помощи, где пациент рассматривается как сложная система физических, эмоциональных и социальных взаимосвязей.

1.4 Технологии реабилитации женщин со злокачественными новообразованиями репродуктивной системы

1.4.1 Методики и технологии реабилитации онкогинекологических больных

Решение о назначении физиотерапии у онкогинекологических больных должно приниматься с учетом индивидуальных особенностей, поскольку многие физические факторы, а также общие и тепловые физиотерапевтические процедуры способны стимулировать рост злокачественных опухолей. Тем не менее, ряд физиотерапевтических методов можно применять в восстановительном периоде после хирургического лечения злокачественных новообразований женской репродуктивной системы.

Чрескожная электронейростимуляция (ЧЭНС, англ. transcutaneous electroneurostimulation, TENS) может использоваться при ведении пациентов с болевым синдромом, а также с целью восстановления функции мочеиспускания. Есть данные о применении ЧЭНС после радикальной гистерэктомии у пациенток с РШМ [249]. Ее применение способствует устранению боли, нормализации кровотока и обмена веществ, снижая медикаментозную нагрузку. Курс ЧЭНС может составлять от 3 до 10 процедур с повторением через 3–6 месяцев.

Физиотерапевтические методы, основанные на биологической обратной связи (БОС) у женщин со злокачественными новообразованиями репродуктивной системы в восстановительном периоде после хирургического лечения могут применяться для укрепления мышц тазового дна. БОС основана на выполнении комплекса специализированных упражнений для мышц тазового дна, при этом пациентка подключена к системе компьютерного мониторинга [231]. Это позволяет в режиме реального времени непрерывно отслеживать активность мышц тазового дна и брюшной области и другие физиологические параметры. В результате женщина получает возможность контролировать и регулировать силу сокращения и расслабления мышц, наблюдая за их работой через мультимедийный интерфейс. БОС-терапия способствует восстановлению тонуса и укреплению

мышц тазового дна, усилению лифтинга стенок влагалища, улучшению кровообращения тканей, повышению эрогенной чувствительности и усилению удовольствия от интимной близости. Она также помогает пациенткам развить навык правильного управления мышцами тазового дна, способствует снижению болевых ощущений в области малого таза и наружных половых органов, нивелированию симптомов стрессового недержания мочи. Как правило, БОС-терапия включает 10–15 занятий (обычно 2–3 раза в неделю) по 25–30 минут, с периодическим повторением курсов. Контроль функционального состояния проводится 1 раз в год.

Фракционный CO_2 -лазер может быть эффективным и безопасным методом лечения ВВА у онкогинекологических пациенток. Воздействие CO_2 -лазера способствует утолщению многослойного плоского эпителия и улучшению кровоснабжения влагалищных стенок. Это, в свою очередь, помогает ослабить или полностью устранить основные симптомы атрофии влагалищного эпителия и уротелия, такие как сухость, зуд, жжение, дискомфорт и диспареуния [250,251]. Курс терапии с использованием CO_2 -лазера включает 3–5 процедур с интервалом в один месяц. Каждая процедура длится около 15–20 минут. Рекомендовано периодически повторять применение фракционного CO_2 -лазера для поддержания результата.

При признаках лимфедемы может эффективно применяться низкоинтенсивная лазерная терапия – инфракрасная лазеротерапия в импульсном режиме, которая способствует уменьшению воспалительных процессов, снижению болевых ощущений и улучшению объема движений в конечности. Кроме того, низкоинтенсивная лазерная терапия способствует ускорению заживления и эпителизации тканей при лечении инфекций, возникающих на фоне лимфостаза, улучшению лимфатического дренажа, формированию новых лимфатических путей, улучшению моторики лимфатической системы [252,253]. Используются импульсная мощность 5–7 Вт на импульс, частота 1500 Гц и время воздействия 5 минут на каждое обрабатываемое поле. Процедуры проводятся ежедневно, курс

включает 10–12 сеансов. Курсы инфракрасной лазеротерапии следует периодически повторять.

Частью реабилитационных физиотерапевтических мероприятий у пациенток в восстановительном периоде может быть магнитотерапия, в частности, транскраниальная магнитостимуляция (ТМС) [254,255]. Магнитотерапия эффективно дополняет комплексное физиотерапевтическое лечение, помогая улучшить общее состояние, нормализовать сон и снизить интенсивность болевого синдрома, а также уменьшить частоту и выраженность побочных реакций на лечение. Это способствовало проведению курса лучевой терапии в установленные сроки и повысило качество жизни у данной группы больных. Курс терапии обычно включает 12–20 сеансов продолжительностью от 20 минут до 1 часа каждый, которые проводятся либо каждый день, либо с периодичностью 3–4 сеанса в неделю [173]. В случае необходимости повторного курса ТМС следует выдержать перерыв продолжительностью не менее 4–8 недель.

Гипербарическая оксигенация представляет собой методику, при которой пациент помещается в специальную барокамеру с концентрацией кислорода, достигающей 100%. Благодаря этому значительно усиливается насыщение крови кислородом. Повышенное содержание кислорода в крови, в свою очередь, помогает улучшить трофику органов и тканей, запустить метаболические каскады, удалить продукты бескислородного обмена и ускорить репаративные процессы [232,256]. Гипербарическая оксигенация также повышает эффективность цитостатиков и снижает выраженность токсических эффектов химиолучевой терапии [257,258]. В восстановительной терапии пациенток после хирургического лечения ЗНО репродуктивной системы основными показаниями ГБО являются улучшение микроциркуляции, снижение отеков, ускорение заживления швов и профилактика инфекционных осложнений после операции, а также улучшение высшей нервной деятельности, принимая во внимание, что такие пациентки испытывают дистресс, тревогу и депрессию [259-261].

Курс гипербарической оксигенации обычно назначается индивидуально и зависит от основного онкогинекологического заболевания и сопутствующей

патологии. Его продолжительность составляет обычно 8–12 сеансов (ежедневно по одному сеансу длительностью 40–60 минут).

Эффективным средством реабилитации для пациенток с онкогинекологическими заболеваниями является электросон. Особенно показан данный метод женщинам с психоэмоциональными расстройствами, сопровождающимися дистрессом, тревогой и депрессией, а также ПОЭС, при котором гормональный дисбаланс усиливает вышеперечисленные проявления. Электросон способствует нормализации функций высших отделов головного мозга и снижает медикаментозную нагрузку на организм [262]. Процедуры проводятся ежедневно или через день, курс лечения обычно включает от 12 до 20 сеансов. Курсы лечения в восстановительном периоде после хирургического лечения онкогинекологических заболеваний должны периодически повторяться.

Ксенонотерапия помогает скорректировать проявления ПОЭС в послеоперационном периоде. Этот метод позволяет уменьшить выраженность и частоту таких симптомов, как снижение АД, приливы, боли в мышцах и суставах, раздражительность и нарушения сна. Кроме того, низкодозная ксенонотерапия способствует нормализации ритмической активности мозга и улучшению психоэмоционального состояния. При этом уменьшается тревожность, утомляемость, повышается качество сна, улучшаются аппетит и работоспособность. У пациенток с метаболическим синдромом ксенон способствует улучшению гемодинамики и оказывает органопротективное действие [263]. Ксенонотерапия может выполняться, начиная уже с 4-х суток после хирургического вмешательства по поводу онкогинекологического заболевания. Курс состоит из 5 сеансов с периодичностью раз в день. Продолжительность каждого составляет 15–20 минут, по завершению проводится дополнительная оксигенация. Применение т.н. экспоненциального режима заключается в повышении содержания ксенона на 2–4% на каждом сеансе с одновременным уменьшением его продолжительности с 20 минут при концентрации 10–12% до 10 минут при концентрации 20–22% [264].

У онкогинекологических больных в составе комплексной терапии могут быть использованы некоторые методики акупунктуры [265]. Акупунктура имеет психологический эффект, в т.ч. при дистрессе и при невропатической боли [266]. Подбор биологически активных точек осуществляют с учетом индивидуальных особенностей пациентки, в частности, исходят из сегментарно-метамерной иннервации матки и яичников. Ключевыми являются точки, расположенные в нижней части живота, в области крестца. Также применяют точки нижних конечностей, которые, хотя и относятся к отдаленным, но имеют общие сегменты с органами репродуктивной системы. Кроме этого, могут включаться 4–5 «общеукрепляющих» точек. Курс акупунктуры состоит из 10–15 сеансов, проводящихся ежедневно. При необходимости курс периодически повторяют.

В составе алгоритма комплексной психотерапевтической поддержки женщин в реабилитационном периоде после хирургического лечения оправданно использовать когнитивно-поведенческую терапию – метод, направленный на выявление и изменение негативных моделей мышления и поведения с целью улучшения психического здоровья и качества жизни [267]. Когнитивный подход основывается на предположении, что психологические проблемы и нервно-психические расстройства возникают из-за нелогичных или нерациональных убеждений и мыслей, а также из-за дисфункциональных стереотипов мышления. Постулируя, что изменение этих мыслей и убеждений может привести к изменению эмоций и поведения, когнитивный подход направлен на решение проблем через переосмысление установок и убеждений. Поведенческий подход, вытекающий из теории бихевиоризма, фокусируется на изменении поведения. Он предполагает поощрение и подкрепление желаемых форм поведения, при этом нежелательное поведение не подкрепляется. По мере корректировки поведения изменяются и эмоциональные реакции, и стереотипы мышления. Также улучшению психоэмоционального состояния способствует творческая деятельность и коммуникация с эрготерапевтом, аудио-, арт- и ароматерапия.

При сексуальных проблемах у онкогинекологических пациенток показано привлекать сексолога, который предложит способы поддержания интимных

отношений. Методы психотерапевтической коррекции сексуальных расстройств включают выяснение отношения пациентки к вопросам сексуальности, ее восприятие половой роли, отношения с партнером и представителями противоположного пола, патогенетическую психотерапию – выявление причин и механизмов сексуальных нарушений, анализ личности пациентки, исследование ее переживаний и бессознательных конфликтов, которые могут влиять на сексуальную жизнь, тренинговые методы, основанные на обучении и регулярном повторении техник, способствующих формированию позитивных установок. Курс может включать индивидуальные и парные сессии с постепенным усложнением заданий, помогающих пациентке и ее партнеру преодолеть дискомфорт, связанный с изменениями образа тела и эмоционального состояния и адаптироваться к новым условиям [268-272].

Частью лечебной физкультуры (ЛФК) является диафрагмальное дыхание, обучить которому женщину необходимо до хирургического вмешательства по поводу онкогинекологического заболевания. Примерный комплекс лечебно-гимнастических упражнений для онкогинекологических пациентов во время пререеабилитации включает следующие упражнения в положении лежа на спине, ноги на ширине плеч, согнуты в коленях, руки за голову, локти в стороны: вдох через нос, живот выпячивается вперед; пауза; выдох через рот, живот втянут; после выдоха пауза. Данное упражнение следует повторить 4–8 раз в медленном темпе. Другое упражнение регулирует ритмичную работу мышц живота и таза: вдох — живот выпячивается; пауза; выдох — изменение угла наклона таза; надавить поясницей и стопами на опору, потянуться, затем опуститься и расслабиться. Это упражнение следует повторить 8–15 раз в медленном темпе. Следующее упражнение тренирует грудное дыхание: лежа на спине, ноги на ширине плеч, согнуты в коленях; руки на ребра, упор на ладони; вдох через нос — живот втянуть; пауза; выдох через рот — живот выпятить. Это упражнение следует повторять 4–8 раз в медленном темпе.

ЛФК является и важным компонентом реабилитации в послеоперационном периоде, способствуя улучшению кровообращения, питания тканей и иннервации,

а также укреплению мышц тазового дна. Это, в свою очередь, помогает устранить застойные явления, снизить болевые ощущения и воспаление, нормализовать работу мочеполовой системы и ускорить заживление послеоперационных ран. Одним из примеров являются упражнения Кегеля: начав с расслабленного положения, следует сосредоточиться на мышцах тазового дна вокруг влагалища, мочеиспускательного канала и ануса, во время вдоха медленно сжимать эти мышцы, удерживая сжатие на 3–5 секунд, и плавно расслаблять мышцы во время выдоха. Во время выполнения не нужно напрягать другие мышцы тела (ягодицы, живот или бедра). Каждый сеанс должен содержать 10-15 подходов, данные упражнения следует выполнять регулярно [273-276]. Регулярное выполнение упражнений ЛФК, включая такие формы, как индийские и китайские практики (йога, цигун), пилатес, дансинг-терапию, скандинавскую ходьбу – в зависимости от предпочтений пациентки – в восстановительном периоде после хирургического вмешательства снижает риск возникновения тревоги и депрессии, а также уменьшает слабость, тошноту, рвоту и болевой синдром, способствуя улучшению настроения и КЖ.

Климато- и ландшафтотерапия также являются важными компонентами реабилитационной программы для тех пациенток с онкогинекологическими заболеваниями, которые завершили полный курс радикальной противоопухолевой терапии и не имеют признаков рецидива или метастазов опухоли. Эти методы помогают улучшить общее состояние, восстановить нарушенные функции организма, улучшить работоспособность и, как следствие, способствуют повышению КЖ. Среди методов климато- и ландшафтотерапии можно выделить лечебные прогулки, солнечные ванны, аэротерапию и терренкур. Лечебные прогулки через красоту окружающей природы и свежий воздух помогают поднять настроение, оказывают успокаивающее и расслабляющее воздействие на пациенток. Солнечные ванны: способствуют укреплению иммунной системы. Процедуры, связанные с вдыханием чистого воздуха в условиях моря или гористой местности, способствуют улучшению дыхательной функции и общего состояния здоровья. Дозированные физические нагрузки в виде пеших прогулок и подъемов

по горным маршрутам, способствуют улучшению кровообращения и физической выносливости. В зависимости от состояния женщины могут составляться маршруты разной длины (от 500 метров и выше), постепенно следует переходить к более длинному маршруту. Количество прогулок в рамках курса также рассчитывается и корректируется на индивидуальной основе.

Из всего многообразия методов и технологий реабилитации вышеперечисленные имеют наиболее предпочтительный профиль доказательности и доступности с точки зрения представленности на рынке и финансовых затрат. Поэтому в рамках данной работы они были рассмотрены в качестве подходящих для включения в комплексную программу реабилитации.

1.4.2 Основные принципы и этапы реабилитации в онкогинекологии

Методы лечения ЗНО, включая радикальное хирургическое вмешательство и химиолучевую терапию в первую очередь нацелены на спасение жизни и улучшении физического здоровья. Реабилитация же направлена на контроль всех составляющих континуума здоровья: все меры направляются на повышение КЖ – такое изменение здоровья, чтобы пациент мог вести полноценную жизнь, реализуя такие же социальные потребности, как и в общей популяции [20-22]. В XXI веке реабилитация пациентов выходит на новый уровень значимости и становится основной стратегией общественного здравоохранения, играя ключевую роль в контроле ассоциированных с ЗНО репродуктивной системы заболеваний и состояний, что улучшает прогноз и снижает инвалидизацию [149,277,278].

Ассоциацией онкологов России предложена модель реабилитации онкогинекологических пациенток [279,281], представленная предреабилитацией (пререабилитацией, англ. *prehabilitation*) и тремя этапами реабилитации.

Пререабилитация – это ключевой этап, который начинается сразу после постановки диагноза и завершается перед началом специализированного лечения. В нее входят физическая подготовка (ЛФК, дыхательные упражнения), психологическая поддержка, рекомендации по дотированию витаминов,

нутриентов, микро- и макроэлементов, а также и информационное сопровождение пациентов. Пререеабилитация помогает соматически и психически подготовиться к предстоящему лечению [279].

I этап реабилитации – реабилитация в период специализированного лечения, которая должна проводиться в отделениях медицинских организаций по профилю основного заболевания, в т.ч. ранняя реабилитация после хирургического вмешательства – ЛФК с включением дыхательной гимнастики, ранней активизации, растяжки, аэробной, силовой нагрузок; назначение антикоагулянтов и компрессионный трикотаж для предупреждения ВТЭ, лечение болевого синдрома, массаж и психотерапевтическая поддержка [279].

II этап реабилитации – реабилитация в стационарных условиях (реабилитационные центры, отделения реабилитации) [280], в ранний восстановительный, поздний реабилитационный периоды, а также в период остаточных явлений течения заболевания. Включает силовые нагрузки, аэробные упражнения, растяжку. При лимфедеме – мануальный лимфодренаж, ношение компрессионного трикотажа, ЛФК, уход за кожей, а также пневмокомпрессию, низкоинтенсивную лазеротерапию и низкочастотную магнитотерапию, глубокую осцилляцию (массаж переменным магнитным полем, а также акупунктуру [279].

III этап реабилитации – реабилитация в раннем и позднем реабилитационных периодах и при остаточных явлениях течения заболевания [280], проводящаяся амбулаторно и в санаторно-курортных организациях. Включает психологическую поддержку и информирование пациенток, методики релаксации, гипнотерапию, массаж, физическую активность. При нарушении мочеиспускания показаны упражнения для укрепления мышц тазового дна, терапия с применением биологической обратной связи (БОС-терапия), тиббиальная нейромодуляция, электростимуляция мышц тазового дна и промежности [279].

Также в документе приведены рекомендации при химиотерапии (ЛФК, массаж, спортивная ходьба, низкоинтенсивная лазеротерапия и чрескожная электростимуляция для коррекции полинейропатии, криотерапия при алопеции) и лучевой терапии (ЛФК, низкоинтенсивная лазеротерапия, вагинальные

дилататоры, психологическая коррекция) [279]. Следует отметить, что данная модель – общая для всех типов ЗНО женских половых органов, а также эти рекомендации не размещены в рубрикаторе Минздрава РФ.

1.4.3 Модификация образа жизни

Достижение здорового ИМТ — ключевая цель в ведении пациентов с хроническими заболеваниями, включая онкогинекологическую патологию. Этот показатель отражает баланс между потреблением и расходом энергии, а также служит важным маркером метаболического здоровья. Достижение оптимального ИМТ осуществляется через комплексный подход, включающий физическую активность и изменение поведенческих привычек, включая коррекцию рациона. Эти меры не только способствуют нормализации массы тела, но и снижают уровень глюкозы в крови, уменьшают инсулинорезистентность и способствуют подавлению хронического воспаления, что подтверждается уменьшением сывороточного уровня провоспалительных цитокинов и других маркеров воспаления [282-285].

Контроль питания — основа изменения образа жизни для женщин с ЗНО репродуктивной системы. Исследования подтверждают значимость конкретных продуктов и рациона в профилактике и лечении рака. Противораковая диета строится на употреблении фруктов, овощей, цельнозерновых продуктов, нежирного белка и полезных жиров. Ее ключевые компоненты — биологически активные вещества (например, индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат), антиоксиданты, омега-3 жирные кислоты и клетчатка, которые обладают противовоспалительным, антиоксидантным и иммуномодулирующим эффектами. [285-289]. Более того, пищевые добавки, такие как витамин D, куркумин и экстракт зеленого чая, продемонстрировали потенциал в дополнении к традиционным методам лечения рака и нивелировании побочных эффектов, связанных с основным лечением [288].

1.4.4 Информационная поддержка

Пациентке необходимо дать возможность получать своевременные исчерпывающие ответы на возникающие вопросы о состоянии ее здоровья и вероятных осложнениях. Для этого необходимо выстроить преемственность между стационаром и амбулаторным реабилитационным центром, организовать ведение больной специалистом физической и реабилитационной медицины (ФРМ) [181,232]. В этом контексте полезны очные программы обучения и просвещения как лиц, оказывающих реабилитационную помощь, так и для пациентов [271]. Например, в Японии такая комплексная мультидисциплинарная программа внедрена с 2010 г. и продолжает свое развитие, демонстрируя клиническую значимость и эффективность [294].

Телемедицина позволяет больным онкогинекологического профиля находиться на связи со своим врачом-онкологом или хирургом, психологом, реабилитологом из любой точки мира, что значительно повышает шансы на успешную реабилитацию и снижение частоты осложнений, депрессии и тревожных расстройств, повторных госпитализаций [183]. Примером может служить предложенная модель коммуникационной онлайн-платформы, обеспечивающей совместную работу врачей и пациентов Франции и Кубы [291].

Цифровое здравоохранение может являться эффективным средством, с помощью которого женщины могут найти советы, обменяться информацией о заболевании и найти доступ к связанным с их проблемами мероприятиям конфиденциально, без ограничений по времени, месту или социальному кругу. Отечественным примером такой инициативы является наш проект «Консультариум» для женщин, планирующих беременность, который реализован в гибридном формате очных мероприятий и онлайн-трансляций, а также страниц в социальных сетях [292]. Подобные безопасные, эффективные и высококачественные ресурсы цифрового здравоохранения могут быть успешно разработаны в соответствии с потребностями и других когорт пациентов, включая пациенток с ПОЭС после лечения ЗНО репродуктивной системы [293]. Также

важной является осведомленность и осознанность самих женщин о менопаузе и расстройствах, с ней связанных, в частности депрессии.

Данные подходы являются полезными в плане доступа к актуальной медицинской информации женщин из отдаленных областей и ведущих напряженный образ жизни с высокой занятостью, предоставляя новые, доступные и инклюзивные возможности для расширения прав и возможностей женщин и тем самым улучшения качества их жизни. Однако это может работать только при условии подачи медицинской информации в доступном для понимания неспециалисту здравоохранения виде. Следует подчеркнуть, что несмотря на ограниченность исследований эффективности и безопасности стратегий цифрового здравоохранения для подавляющего большинства терапевтических направлений, такие доказательства накоплены для психического здоровья [293,294]. Нерешенной проблемой является качество информации, которой обмениваются инфлюэнсеры (от англ. influence – влияние) в соцсетях и на форумах пациентов: оно разнится и чаще всего основано на мнениях, личном опыте или мифах, а не на научных данных. Кроме этого, поскольку рынок цифрового здравоохранения в значительной степени не регулируется, существует риск того, что ряд игроков поставит коммерческую выгоду в ущерб этике [183,293]. Такая ситуация усиливает уязвимость пациенток при выборе безопасных и научно обоснованных цифровых терапевтических вмешательств и ресурсов самопомощи. Поэтому консультирование в этом аспекте следует рассматривать как часть алгоритма комплексной психотерапевтической поддержки [293-295].

Т.о., информационная поддержка пациенток с ЗНО репродуктивной системы остается крайне важной и актуальной. При правильном использовании онлайн-ресурсов возможно повысить эффективность применения удаленной поддержки наравне со все еще незаменимыми очными инициативами. Вместе с тем проблемой являются пробелы в регулировании рынка цифрового здравоохранения, вследствие чего качество предоставляемой специалистам здравоохранения и пациентам информации может разниться: часто доминируют коммерчески ангажированная

информация, личное мнение или опыт в ущерб информации, основанной на данных доказательной медицины.

1.4.5 Минимизация проявлений постовариэктомического синдрома

ПОЭС создает серьезные проблемы для КЖ и благополучия пациенток в восстановительном периоде после радикального хирургического лечения ЗНО [149,296]. Лечение проявлений ПОЭС – ГУМС и ВВА – требует комплексного подхода, включающего менопаузальную гормональную терапию (МГТ) и/или негормональные методы лечения патологического климактерия [171]. Решение о начале МГТ должно приниматься индивидуально, исходя из таких факторов, как тип рака, его стадия и профиль риска рецидива у пациента. Важно взвесить преимущества облегчения симптомов с потенциальными рисками, включая риск рецидива рака или сердечно-сосудистых осложнений. На сегодня не определены четкие показания, противопоказания и сроки назначения МГТ пациенткам в восстановительном периоде после лечения ЗНО репродуктивной системы [297].

В тех случаях, когда возможно обойтись без МГТ, имеются противопоказания или отказ женщины от МГТ, следует использовать фитоэстрогены, включая пищевые добавки на основе сои, цимицифуги и красного клевера. Также в контролируемом сравнительном исследовании был продемонстрирован эффект комплекса мер, включающего комбинацию органических солей магния с пиридоксином, климадинон, и воздействие импульсным низкочастотным электромагнитным полем нетепловой интенсивности и светотерапии [298]. Нормализация объективных показателей состояния вегетативной нервной системы и психоэмоционального статуса позволяет приблизить психовегетативный профиль к таковому у женщин с физиологическим течением климактерия (Рисунок 1.5).

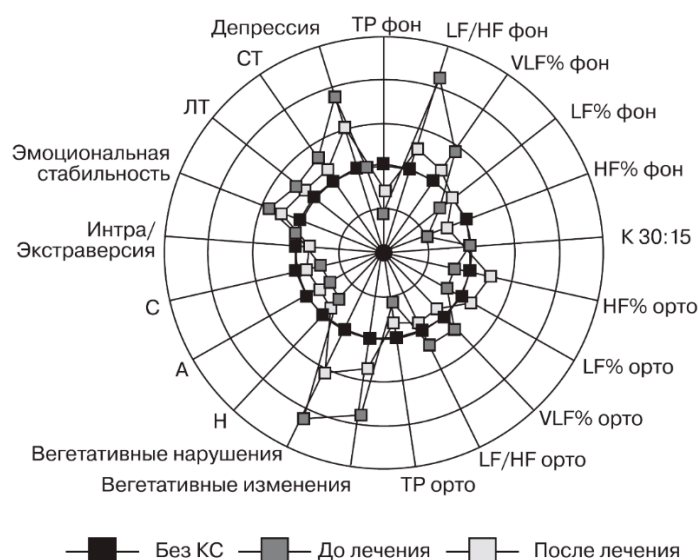


Рисунок 1.5 – Психовегетативный профиль женщин с физиологическим и патологическим течением климактерия до и после применения комплекса негормональной терапии и реабилитации (адаптировано из [298])

Помимо МГТ, для борьбы с менопаузальными нарушениями могут использоваться бисфосфонаты, антидепрессанты и противосудорожные препараты (ПСП). В частности, как эффективные помощники в контроле приливов себя зарекомендовали пароксетин, габапентин, венлафаксин и другие лекарственные средства, преимущественно применяющиеся в неврологии и психиатрии [292,293].

Из физиотерапии кроме магнитотерапии могут активно использоваться электросон, нормобарическая гипокситерапия, а также плазмаферез и ксенонотерапия [301-303].

При симптомах ГУМС и ВВА оправданно отдавать предпочтение местным формам эстриола, поскольку для него убедительно продемонстрировано отсутствие эстрогенных эффектов на эндометрий: при местном применении эстриол обладает селективным действием на урогенитальный тракт (улучшает пролиферацию слизистых оболочек влагалища, уретры и шейки мочевого пузыря, стимулирует размножение лактобактерий и снижает pH влагалища, что в результате ведет к уменьшению колонизации энтеробактериями) и практически не влияет на пролиферацию эндометрия матки. При этом терапия в поддерживающем режиме должна носить долгосрочный характер, поскольку при ее прекращении после восстановления микрофлоры и слизистой оболочки закономерно происходит

регресс с нарастанием симптомов ВВА и ГУМС [147,151]. Для поддержания здоровья слизистой оболочки важно сочетать использование увлажняющих средств и лубрикантов с комплексными средствами, включающими молочную и гиалуроновую кислоты. Гиалуроновая кислота способствует заживлению тканей, контролирует воспаление и усиливает защиту слизистой от инфекций. Витамины А и Е, в свою очередь, могут служить дополнительной защитой для слизистой влагалища в период прохождения лучевой терапии [304-308].

Наконец, при угрозе развития преждевременной недостаточности яичников вследствие лечения онкогинекологических заболеваний женщинам фертильного возраста с нереализованной репродуктивной функцией на временном интервале между постановкой диагноза до начала лечения целесообразно предложить ряд превентивных мер, таких как криоконсервация ткани яичников, яйцеклеток, эмбрионов и др. [151].

1.4.6 Контроль синдрома хронической боли и неврологических расстройств

Эффективное лечение хронической боли требует комплексного подхода, адаптированного к индивидуальным потребностям пациента, с учетом таких факторов, как тип и стадия рака, объем хирургического вмешательства и наличие сопутствующих (коморбидных) заболеваний, принимая во внимание тот факт, что нередко онкогинекологические пациентки – женщины пожилого возраста с большим количеством хронических неинфекционных заболеваний, включая метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания. Болевому синдрому могут сопутствовать неболевые соматические симптомы, что усиливает психологический дистресс от боли и в итоге ухудшает общий психический и соматический статус пациентов [309].

Так, при хирургических вмешательствах по поводу ЗНО, таких как гистерэктомия, одним из самых тяжелых и трудно контролируемых последствий является хроническая тазовая послеоперационная боль (ХПБ), патофизиология которой замыкается в порочный круг, приводя к морфофункциональным

изменениям в нервной системе, и из симптома модифицируется в самостоятельное заболевание [310-312]. Патологическими механизмами возникновения ХПБ выступают снижение эстрогеновой антиноцицептивной функции, накопление субстанции Р и центральная сенситизация с понижением порога болевой чувствительности. В половине случаев ХПБ является невропатической. В литературе описываются механизмы, не связанные с дефицитом эстрогенов при выполнении хирургических вмешательств, сохраняющих придатки, – в данной ситуации ХПБ развивается вследствие предшествующей тревоги, депрессии и страха перед длительным предстоящим противоопухолевым лечением и неопределенным будущим [181,313]. Еще одной причиной ХПБ могут быть постоперационные спаечные процессы в малом тазу, которые раздражают болевые рецепторы и нарушают локальную трофику [314,315].

Результатом осложнений хирургического вмешательства у пациенток с ЗНО репродуктивной системы также могут являться мононейропатии, когнитивные нарушения на фоне гипоестрогении и предшествующего тревожно-депрессивного состояния (расстройства сна, памяти, двигательной сферы), явления паркинсонизма и синдрома беспокойных ног с регуляторной функцией эстрогенов в отношении нигростриарных нейронов, стимуляцией ими выработки дофамина [316,317].

При обусловленных ЗНО болях средней и тяжелой степени используются опиоидные анальгетики, однако их длительное применение вызывает опасения относительно переносимости, развития зависимости и побочных эффектов, связанных с опиоидами. Поэтому их применение следует начинать с наиболее низкой эффективной дозы и регулярно пересматривать на предмет эффективности и безопасности [318-321].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) обеспечивают обезболивание за счет уменьшения воспаления и ингибирования синтеза простагландинов. Однако их применение может быть ограничено побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта и почек, особенно у пациентов с коморбидными заболеваниями или тех, кто проходит сопутствующую

химиотерапию [171,322-325]. Отмечается хороший эффект комбинации НПВП с нейротропными витаминами – тиамин, цианокобаламином и пиридоксинами, потенцирующими их действие [309]. У мультиморбидных и пожилых пациенток следует с осторожностью применять селективные ингибиторы ЦОГ-2 и отдавать предпочтение тем из них, прием которых ассоциируется с незначительным повышением комбинированного сердечно-сосудистого/почечного риска, таким как мелоксикам. В экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что он способствует защите сердечно-сосудистой системы от токсичности доксорубина, не влияя на его противоопухолевую активность [319]. В ряде клинических исследований было отмечено, что одновременный прием мелоксикама и метотрексата не увеличивает риск поражения молочной железы, печени и почек у пациентов с ревматоидным артритом, длительно (более 6 мес.) принимающих химиотерапию [327].

При невропатической боли оправданно добавлять в схему антидепрессанты и противосудорожные препараты. Такие препараты, как амитриптилин и габапентин могут облегчить невропатическую боль, одновременно устраняя сопутствующие симптомы, такие как бессонница и депрессия [328-330].

Женщинам с рефрактерным болевым синдромом могут применяться эпидуральная анальгезия, которая способна обеспечить эффективное обезболивание пациентов с постоянной болью в животе или тазовой области после хирургического вмешательства, особенно в случаях сдавления нервов. Блокада периферических нервов (например, блокада чревного или гипогастриального сплетения), может быть использована для облегчения боли, исходящей от висцеральных структур в брюшной полости или малом тазу. У пациенток с рефрактерным болевым синдромом следует рассмотреть и нейrolитические методы, такие как радиочастотная абляция или химический нейролиз, способные обеспечить длительное облегчение боли за счет нарушения ноцицептивных путей [331-334].

Для контроля болевого синдрома у женщин с ЗНО репродуктивной системы должен быть использован целостный мультидисциплинарный подход,

объединяющий фармакологические, интервенционные и нефармакологические методы. Его компоненты могут включать, ЛФК, мануальную терапию, физиотерапию, в т.ч. такие методы, как чрескожная электрическая стимуляция нервов (англ. transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS), которые способствуют улучшению функциональной подвижности, снижению мышечного тонуса и улучшению общего физического самочувствия [335-337]. Также оправданно применять техники релаксации и психотерапевтическую поддержку, что поможет пациентам справиться с дистрессом, связанным с болью, уменьшить тревогу и депрессию и повысить общую психологическую устойчивость.

1.4.7 Психотерапевтическая поддержка

Одним из признанных подходов является когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) – психотерапевтический метод, который фокусируется на выявлении и модификации негативных моделей мышления и поведения [267] для облегчения психологического стресса и продвижения адаптивных стратегий преодоления (англ. coping strategies) [173]. Разработанная Аароном Т. Беком в 1960-х годах, КПТ основана на когнитивной модели, которая утверждает, что негативные мысли и убеждения способствуют эмоциональным и поведенческим нарушениям. Воздействуя на когнитивные искажения и модифицируя поведенческие стереотипы, КПТ способствует позитивным изменениям в настроении, поведении и общем самочувствии, повышая КЖ [267].

КПТ, как правило, ограничена по времени и структурирована с акцентом на постановку конкретных целей, составление индивидуального плана лечения и отслеживание прогресса в течение определенного курса терапии. Сеансы являются совместными и интерактивными, когда психотерапевт и пациент работают вместе как партнеры в терапевтическом процессе. Психотерапевт берет на себя руководящую и образовательную роль, обеспечивая информацией о когнитивно-поведенческой модели, обучая навыкам и копинг-стратегиям и проводя пациентов через процесс идентификации и модификации негативных мыслей и поведения.

Сеансы КПТ могут включать активное решение проблем, ролевые игры и практические упражнения, способствующие обучению и приобретению навыков [338,339].

КПТ может помочь женщинам с онкогинекологическими заболеваниями справиться с различными психологическими проблемами, включая тревогу, депрессию, боль, страх рецидива, проблемы с образом тела, освоить управление неопределенностью в отношении будущего, управление изменениями в ролях и взаимоотношениях и в конечном итоге реинтегрироваться в социальную среду [340]. КПТ может проводиться в индивидуальном или групповом формате, либо как самостоятельное вмешательство, либо как часть реабилитационной программы в восстановительном периоде после лечения ЗНО репродуктивной системы [341-343].

В отношении КПТ накоплена надежная доказательная база, подтверждающая ее эффективность в лечении широкого спектра психологических расстройств. Клинические исследования, мета-анализы и систематические обзоры неизменно показывают, что КПТ в реабилитации онкологических больных полезна для уменьшения симптомов тревоги и депрессии, снижения психологического стресса, улучшении навыков преодоления, повышения КЖ и психосоциальной адаптации, причем эффекты сохраняются с течением времени и распространяются на различные группы больных раком и условия лечения [267,344-347].

Таким образом, КПТ — это структурированный, целенаправленный психотерапевтический подход, который помогает пациенткам с ЗНО репродуктивной системы изменять сопутствующие стрессу модели мышления и поведения.

Другими методами, которые могут применяться в рамках психотерапевтической помощи женщинам с онкогинекологическими заболеваниями на индивидуальной основе, либо в рамках групповых занятий с другими пациентами либо с близкими (семейная психотерапия), являются визуализация мысленных образов, аудиотерапия, музыкальная терапия, арт-терапия [348-353]. В частности, один из систематических обзоров показал, что

музыка может оказывать благотворное влияние на беспокойство, боль, утомляемость и КЖ у онкологических пациентов. Кроме того, музыка влияет на частоту сердечных сокращений, частоту дыхания и артериальное давление [23,352,353]. Тем не менее, полученные данные необходимо рассматривать критически, принимая во внимание повышенную вероятность систематических искажений в используемых источниках.

Следует отметить, что психотерапевтическая поддержка играет жизненно важную роль в удовлетворении сложных психосоциальных потребностей женщин с РЭ, РЯ, РВ и РШМ на всех этапах их ведения. Интегрируя основанные на данных доказательной медицины программы психотерапевтической поддержки в период реабилитации после лечения ЗНО репродуктивной системы в комплексную «активную» реабилитацию, представляется возможным улучшить исходы, повысить КЖ и способствовать целостному благополучию женщин после лечения онкогинекологических заболеваний.

1.4.8 Улучшение сексуальной функции

Сексуальная дисфункция развивается под влиянием множества факторов [7]:

1) Диагноз и лечение вызывают психоэмоциональный стресс, страх рецидива, тревогу и депрессию, снижая либидо и возбуждение. Антидепрессанты могут усугублять ситуацию, подавляя влечение.

2) После прекращения функции яичников дефицит эстрогенов провоцирует симптомы ПОЭС, ГУМС и ВВА: сухость, жжение, зуд, диспареунию, урогенитальные инфекции и недержание мочи.

3) Лучевая терапия вызывает фиброз и стеноз влагалища, что усиливает болезненность или делает интимную близость невозможной.

Фокус врачей на основном заболевании, нехватка времени на приеме, отсутствие сексологов, а также нежелание многих женщин обсуждать проблемы в интимной сфере могут представлять дополнительные трудности в коррекции сексуальной дисфункции у таких пациенток [21,22,149].

Индивидуальное консультирование пар психотерапевтом и сексологом может обеспечить женщинам и их партнерам безопасную и доверительную обстановку для изучения сексуальных проблем, открытого общения о своих потребностях и желаниях, разработки копинг-стратегий, включая работу с образом тела и устранения физических барьеров для сексуальной функции [354-357].

Помимо этого, реабилитационные программы должны включать регулярную интимную близость и меры, направленные на восстановление функции тазового дна – индивидуальные упражнения (например, специализированные техники лечебной физической культуры для мышц тазового дна, разновидности массажа и т.п.) [358,359]. Однако это не всегда возможно ввиду отсутствия партнера у пациентки, а также физических и психоэмоциональных проблем. Часто после лучевой терапии рекомендуется использовать вагинальный расширитель для предотвращения стеноза влагалища [360]. Работа с мышцами тазового дна вызывает приток крови, что оказывает восстановительный эффект во влагалище. Сильные мышцы тазового дна могут быть механизмом для усиления возбуждения [208,211,212,360].

Оправданно использовать мультидисциплинарные программы сексуальной реабилитации, предлагающие комплексную оценку и лечение сексуальной дисфункции у женщин с ЗНО репродуктивной системы, объединяющее медицинские, психологические и реабилитационные вмешательства. Они могут включать гинекологическое обследование, консультации по сексуальному здоровью, реабилитацию тазового дна, использование вспомогательных девайсов для оптимизации сексуальной функции, а также информационную поддержку и просвещение пациентов: профессионалы здравоохранения должны предоставлять всестороннюю информацию о потенциальном воздействии рака и его методов лечения на сексуальную функцию, включая распространенные побочные эффекты сексуального характера, доступные варианты лечения и стратегии улучшения сексуального благополучия [361,362].

Т.о., коррекция сексуальных расстройств у женщин в восстановительном периоде после лечения онкогинекологических заболеваний требует комплексного

и индивидуального подхода, учитывающего физические и психологические аспекты сексуального здоровья [171], а также взаимоотношения в паре готовность обсуждать проблему. Объединяя фармакологические вмешательства, психосоциальную поддержку, реабилитационные программы и просвещение пациентов, представляется возможным помочь женщинам преодолеть сексуальную дисфункцию, восстановить свое сексуальное благополучие, что в конечном итоге улучшит их КЖ.

1.4.9 Предупреждение венозной тромбоэмболии

Профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) является важным аспектом в ведении пациенток с онкогинекологическими заболеваниями, учитывая повышенный риск ВТЭ, обусловленный как самим раком (онкотромбозы), так и некоторыми видами его лечения, к которым относят хирургическое вмешательство, химиотерапию и гормональную терапию. ВТЭ, которая включает тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), представляет значительный риск заболеваемости и смертности для онкологических больных [363-365]. Следовательно, эффективные стратегии профилактики ВТЭ необходимы для снижения этих рисков и улучшения прогноза для пациентов.

Частью мер по предупреждению ВТЭ является систематическая оценка индивидуальных факторов риска. Модели оценки риска, такие как шкала Khorana, а также оценка содержания гомоцистеина в плазме крови, помогают разделить пациенток на категории низкого, среднего и высокого риска, определяя терапевтическую стратегию относительно интенсивности и продолжительности профилактики ВТЭ [215,366-368].

В профилактике ВТЭ у пациенток с ЗНО репродуктивной системы препаратами выбора являются препараты низкомолекулярного гепарина (НМГ) вследствие их благоприятного профиля эффективности и безопасности [150]. НМГ следует применять для профилактики ВТЭ у онкологических больных высокого риска, перенесших хирургическое вмешательство на органах малого таза или

брюшной полости, а также у тех, кто получает системную химиотерапию или гормональную терапию [369,370].

Все шире применяются и пероральные антикоагулянты (ПОАК). Недавний систематический обзор 17 рандомизированных контролируемых исследований с участием в общей сложности 6623 пациентов с разными типами рака продемонстрировал, что по сравнению с парентеральной антикоагулянтной терапией апиксабан ассоциировался со снижением риска рецидива ВТЭ без увеличения риска кровотечения, эдоксабан был связан с повышенным риском массивного кровотечения или клинически значимого небольшого кровотечения, а ривароксабан был связан с повышенным риском клинически значимого небольшого кровотечения, т.е. из ПОАК следует отдавать предпочтение апиксабану [371].

Наряду с лекарственными препаратами в реабилитации может применяться механическая профилактика – компрессионные чулки, эластичные бинты и устройства для прерывистой пневматической компрессии. Механическая профилактика особенно актуальна для пациенток с высоким риском кровотечения или наличием противопоказаний к антикоагулянтной терапии. Компрессионные чулки и бинтование рекомендуются для профилактики ВТЭ у онкологических больных, перенесших хирургическое вмешательство или госпитализированных по медицинским показаниям, в то время как устройства для прерывистой пневматической компрессии – пациентам с противопоказаниями к компрессионным чулкам или с более высоким риском рецидива ВТЭ [372-374].

В дополнение к фармакологической и механической профилактике ВТЭ стратегия снижения риска ВТЭ в рамках комплексной программы реабилитации должна быть направлена на устранение модифицируемых факторов риска, содействие раннему началу двигательной активности в послеоперационном периоде. Поощрение регулярной физической активности, поддержание гидратации, избежание длительной иммобилизации и сведение к минимуму использования центральных венозных катетеров являются важными мерами по снижению риска ВТЭ у женщин с ЗНО репродуктивной системы [375-378].

1.4.10 Восполнение дефицита микроэлементов и нутрициальная поддержка

Наша группа исследователей ранее показала высокую распространенность ДМ в различных популяциях женщин РФ – 67,3-82,1% [188-193,198]. Хотя распространенность ДМ у пациенток с ЗНО репродуктивной системы не определена и составляет одну из задач данной диссертационной работы, оправданно полагать, что таковая будет как минимум сопоставима с уже исследованными когортами. Следовательно, необходимо восполнение ДМ. Поскольку неорганические соли магния (Mg_2SO_4 и др.) усваиваются существенно хуже, чем органические (лактат, цитрат, пидолат, оротат, бис-глицинат магния и др.), следует рекомендовать нутрициальную поддержку органическими солями магния.

Синергистом магния, улучшающим его усвоение и потенцирующим эффект является пиридоксин (витамин В6), признанный оптимальным магниевым протектором – веществом, способствующим лучшей усвояемости магния и его удержанию в клетке. Поэтому следует отдавать предпочтение комбинированным препаратам органических солей магния с пиридоксином [379,380].

Распространенный дефицит прочих питательных микроэлементов, наблюдаемый у онкогинекологических больных, включает витамин D [381-383], витамин В12 [384-386], фолиевую кислоту [387], железо [386,388], цинк [389,390], селен [391-393] и омега-3 жирные кислоты [387,394,395].

Следует отметить, что восполнение содержания витаминов, микроэлементов и макронутриентов должна основываться на клинических симптомах их дефицита, а также на лабораторных оценках их содержания в крови и подбираться индивидуально в зависимости от статуса конкретного пациента, типа рака, схемы лечения и сопутствующих заболеваний. В частности, ранее считалось, что прием фолиевой кислоты возможен в высоких дозах без контроля ее уровня в крови. Однако, в недавних работах наша группа исследователей убедительно продемонстрировала, что повышенный уровень фолиевой кислоты в крови ассоциирован с худшими исходами ВРТ [173], вопреки ожиданиям ряда

профессионалов здравоохранения, основанных на ее эффекте в отношении пороков развития плода [396-399]. Хотя в когорте женщин в восстановительном периоде после лечения ЗНО репродуктивной системы связь повышенного уровня фолиевой кислоты с исходами не оценивалась, необходимо соблюдать настороженность на этот счет.

1.4.11 Эпигенетические аспекты реабилитации онкогинекологических больных

Нарушения эпигенетических механизмов, как показывают последние исследования, играют одну из ключевых ролей в возникновении ЗНО женской репродуктивной системы. Основными элементами этих нарушений являются метилирование ДНК, изменения в структуре гистонов и регуляция микроРНК, воздействующих на клетки, которые приобретают атипичные свойства. Такие нарушения могут передаваться по наследству, однако природа их возникновения остается не до конца исследованной [266,400-402].

Поскольку многие применяемые сегодня онкомаркеры имеют недостаточную специфичность (так, СА-125 кроме РЯ может увеличиваться при эндометриозе и миоме матки, напротив, при РЯ он экспрессируется только в 80% случаев), требуются более специфичные маркеры, и в этой роли может выступать гиперметилированную при опухолях ДНК [266]. Для РЯ, например, специфично метилирование по крайней мере одного из шести генов – супрессоров опухолей (*BRCA1*, *RASSF1A*, *APC*, *p14arf*, *p16ink4a* и *DAPK*) [266,400-402].

Эпигенетика может оказаться полезной и для персонификации вмешательств: известны эпигенетические маркеры, демонстрирующие устойчивость рака к различным препаратам: описано множество генов, при модификации которых опухоль изначально не реагирует или перестает реагировать на лечение. После начала терапии нарушается процесс модификации гистонов, который приводит к формированию у опухоли свойств, позволяющих быстро адаптироваться к неблагоприятным для нее факторам. Примером является

«глушение» гена *MLH1* посредством метилирования. Данный ген участвует в апоптозе клеток, соответственно, при его инактивации снижается степень апоптоза [403,404].

Данный подход демонстрирует пользу и при оценке риска рецидива: так, метилирование генов *HOXA11*, *FBXO32*, *CYP39A1*, снижение соотношения *miR-221* к *miR-222* определяют плохой прогноз и склонность к рецидивированию [400,401].

В контексте реабилитации на эпигенетические процессы можно повлиять диетой и нутрициальной поддержкой. Например, куркумин понижает гиперметилирование ДНК за счет ингибирования *DNMT*, также он воздействует на модификацию гистонов, блокируя НАТ и синтез HDAC. Деметилирующим потенциалом обладают и генистеин из соевых бобов, и полифенолы кофе и чая: азиатские женщины, в силу особенностей национальной кухни постоянно потребляющие сою, а вместе с ней и генистеин, подвержены в 5 раз более низкому риску развития РМЖ, чем те, кто потребляет сою нерегулярно. Сульфорафан, содержащийся в брокколи, ингибирует HDAC, что приводит к реактивации «заглушенных» генов – супрессоров опухолей, которые начинают запускать апоптоз злокачественных клеток [405,406].

Ряд потенциальных физиологических последствий эпигенетической модификации способна запускать и физическая активность. При этом одни трансформации происходят сразу после начала тренировки (например, деметилирование, а следовательно, и активация гена *PPAR-γ*, продукт которого может быть ответственен за ингибирование роста раковых клеток), а другие – лишь через 3 ч после упражнений (например, деметилирование гена *PPAR-δ*, роль которого в развитии рака еще не выяснена) [407,408].

Т.о. для каждого пациента можно подобрать индивидуальный комплекс восстановительных мероприятий от диетотерапии, нутрициальной поддержки, физической лечебной физкультуры до противодействия стрессу, боли и психологическим расстройствам, учитывая их влияние на эпигенетические процессы, и тем самым повысить их эффективность. Модуляция эпигенетических

процессов положительно сказывается на реабилитации женщин с опухолями репродуктивной системы.

1.4.12 Организация здравоохранения в сфере реабилитации пациенток с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы

Разработка многокомпонентной программы восстановительных мероприятий для женщин с ЗНО репродуктивной системы требует участия МДРК, включающей врачей-онкологов, гинекологов, хирургов, гастроэнтерологов, урологов, специалистов физической и реабилитационной медицины, психологов, психотерапевтов, сексологов и социальных работников. Преемственность между медицинскими работниками позволит не упустить сопутствующие проблемы, вызванные радикальными методами лечения, а также обеспечит максимальную эффективность от реабилитации ввиду комплексного воздействия на расстройства всех сфер жизни женщины [233,277]. Между тем, анализ изменений в нормативной базе, регулирующей медицинскую реабилитацию в России, показал, что изменения, как правило, носят эволюционный характер, многие пробелы так и остаются нерешенными [409].

В московском здравоохранении сформированы пути пациента (patient journey), включающие четкий регламент по маршрутизации с определением сроков каждого этапа. На этапе постановки диагноза в центре амбулаторной онкологической помощи (ЦАОП) женщины проходят установленный перечень обследований, которые будут необходимы в дальнейшем для верификации диагноза в стационаре. В контексте пререабилитации в ЦАОП организована работа кабинета психолога. При гистологическом подтверждении проводится междисциплинарный онкологический консилиум, по итогам которого пациент направляется в стационар для хирургического лечения. После него результаты послеоперационного патогистологического исследования рассматривают на повторной консультации врача-онколога на уровне ЦАОП. После возвращения из стационара пациент продолжает наблюдение в ЦАОП с проведением реабилитации

и контрольных обследований в течение первых 12 месяцев [410]. Оправданно такой алгоритм работы распространить на федеральный уровень.

В настоящее время на территории России функционируют разного формата лечебно-оздоровительные учреждения и санаторно-курортные комплексы, предлагающие достаточно широкий спектр реабилитационных программ. Среди них — разнообразные программы ЛФК, групповые и индивидуальные психотерапевтические сессии, йога, арт-терапия, а также использование природных ресурсов, таких как минеральные воды, грязелечение, гелиотерапия (климатолечение) и другие виды оздоровительных практик и реабилитационных вмешательств. Однако, несмотря на наличие подобных возможностей, в системе здравоохранения отсутствует четко выстроенная преемственность между клиническими центрами, особенно онкологическими отделениями, и этими оздоровительными учреждениями.

Пациентки, перенесшие лечение по поводу онкогинекологических заболеваний, зачастую остаются без должной поддержки и координации дальнейших реабилитационных мероприятий. Вся ответственность за выбор и организацию восстановительного процесса ложится на их плечи, что значительно усложняется ограниченными ресурсами, как финансовыми, так и информационными. Это приводит к тому, что многие женщины либо не получают необходимой помощи, либо выбирают программы, которые не всегда соответствуют их индивидуальным потребностям и состоянию здоровья.

Для обеспечения успешной реабилитации пациенток с онкогинекологическими заболеваниями необходимо создать унифицированную и четко структурированную систему маршрутизации [171]. Такая система должна включать маршрутизацию, начиная от выписки из стационара и заканчивая направлением в специализированные реабилитационные центры или санаторно-курортные учреждения. Важно, чтобы каждый этап реабилитации был тщательно продуман и согласован между всеми участниками процесса: акушерами-гинекологами, онкологами, специалистами физической и реабилитационной медицины, психологами и сотрудниками санаторно-курортных комплексов.

Кроме того, необходима разработка индивидуальных планов реабилитации, учитывающих особенности каждого случая, включая тип заболевания, проведенные методы лечения (хирургическое вмешательство, химио- или лучевая терапия), общее состояние пациентки и ее личные предпочтения. Это позволит не только повысить эффективность восстановительного процесса, но и улучшить КЖ женщин, сделав их путь к выздоровлению более осознанным и поддерживаемым на всех уровнях медицинской помощи.

Таким образом, формирование единой системы взаимодействия между клиническими и оздоровительными учреждениями станет важным шагом в развитии онкогинекологической реабилитации, способствуя более успешному восстановлению пациенток и снижению риска осложнений [149,172,232,277,278,302,411-413].

Улучшению ситуации должны способствовать дальнейшее укрепление государственной политики в области реабилитации, совершенствование подготовки специалистов по реабилитации и восстановительной медицине, создание национальных программ реабилитации пациентов с неинфекционными хроническими заболеваниями.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Описание исследования

Исследование проводилось с 2014 по 2024 гг. на клинических базах на кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заведующий кафедрой – д.м.н., профессор, академик РАН А.Д. Макацария, и в ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства», заведующий лабораторией научных исследований – д.м.н., профессор Н.Г. Бадалов.

В работе с пациентками соблюдали этические принципы: проведение исследований осуществлялось с неукоснительным соблюдением положений ФЗ № 152-ФЗ от 27.07.2006 года (редакция от 29.07.2017) «О персональных данных». Также были учтены требования статьи 13 «Соблюдение врачебной тайны» ФЗ № 323-ФЗ от 21.11.2011 года «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Все манипуляции, выполненные в ходе данной работы, соответствовали этическим стандартам Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям и сопоставимым нормам этики. Проведение вошедших в данную диссертационную работу исследований было одобрено Независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований – выписка из протокола №14 заседания от 23.08.2013 и локальным этическим комитетом ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства» – выписка из протокола №3 заседания ЛЭК от 18 декабря 2023 г. Все пациентки подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Тип исследований: ретроспективное исследование; проспективное сравнительное рандомизированное исследование; оценка в параллельных группах.

Объект исследования: исследование сосредоточено на двух категориях женщин: те, кто имеет в ЗНО репродуктивной системы различной локализации, и те, кто не сталкивался с подобными заболеваниями. К первым относятся пациентки после радикальных хирургических вмешательств по поводу гистологически подтвержденных диагнозов: эндометриальная аденокарцинома 1-го и 2-го типа, РЯ, ПОЯ, РВ и аденокарцинома цервикального канала (РШМ). Контрольная группа состоит из женщин без онкогинекологических патологий и радикальных хирургических вмешательств.

2.2 Этапы исследования

Основными этапами исследования были следующие:

I. Ретроспективный анализ клинических параметров и содержания магния в организме женщин с онкогинекологическими заболеваниями в анамнезе.

II. Проспективное рандомизированное сравнительное исследование: разработка комплексной оценки КЖ и здоровья, концепции комплексной «активной» реабилитации для больных с опухолями женской репродуктивной системы различной локализации с оценкой ее эффективности в сравнении с «пассивной» реабилитацией при РЭ, РЯ, РВ и РШМ.

2.3 Дизайн

2.3.1 Ретроспективная оценка клинической картины и уровня магния у пациенток со злокачественными новообразованиями репродуктивной системы в анамнезе

Неинтервенционное в отношении терапевтической стратегии наблюдательное исследование реальной клинической практики состояло из двух частей. В поперечном наблюдательном регистре заболевания каждый исследователь проводил скрининг ДМ у подписавших информированное согласие

48 пациенток ≥ 18 и ≤ 60 лет с гормонально зависимыми состояниями, посетивших амбулаторный акушерско-гинекологический центр. В продольном регистре препарата каждый исследователь в течение 4 недель наблюдал только за первыми 11 пациентами, отобранными из регистра заболевания, у которых был выявлен ДМ, в связи с чем они получали фиксированную комбинацию органической соли магния и пиридоксина. Лечение препаратами магния назначали по усмотрению исследователя. Все диагностические и лечебные мероприятия, включая назначение препаратов магния не были связаны с участием пациента в данном исследовании. Первичной целью было описание профиля амбулаторных пациенток с гормонально зависимыми состояниями и ДМ (поперечное исследование) и оценка клинической эффективности фиксированной комбинации органической соли магния и пиридоксина у пациенток, которым она была назначена (продольное исследование).

Количество центров составило 188, общее количество пациентов составило для регистра заболевания 9168; для регистра препарата 2101. Сбор данных проводили в 2 фазы. Все действия, необходимые для первой части исследования (поперечное исследование), выполняли в ходе одного визита пациента. Днем визита считалась дата подписания пациентом информированного согласия. Из-за неинтервенционного характера исследования допускалось не проводить и не регистрировать в индивидуальной регистрационной карте (ИРК) обследования, процедуры и назначения, указанные в Протоколе исследования, в случае если эти действия не входили в рамки обычной практики. Данные, внесенные в ИРК, были подтверждены первичными медицинскими документами. В случае отсутствия данных соответствующая отметка была сделана в ИРК. Анализ безопасности проводили среди пациентов 2-й (продольной) части исследования.

Также был выполнен анализ следующих групп: пациентки с климактерическим синдромом (включая хирургическую менопаузу) без приема менопаузальной гормональной терапии (МГТ) – 1528 женщин; пациентки с климактерическим синдромом (включая хирургическую менопаузу), использующие МГТ – 1528 женщин. В рамках субанализа в базе данных MAGYN

идентифицировали женщин, имеющих в медицинских записях указание на наличие ЗНО репродуктивной системы в анамнезе (РЭ, РШМ, РЯ, РВ, РМЖ).

Наличие клинических проявлений ДМ оценивали с помощью Опросника для выявления ДМ (Magnesium Deficiency Questionnaire, MDQ). Суммарная балльная оценка по MDQ ≥ 30 баллов расценивалась как риск ДМ. Содержание магния в плазме крови определяли при помощи биохимического анализа крови. Концентрацию магния $\leq 0,80$ ммоль/л расценивали как ДМ. КЖ оценивали с помощью Краткого опросника Всемирной организации здравоохранения для оценки КЖ (WHOQOLBREF).

2.3.2 Проспективное рандомизированное исследование

Проспективное рандомизированное исследование включало оценку профиля пациенток с РЭ, РЯ, РВ и РШМ до радикального хирургического вмешательства и в период реабилитации после него. Продолжительность наблюдения составила 36 месяцев после хирургического вмешательства.

2.3.2.1 Критерии включения, невключения и исключения

Критерии включения

1. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;
2. Возраст от 18 до 70 лет включительно;
3. Пол – женский;
4. Наличие РЭ I-II стадии, ИЛИ РЯ I-II стадии, ИЛИ ПОЯ, ИЛИ РВ I-II стадии ИЛИ аденокарциномы шейки матки IA/IB стадий, подтвержденных данными клинического и инструментального обследования, с основанием для радикального хирургического лечения.

Критерии невключения

1. Возраст менее 18 и более 70 лет;

2. Пол – мужской;
3. Наличие сопутствующей патологии: экстрагенитальные заболевания в стадии обострения, онкологические процессы любой локализации;
4. Выраженные психические и когнитивные нарушения, наличие сопутствующей патологии психиатрического профиля;
5. Беременность и/или кормление грудью;
6. Семейный (наследственный) тип онкологии – наличие доказанных онкогинекологических заболеваний у матери, сестры, бабушки пациентки;
7. Продолжение специального противоопухолевого лечения на момент начала исследования;
8. Отсутствие возможности верификации диагноза (отсутствие возможности для забора материала для подтверждения диагноза путем онкоцитологического и/или онкогистологического исследования);
9. РВ, РЭ, РЯ III и IV стадии, аденокарцинома шейки матки II-IV стадии, плоскоклеточный РШМ;
10. Наличие еще одного злокачественного новообразования; репродуктивной системы в анамнезе (включая РМЖ).

Критерии исключения

1. Послеоперационные осложнения;
2. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;
3. Невозможность/неспособность заполнения анкет-опросников;
4. Отсутствие возможности проведения динамического мониторинга на всех этапах проведения исследования с учетом конкретной клинической ситуации.
5. Наличие активного инфекционного и/или воспалительного процесса.
6. Рецидив злокачественного новообразования репродуктивной системы
7. Наличие сочетанной онкологической патологии репродуктивной системы.
8. Известная аллергическая реакция на контрастные вещества или фотосенсибилизаторы (анафилактический шок, отек Квинке).

Критерием включения в контрольную группу являлось отсутствие онкогинекологических заболеваний. В остальном участницы контрольной группы должны были соответствовать вышеперечисленным критериям включения, невключения и исключения.

2.3.2.2 Распределение на группы

Критериям включения соответствовало 487 женщин, составивших ИТТ-популяцию (Intention-to-Treat, «намерение лечить»: общее количество участниц независимо от того, были ли исключены в дальнейшем в соответствии с критериями исключения, включая некомплаентность, рецидив, отказ от продолжения программы и т.п.). В их числе было 76 больных с РЭ, 109 – с РЯ, 82 – с РВ и 120 – с РШМ, контрольную группу составили 100 женщин без ЗНО репродуктивной системы в анамнезе, посещавших ЛПУ в связи с другими заболеваниями и состояниями. Пациенток ИТТ-популяции, прервавших комплексную «активную» реабилитацию в течение 12 месяцев наблюдения, исключали из исследования. Для предотвращения искажения результатов из-за отсева или несоблюдения программ реабилитации расчеты производили на РР-популяции (Per-Protocol – «следование протоколу»). Однако, чтобы минимизировать вероятность переоценки эффективности реабилитации вследствие исключения пациенток с плохой приверженностью, в расчеты включили и тех женщин, которые в полной мере следовали протоколу в течение первого года восстановительных мероприятий, но отсеялись на этапе катамнеза (2-й и 3-й годы наблюдения).

Так, всего в исследование было включено 410 пациенток РР-популяции, включая 61 с РЭ, 94 с РЯ, 72 с РВ и 103 с РШМ, а также 80 женщин контрольной группы (Таблица 2.1).

Распределение участниц по группам осуществлялось методом рандомизации. Однако итоговое согласие на участие в программе «активной» реабилитации зависело и от самих пациенток, которые учитывали связанные с этим финансовые

затраты. В настоящее время доступ к полному спектру восстановительных мероприятий на бесплатной основе ограничен. Женщины, первоначально отнесенные к группам «активной» реабилитации, но отказавшиеся от нее до начала исследования, направлялись в группы «пассивной» реабилитации.

Таблица 2.1 – Распределение пациенток в рамках проспективного рандомизированного сравнительного исследования

	«Активная» реабилитация	«Пассивная» реабилитация	ИТОГО
ИТТ-популяция			
РЭ	38	38	76
РЯ	54	55	109
РВ	42	40	82
РШМ	60	60	120
Контрольная группа	–	–	100
ИТОГО	194	193	487
РР-популяция			
РЭ	29	32	61
РЯ	47	47	94
РВ	36	36	72
РШМ	51	52	103
Контрольная группа	–	–	80
ИТОГО	163	167	410

Из 61 пациентки с РЭ в группу комплексной «активной» реабилитации (РЭ-1) были включены 29, в группу «пассивной» реабилитации (РЭ-2) – 32 женщины. Из 94 женщин с РЯ в группу комплексной «активной» реабилитации (РЯ-1) были включены 47, в группу «пассивной» реабилитации (РЯ-2) – 47 пациенток. Из 72 пациенток с РВ в группу комплексной «активной» реабилитации (РВ-1) были включены 36, в группу «пассивной» реабилитации (РВ-2) – 36 женщин. Из 103 женщин с РШМ в группу комплексной «активной» реабилитации (РШМ-1) была включена 51, в группу «пассивной» реабилитации (РШМ-2) – 52 пациентки.

Контрольная группа не распределялась на подгруппы, за исключением заполнения опросника FАСТ с расширениями для РЭ, РЯ, РВ, РШМ, когда для обеспечения репрезентативности сравнения по 20 женщин контрольной группы заполняли такие же варианты опросников, что и женщины с ЗНО репродуктивной

системы. Также от заполнения ММИ были освобождены 10 женщин контрольной группы фертильного возраста (младше 45 лет).

2.3.2.3 Визиты

В рамках исследования предусматривалось 8 последовательных визитов пациенток в ЛПУ.

На 1-м визите участницы проходили проверку на соответствие критериям включения, перед началом исследования знакомились с условиями исследования (им детально разъяснялись цели и задачи исследования, обсуждались потенциальные преимущества и риски участия, разбирались процедурные аспекты, включая частоту визитов, методики обследований и вмешательств, а также информирование о правах пациентов и возможностях выхода из исследования) и подписывали информированное согласие, их контактные данные вносились в регистрационную базу. Затем оценивалось их КЖ и происходило распределение по группам с использованием метода рандомизации (конверты). Женщины, отнесенные в группы комплексной «активной» реабилитации, получали рекомендации по пререабилитации, которая продолжалась до хирургического вмешательства.

2-й визит был предусмотрен в течение 1-й недели после радикального хирургического вмешательства по поводу ЗНО репродуктивной системы. В ходе визита выполняли комплексную оценку КЖ и составление программы реабилитации для пациенток из групп РЭ-1, РЯ-1, РВ-1 и РШМ-1, предоставляли рекомендации по реабилитации пациенткам из групп РЭ-2, РЯ-2, РВ-2, РШМ-2, определяли базовый статус трудоспособности.

3-й визит назначался через 1 месяц после хирургического лечения. В ходе визита выполнялась комплексная оценка КЖ и оценка возврата к трудовой деятельности. У женщин, распределенных в группы комплексной «активной» реабилитации, корректировалась программа реабилитации.

4-й визит назначался через 3 месяца после хирургического лечения. Выполняли комплексную оценку КЖ, оценку возврата к трудовой деятельности. Пациенткам групп комплексной «активной» реабилитации производили проверку следования программе реабилитации и коррекцию программы на основе синдромального подхода.

5-й визит назначался через 6 месяцев после хирургического лечения. Выполняли комплексную оценку КЖ, оценку возврата к трудовой деятельности. Пациенткам групп комплексной «активной» реабилитации производили проверку следования программе реабилитации и коррекцию программы на основе синдромального подхода.

6-й визит назначался через 12 месяцев после хирургического лечения. Выполняли комплексную оценку КЖ, оценку возврата к трудовой деятельности. Пациенткам групп комплексной «активной» реабилитации производили проверку следования программе реабилитации и коррекцию программы на основе синдромального подхода.

7-й визит назначался через 24 месяца после хирургического лечения. Выполняли комплексную оценку КЖ, оценку возврата к трудовой деятельности. Пациенткам групп комплексной «активной» реабилитации производили проверку следования программе реабилитации и коррекцию программы на основе синдромального подхода. 7-й визит совершили 18 пациенток из группы РЭ-1 и 17 – из РЭ-2; 23 из группы РЯ-1 и 21 – из РЯ-2; 18 из группы РВ-1 и 19 – из РВ-2; 28 из группы РШМ-1 и 27 – из РШМ-2.

8-й визит назначался через 36 месяцев после хирургического лечения. Выполняли комплексную оценку КЖ, оценку возврата к трудовой деятельности. Пациенткам групп комплексной «активной» реабилитации производили проверку следования программе реабилитации и давали рекомендации по продолжению реабилитации, если в ней оставалась потребность. 8-й визит совершили 11 пациенток из группы РЭ-1 и 9 из РЭ-2; 13 из группы РЯ-1 и 12 из РЯ-2; 7 из группы РВ-1 и 7 из РВ-2; 14 из группы РШМ-1 и 15 из РШМ-2.

2.4 Методы исследования

2.4.1 Сбор анамнеза и клинический осмотр

Выполняли сбор информации о семейном статусе, образовании, трудовой деятельности и наличии вредных привычек (курение). При изучении гинекологического анамнеза акцент делался на акушерскую историю (число беременностей и их исходы), имеет ли место менструальный цикл и его регулярность, а также на клинические особенности течения основного заболевания.

Физикальное обследование включало измерение роста (первый визит) и массы тела (каждый визит). На основе этих данных рассчитывался ИМТ по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / (\text{рост (см)} / 100)^2$. Результаты интерпретировались следующим образом [171]:

- ИМТ < 16: выраженный дефицит массы тела;
- 16—18,4: недостаточная масса тела (дефицит);
- 18,5—24,9: нормальная масса тела (стандартный риск заболеваний);
- 25—29,9: избыточная масса тела (предожирение, повышенный риск сопутствующих заболеваний);
- 30—34,9: ожирение первой степени (высокий риск сопутствующих заболеваний);
- 35—39,9: ожирение второй степени (очень высокий риск сопутствующих заболеваний);
- ≥ 40 : ожирение третьей степени (морбидное ожирение, крайне высокий риск сопутствующих заболеваний).

Также оценивали объем талии (ОТ), объем бедер (ОБ) и их соотношение по формуле: ОТ/ОБ. Пациенток просили оставить на себе минимум одежды, стоять в расслабленном состоянии, поставив ступни вместе, руки в стороны и равномерно распределив вес тела. Измерение производили с использованием сантиметровой ленты в фазе выдоха. ОТ измеряли на середине расстояния от нижнего края реберной дуги до верхней части гребня подвздошной кости, ОБ — на уровне

вертелов бедренных костей. ОТ 80–88 см указывал на избыточную массу тела, а >88 см – на ожирение. Соотношение ОТ/ОБ <0,75 – расценивали как отличное; 0,75–0,79 – хорошее; 0,80–0,86 – среднее; $\geq 0,86$ – рискованное (>0,85 – абдоминальное ожирение).

Гинекологическое исследование включало бимануальное исследование для оценки состояния матки, яичников и маточных труб, включая их размеры, форму и консистенцию, и ректовагинальное исследование, которое позволяло получить дополнительную информацию об органах малого таза [150,171]. Также производился осмотр стенок влагалища и шейки матки в зеркалах, который позволял визуально оценить состояние слизистых оболочек и обнаружить воспаление, атрофические изменения или другие патологические проявления [150,171].

2.4.2 Методы инструментальной диагностики

Пациенткам выполняли изучение биоценоза влагалища и рН-метрии для определения необходимости ее коррекции. Выделяли нормоценоз, умеренный дисбиоз или выраженный дисбиоз. Нормальными значениями рН среды влагалища считали показатели 3,8–4,5 [171].

С целью подтверждения диагноза всем пациентам проводили расширенную вульвоскопию, биопсию с гистологическим исследованием полученного материала.

2.4.3 Клинико-лабораторное обследование

На амбулаторном этапе, до госпитализации пациенткам проводили обязательные для планового хирургического вмешательства лабораторные исследования (RW, HBs, ВИЧ, антитела к гепатиту С) [235].

Для всех пациентов было предусмотрено стандартное лабораторное обследование, состоящее из общего и биохимического анализов крови [171,235].

Исследования включали определение уровня гемоглобина, клеточного состава крови (эритроциты, тромбоциты, лейкоциты), а также биохимические параметры: глюкозу, билирубин, общий белок, мочевины, креатинин. Также исследовались параметры свертываемости крови (коагулограмма) и проводился общий анализ мочи [171,235]. Забор венозной крови производился утром натощак из локтевой вены после 12-часового ограничения в приеме пищи [171].

2.4.3.1 Оценка углеводного профиля

За норму содержания инсулина в крови принимались значения в диапазоне 2,6–24,9 мкМЕ/мл. Также определялась концентрация глюкозы, при этом ее референсный диапазон составлял 3,3–5,5 ммоль/л [173].

Индекс инсулинорезистентности HOMA-IR (англ. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) рассчитывали по формуле: глюкоза (ммоль/л) × инсулин (мкМЕ/мл) / 22,5. В качестве нормального значения HOMA-IR расценивали $HOMA-IR < 2,7$.

2.4.3.2 Оценка маркеров воспаления

Выполняли определение биомаркеров – провоспалительных цитокинов в сыворотке крови – лептина, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6). Хотя лептин, в отличие от ИЛ-6 и ФНО-α, не является строго специфическим маркером воспаления, в рамках данной работы при группировке результатов лабораторных исследований он был отнесен к маркерам воспаления, поскольку в группах с ЗНО репродуктивной системы было установлено наличие избыточной массы тела, что указывает на возможное наличие метаболического воспаления, а лептин можно рассматривать как маркер воспаления в контексте хронических воспалительных состояний, таких как ожирение и метаболический синдром. Референсными значениями лептина считали 7–27 нг/мл; ФНО-α – 0–8,1 пг/мл; ИЛ-6 – 0–7 пг/мл, соответственно.

2.4.3.3 Оценка липидного профиля

Исследование липидного профиля включало измерение таких показателей, как общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) и липопротеины низкой плотности (ЛПНП). Измерения проводились на биохимическом анализаторе Konelab 20 (компания «Thermo Fisher SCIENTIFIC», Финляндия) [173]. Для расчета уровня ЛПНП применялась формула Фридевальда: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХ} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ}/5)$. Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по следующей формуле: $\text{ЛПНП (ммоль/л)} / \text{ЛПВП (ммоль/л)}$, за норму принимали значение $\text{ИА} \leq 3,2$.

2.4.3.4 Оценка уровня магния

Каждая участница исследования была протестирована на уровень магния в сыворотке крови. Ранее считалось, что ДМ диагностируется при значениях $\leq 0,70$ ммоль/л. Однако, экспертами Российского общества акушеров-гинекологов было предложено увеличить пороговое значение до $\leq 0,80$ ммоль/л [171,186,187,379,380]. Поэтому в текущем исследовании также оценивалась частота встречаемости пациенток с уровнем магния в крови $\leq 0,70$ ммоль/л и $\leq 0,80$ ммоль/л [171].

2.4.3.5 Оценка уровня гомоцистеина

Референсными значениями считали содержание гомоцистеина в крови 4,44–13,56 мкмоль/л; низкие риски для здоровья признавали у пациенток с уровнем менее 12 мкмоль/л, средние — 12–17 мкмоль/л, высокие — выше 17 мкмоль/л [171]. Также оценивали долю пациенток, у которых уровень гомоцистеина в крови превышал показатель 22 мкмоль/л, связанный с увеличением риска развития тромбоза [215].

2.4.3.6 Оценка уровня фолиевой кислоты

Согласно нормам ВОЗ, за возможный дефицит принимали содержание фолиевой кислоты в крови 3,0–5,9 нг/мл, за норму – 6,0–20,0 нг/мл, повышенным признавали уровень больше 20 нг/мл. Поскольку в другом нашем исследовании на популяции беременных женщин было впервые продемонстрировано, что повышенный уровень фолиевой кислоты коррелирует с худшими исходами ВРТ [396-399], в настоящем исследовании при дотации фолиевой кислоты женщинам с ее дефицитом и повышенным уровнем гомоцистеина, старались не допускать превышения, осуществляя динамический мониторинг ее содержания в сыворотке крови на каждом визите и прерывая дотацию по достижении нормальных (референтных) значений.

2.4.4 Шкалы и опросники

Для оценки КЖ на каждом визите совместно с врачом-исследователем пациенты заполняли ряд опросников. Интерпретацию результатов производил врач-исследователь в соответствии с инструкциями к каждому из опросников. Для анализа КЖ у онкогинекологических больных применялись специфические модификации шкалы FACT: FACT-En (РЭ), FACT-O (РЯ), FACT-V (РВ) и FACT-Sx (РШМ). Также использовались адаптированная А.М. Беляевым и соавт. версия Шкалы самооценки дистресса IPOS [173,182,414,415], Индекс женской сексуальной функции (FSFI), Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), Модифицированный менопаузальный индекс Куппермана-Уваровой (ММИ), Опросник качества жизни Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC QLQ-C30), Краткий опросник Всемирной организации здравоохранения для оценки КЖ (WHOQoL-BREF), Опросник "Самочувствие – Активность – Настроение" (САН), Опросник для диагностики дефицита магния (MDQ) и Тест оценки дефицита магния (ТОДМ).

2.4.5 Оценка возврата к трудовой деятельности

Представляется важным оценить эффективность реабилитации посредством анализа уровня реинтеграции пациентки в социальную среду. Со второго визита и далее регулярно оценивались два критерия: уровень возврата к трудовой деятельности (УВТД) и коэффициент трудовой реабилитации (КТР). УВТД отражает процент пациентов, которые возобновили трудовую деятельность, независимо от того, вернулись ли они к прежним обязанностям или начали выполнять новые задачи. КТР, в свою очередь, демонстрирует долю участников групп сравнения, вернувшихся именно к своей прежней работе, выраженную в процентах от общего числа пациентов данных групп [150].

Поскольку женщины из контрольной группы не прерывали трудовую деятельность в связи с хирургическим лечением, расчет УВТД и КТР производили только женщинам с ЗНО репродуктивной системы.

2.4.6 Оценка безопасности и выживаемости

На каждом визите собирали данные о нежелательных явлениях (НЯ) – отклонения лабораторных показателей, жалобы или заболевания. Серьезным нежелательным явлениям (СНЯ) считали явления, которые привели к смерти, представляли угрозу для жизни, потребовали госпитализации (или ее продления), привели к стойкой или значительной нетрудоспособности или инвалидности, к врожденным аномалиям или порокам развития (если событие происходит у беременной женщины), или же другие важные медицинские состояния, требующие вмешательства для предотвращения одного из вышеперечисленных исходов. Для каждого НЯ и СНЯ оценивали причинно-следственную связь с применением вмешательств, входящих в программы реабилитации.

На каждом сроке наблюдения выполняли оценку на предмет соответствия критериям исключения из исследования. Поскольку рецидив ЗНО репродуктивной

системы являлся одним из критериев исключения, оценку общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) производили только в ИТТ-популяции.

2.5 Программа комплексной «активной» реабилитации

У больных с установленным диагнозом ЗНО репродуктивной системы имели место психоэмоциональные расстройства (дистресс, тревога, депрессия, психосоциальный дискомфорт), страх рецидива и возможных побочных реакций от лечения, а также расстройств в сексуальной сфере; снижение физической активности и общего самочувствия с формированием фобического и астенического синдромов; уrogenитальные симптомы (сухость, зуд, жжение, диспареуния, боли при мочеиспускании, недержание мочи); сексуальная дисфункция, нарушение микробиоценоза вульвы и влагалища [235].

В рамках выполняемой работы был создан алгоритм программы комплексной «активной» реабилитации женщин с ЗНО репродуктивной системы, включающий меры по контролю вышеперечисленных симптомов и расстройств (Рисунок 2.1).

Пациенткам с диагностированными ЗНО репродуктивной системы предлагалась комплексная программа реабилитации, охватывающая широкий спектр направлений, как во время пререабилитации до радикального хирургического вмешательства, так и в рамках реабилитации, реализуемой в течение 12 месяцев в условиях стационара, амбулаторного реабилитационного центра или кабинета реабилитации в поликлинике, а также в санаторно-курортном учреждении. Среди них: предоставление информационной поддержки, изменение образа жизни, психологическая помощь, коррекция сексуальных дисфункций, регулярные физические нагрузки, использование природных факторов (климато- и ландшафто-терапия), укрепление мышц тазового дна, фитотерапия, физиотерапевтические процедуры, медикаментозное лечение, а также нутрициальная поддержка. Последняя была направлена на нормализацию массы тела, стабилизацию психоэмоционального состояния, восполнение дефицита

витаминов и микроэлементов. Особое внимание было уделено восстановлению здоровой микрофлоры влагалища.

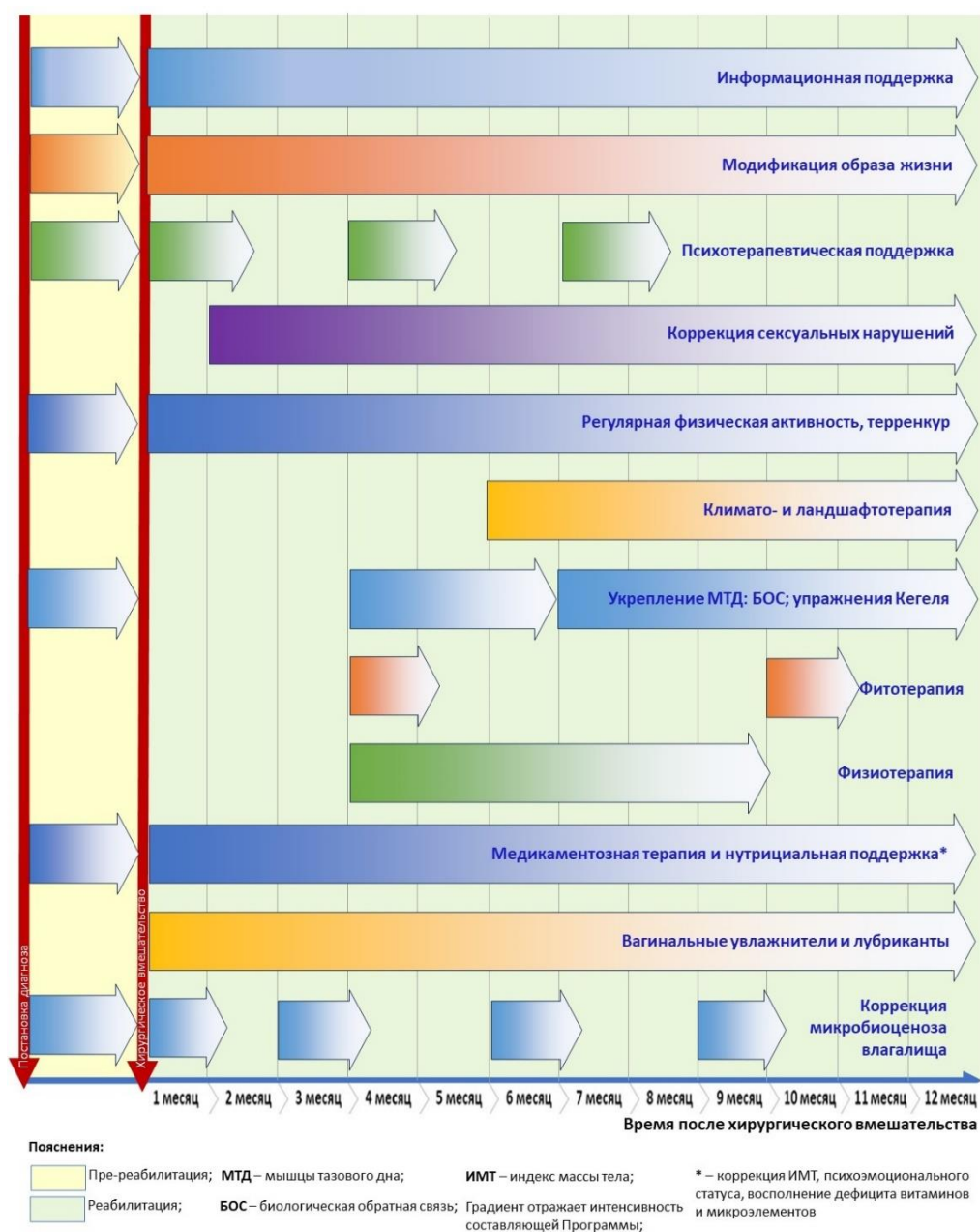


Рисунок 2.1 – Комплексная программа «активной» реабилитации женщин со злокачественными новообразованиями репродуктивной системы

Эту программу назначали группам РЭ-1, РЯ-1, РВ-1, РШМ-1. Входящие в Программу методы назначали на индивидуальной основе и в период 12–24 и 24–36 месяцев после хирургического вмешательства, если при плановом обследовании была идентифицирована потребность пациентки в том или ином вмешательстве.

2.5.1 Синдромальный подход

Использовали синдромальный подход для реабилитации женщин с ЗНО репродуктивной системы (Таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Основы синдромального подхода в реабилитации больных со злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы

Синдром	Применяемые методы
ПОЭС	Информационная поддержка; модификация образа жизни; психотерапевтическая поддержка; регулярная физическая активность, терренкур; укрепление мышц тазового дна; физиотерапия (электросон, ксенонотерапия); медикаментозная терапия и нутрициальная поддержка (мелатонин, органические соли магния, пиридоксин, цимицифуга); вагинальные увлажнители и лубриканты; коррекция микробиоценоза влагалища (эстриол)
Метаболические нарушения	Информационная поддержка; модификация образа жизни; регулярная физическая активность, терренкур; фитотерапия (индол-3-карбинол и эпигаллокатехина-3-галлат); медикаментозная терапия и нутрициальная поддержка (орлистат, лираглутид или метформин)
Дистресс	Психотерапевтическая поддержка (когнитивно-поведенческая терапия); модификация образа жизни; регулярная физическая активность (включая диафрагмальное дыхание), терренкур; климато- и ландшафтотерапия; Физиотерапия (электросон; гипербарическая оксигенация); медикаментозная терапия и нутрициальная поддержка (органические соли магния и пиридоксин)
Болевой синдром	Психотерапевтическая поддержка (когнитивно-поведенческая терапия); физиотерапия (транскраниальная магнитная стимуляция, фракционный CO ₂ -лазер); медикаментозная терапия и нутрициальная поддержка (органические соли магния и пиридоксин, по показаниям – НПВС)
Лимфедема	Информационная поддержка (включая обучение самомассажу, упражнениям на повышение подвижности в нижних конечностях, диафрагмальному дыханию); Модификация образа жизни (уход за кожей, соблюдение гигиены, диета для снижения веса, ограничение потребления воды, использование бандажей), регулярная физическая активность; физиотерапия (гипербарическая оксигенация)
Сексуальная дисфункция	Информационная поддержка (включая обучение интимной гигиене); психотерапевтическая поддержка; регулярная физическая активность (включая укрепление мышц тазового дна), терренкур; климато- и ландшафтотерапия; физиотерапия (фракционный CO ₂ -лазер); медикаментозная терапия и нутрициальная поддержка; вагинальные увлажнители и лубриканты; коррекция микробиоценоза влагалища (лубриканты, гормонотерапия), упражнения для тренировки мышц тазового дна, психотерапия, фракционный CO ₂ лазер, коррекция микробиоценоза влагалища (эстриол)

Перечисленные меры помогают нивелировать психоневрологические проявления, включая хроническую боль, дистресс, эмоциональную лабильность, тревогу и депрессию, нормализовать социальные аспекты жизни пациентки. Благодаря предложенному комплексу реабилитационных мероприятий удастся достичь лучшего контроля над ключевыми показателями здоровья, включая антропометрические показатели и данные клинико-лабораторного исследования.

2.5.2 Характеристика входящих в программу методов реабилитации

Для каждой из входящих в группы РЭ-1, РЯ-1, РВ-1 и РШМ-1 пациенток реабилитационная команда создавала рассчитанную на 1 год программу восстановительных мероприятий. Разработку программы основывали на идентифицированных у пациенток синдромах, имея задачу смягчить их негативное воздействие на КЖ и связанное с ним состояние здоровья. Время начала и окончания применения компонентов комплексной программы «активной» реабилитации изложено в таблице ниже (Таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Компоненты комплексной программы «активной» реабилитации

Компонент	Время применения			
	До операции	1-5 сут	1-3 мес	3-12 мес
Информационная поддержка	X	X	X	X
Модификация образа жизни	X	X	X	X
Психотерапевтическая поддержка	X	X	X	X
Коррекция сексуальных нарушений			X	X
Регулярная физическая активность, терренкур	X	X	X	X
Климато- и ландшафтотерапия				X
Укрепление мышц тазового дна	X		X	X
Фитотерапия			X	X
Физиотерапия				X
Медикаментозная терапия и нутрициальная поддержка	X	X	X	X
Вагинальные увлажнители и лубриканты	X	X	X	X
Коррекция микробиоценоза влагалища	X	X	X	X

На этапе от установления диагноза до операции проводилась амбулаторная пререабилитация. Она включала комплекс мероприятий: предоставление необходимой информации (информационную поддержку); изменение привычек и образа жизни; регулярные физические нагрузки; специализированное психологическое сопровождение [171,267]; укрепление мышц тазового дна; медикаментозную терапию и нутрициальную поддержку; коррекцию микробиоценоза влагалища.

В ранний послеоперационный период продолжали информационную поддержку пациентки, возобновляли мероприятия по модификации образа жизни, включая физическую активность и диафрагмальное дыхание, упражнения, направленные на повышение подвижности в нижних конечностях. Проводилась психотерапевтическая поддержка, включая клиническую беседу с ответами на интересующие пациентку вопросы. Также проводилась медикаментозная и нутрициальная поддержка, увлажнение и коррекция микробиоценоза влагалища.

В течение 3-х месяцев после хирургического вмешательства в дополнение к вышеперечисленным мерам проводили комплекс мер для коррекции сексуальных нарушений. Укрепление мышц тазового дна возобновляли с момента, когда состояние пациентки позволяло к ним вернуться. Также в программу ведения пациенток с этого времени включали фитотерапию. Профиль медикаментозной терапии дополняли метформин, орлистат, или лираглутид по показаниям при недостижении целевых показателей снижения веса другими методами.

Три месяца спустя после проведения операции реабилитационная программа расширялась за счет дополнительно вводимых методов. Амбулаторно или в санаторно-курортных условиях пациенткам назначались физиотерапия, а также терапия, использующая природные климатические и ландшафтные особенности.

Спустя 12 месяцев следования рассчитанному на этот период протоколу комплексной «активной» реабилитации ежегодно (на 12, 24 и 36 месяцах наблюдения после хирургического лечения) оценивали статус симптомов и КЖ. На основании выполненной оценки принимали решение о необходимости продолжения или возобновления того или иного вмешательства.

2.5.2.1 Информационная поддержка

Начиная с момента включения в исследование, пациентки получали постоянную поддержку врача-акушера-гинеколога. Врач информировал их о текущем состоянии, возможных побочных эффектах лечения, разъяснял цели назначенных мероприятий и помогал ответами на все интересующие вопросы.

Кроме того, женщины проходили обучение основам интимной гигиены. Подмывание теплой водой после естественных отпавлений должно было занимать не более минуты, с использованием средств с pH 5–5,5. При этом очищение наружных половых органов требовалось выполнять аккуратными движениями спереди назад, исключая попадание воды или средства во влагалище. Завершающим этапом процедуры было промокание кожи мягким полотенцем из натуральной ткани, после чего рекомендовалось использовать увлажняющие средства с молочной кислотой и экстрактами ромашки или календулы [171]. От использования жестких губок, мочалок, скрабов, тампонов и прокладок пациенткам настоятельно советовали отказаться [171]. Женщинам рекомендовалось носить свободное нижнее белье из натуральных тканей, которое не стесняет движений и не вызывает дискомфорта.

Также проводилось обучение технике самомассажа и упражнениям, направленным на повышение подвижности в нижних конечностях, и обучение технике диафрагмального дыхания как одного из способов улучшения крово- и лимфообращения и профилактики лимфатического отека.

2.5.2.2 Модификация образа жизни

Пациенткам рекомендовалось отказаться от вредных привычек (курение, алкоголь) [173], соблюдать режим сна (7–9 часов) и вести дневники самоконтроля. Коррекция образа жизни и диеты включала контроль массы тела, нормированную физическую активность, достаточное потребление воды и сбалансированное питание.

Расчет общей энергетической ценности суточного рациона производили на основании стандартных калорических коэффициентов в ккал на 1 грамм: 9 ккал для жиров, 4 ккал для белков и углеводов. Для вычисления индивидуальной суточной потребности (ккал) рассчитывали величину основного обмена по формуле: $ОО = (0,0342 \times M + 3,5377) \times 240$, где ОО – величина основного обмена (ккал), М – масса тела (кг). Затем определяли суммарный расход энергии с поправкой на коэффициент физической активности: $\mathcal{E} = K \times ОО$, где $\mathcal{E}$ – суммарный расход энергии (ккал), К – поправочный коэффициент (1,1 – низкая активность; 1,3 – умеренная активность; 1,5 – высокая активность), ОО – величина основного обмена (ккал). Для снижения массы тела составляли диету с пониженной энергетической ценностью, отнимая от суммарного расхода энергии 600 ккал.

Прием пищи осуществлялся 4–6 раз в день [173], избегая еды за 2–3 часа до сна. Основу питания составляли сложные углеводы (злаки, овощи, фрукты), постное мясо, морепродукты и растительные масла, богатые омега-3. Ежедневно требовалось употреблять не менее 400 г овощей и фруктов [173], содержащих витамины, минералы и антиоксиданты. Особое внимание уделялось продуктам с антиоксидантными свойствами: крестоцветным овощам (капуста, брокколи), семенам и маслу льна, ягодам (малина, ежевика), а также специям, таким как куркума, которая подавляет пролиферацию раковых клеток [173]. Из рациона исключались кофеинсодержащие продукты, высокогликемические продукты, а также ограничивались соль (до 3 г/сутки) и красное мясо.

2.5.2.3 Психотерапевтическая поддержка

Клиническая беседа на этапе сообщения диагноза использовалась как один из эффективных методов индивидуальной психотерапии. Клиническая беседа позволяла врачу понять отношение пациентки к диагнозу ЗНО и оценить уровень дистресса. Пациенткам была предоставлена возможность задать беспокоящие их вопросы для структурирования знаний о диагнозе и снижения уровня тревоги. По

ходу клинической беседы выяснялось, рассчитывает ли пациентка на поддержку семьи, столкнется ли она с трудностями при сообщении о своем диагнозе близким.

В рамках психотерапевтической поддержки проводилось обучение справляться с резкими перепадами настроения, приливами и паническими атаками, как следствием дисбаланса гормонального фона (хирургической менопауза).

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) была направлена на выявление и изменение в процессе взаимодействия с психотерапевтом негативных моделей мышления и поведения с целью улучшения психического здоровья и КЖ. Пациенток обучали идентифицировать негативные мысли и заменять их на позитивные, что способствовало улучшению психоэмоционального состояния. Также использовалась техника модификации поведенческих стереотипов. Проводили 6 сеансов в течение первых полутора месяцев после хирургического вмешательства (1 сеанс в неделю), 6 сеансов (1 сеанс в неделю) в течение полутора месяцев начиная с 4-го, 7-го месяца после хирургического вмешательства. Т.о. всего в течение 1-го года проводилось 18 сеансов с возможностью продления или дополнительной поддерживающей терапии в зависимости от индивидуальных потребностей пациента.

2.5.2.4 Коррекция сексуальных нарушений

Каждая пациентка получала консультации у акушера-гинеколога и сексолога, направленные на выявление и предупреждение возможных осложнений в сфере сексуального здоровья. Это позволяло не только дать профессиональные рекомендации, но и подготовить пациенток к возможным изменениям в их сексуальной жизни после хирургического вмешательства.

Меры по коррекции сексуальных нарушений начинали применять спустя месяц после операции. До этого периода основное внимание уделялось восстановлению организма после хирургического стресса и борьбе с проявлениями ПОЭС, которые могли значительно влиять на общее состояние пациентки. Через

месяц, когда организм адаптировался к изменениям, начиналась целенаправленная работа над улучшением сексуальной функции.

Психотерапевтическая поддержка играла ключевую роль в процессе восстановления. Она включала работу над внутренним образом тела пациентки, помогая ей принять произошедшие изменения и адаптироваться к новому состоянию. Для женщин, находящихся в постоянных отношениях, проводились парные консультации с партнером. Такой подход способствовал укреплению эмоциональной связи между партнерами и решению проблем в интимной сфере.

В рамках реабилитации также применялись физические методы коррекции, такие как вагинальный массаж и стимуляция интимных отношений. Эти техники помогали улучшить кровообращение в области малого таза, снизить дискомфорт и повысить чувствительность. Комплексный подход, сочетающий психотерапию, физические методики и работу с партнером, способствовал более успешному восстановлению сексуальной функции и повышению КЖ пациенток.

2.5.2.5 Регулярная физическая активность, терренкур

Диафрагмальное дыхание и упражнения Кегеля в рамках лечебной физической культуры предлагали на этапе пререабилитации и в раннем послеоперационном периоде.

Дозированную физическую нагрузку назначали с момента включения в исследование. После операции ее возобновляли спустя 6 недель, при этом продолжительность составляла не менее 45 минут ежедневно. Интенсивность нагрузок подбиралась индивидуально, с учетом общего состояния здоровья, наличия сопутствующих патологий и уровня физической подготовки пациенток. Терренкур предписывался со средней интенсивностью движения (3-4 км/ч) на ровной местности без значительных подъемов и спусков (угол наклона не более 15 градусов).

2.5.2.6 Климато- и ландшафтотерапия

Парковую ландшафтотерапию назначали через 6 месяцев после операции: 60 минут в день, 3 раза в неделю, ранним утром или вечером. Пациентки минимизировали использование гаджетов, совершали медленные прогулки или отдыхали на лавочках, фокусируясь на природе — цветах, звуках и запахах.

Лесную климатотерапию также начинали спустя 6 месяцев. Подготовительный этап (1 неделя) включал адаптацию к лесной среде: 30–60 минут пребывания с медленными прогулками, дыхательными упражнениями и практикой осознанности (5–10 минут). На основном этапе (2 недели) время увеличивалось до 1–2 часов с более активными прогулками, растяжкой и элементами массажа ступней. Медитация длилась 15–20 минут, добавлялись записи в дневник.

Заключительный этап (1–2 недели) формировал привычку к регулярным прогулкам: 2–3 часа с комбинированными нагрузками и задействованием всех органов чувств.

2.5.2.7 Укрепление мышц тазового дна

Для укрепления мышц тазового дна использовали упражнения Кегеля, в т.ч. с применением методик, основанной на биологической обратной связи.

Основными целями назначения упражнений Кегеля на временном промежутке от постановки диагноза до хирургического вмешательства были подготовка мышц тазового дна к предстоящему вмешательству и минимизация последующих осложнений. Для того, чтобы научиться находить правильные мышцы, пациентку просили попробовать приостановить поток мочи во время мочеиспускания или удержать газы в кишечнике (не рекомендовали делать это регулярно, только для определения мышц). Далее назначали упражнение «Подъем» (сокращение мышц тазового дна, как будто для остановки мочеиспускания, удерживание сокращения в течение 3-5 секунд, избегая напряжения мышц живота, ягодиц или бедер, затем медленное расслабление;

постепенное увеличение времени сокращения до 10 секунд, 10 повторений, 3 подхода в день); упражнение «Волны» (постепенное сокращение мышц тазового дна, начиная от заднего прохода и двигаясь к лобку, как бы создавая волну, затем медленное расслабление мышц в обратном направлении, 10 повторений, 3 подхода в день; релаксация (полное расслабление мышц между упражнениями, чтобы избежать перенапряжения).

Основной целью упражнений после хирургического вмешательства было восстановление мышц тазового дна и улучшение контроля над мочевым пузырем. Первый этап включал легкое упражнение «Микросокращения» (лежа на спине, легкое сжатие мышц тазового дна на 1-2 секунды, затем расслабление, 10 повторений, 2 подхода в день). Второй этап включал упражнения «Подъем» и «Волны» с постепенным увеличением количества повторений до 15-ти, 3 подхода в день. На третьем этапе добавлялись упражнение «Быстрые подергивания» (быстрое сокращение мышц тазового дна, как будто при чихании, затем сразу же – расслабление, 15 повторений, 3 подхода в день); упражнение «Статическое напряжение» (сжатие мышц тазового дна максимально сильно и удержание в течение 15 секунд, 10 повторений, 2 подхода в день). На всех этапах женщин просили выполнять упражнения в разных положениях (лежа, сидя, стоя), избегать выполнения упражнений во время мочеиспускания или дефекации, чтобы не вызвать нежелательные рефлексы, не задерживать дыхание во время упражнений.

2.5.2.8 Фитотерапия

Препарат, включающий индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат, назначался пациенткам по 2 капсулы в день во время еды. Первый курс терапии начинался через 4 месяца после операции, второй — спустя 10 месяцев, при этом каждый из них длился 1 месяц. При необходимости проводились повторные курсы.

Каждая суточная доза обеспечивала организм не менее чем 180 мг индол-3-карбинола и 190 мг эпигаллокатехин-3-галлата. Кроме того, состав включал ряд микроэлементов, покрывающих значительную часть суточной потребности: медь

— 0,6 мг (60 %), железо — 9,4 мг (67 %), йод — 0,08 мг (54 %), марганец — 0,6 мг (30 %) цинк — 5,4 мг (36 %), и селен — 0,04 мг (57 %) [173].

2.5.2.9 Физиотерапия

Физиотерапевтические процедуры назначались в период с четвертого до 9-го месяца после хирургического вмешательства.

Электросон был включен в реабилитационную программу как один из ключевых методов для управления симптомами постовариектомического синдрома (ПОЭС), а также для снижения уровня тревоги, депрессии и дистресса. Пациенткам назначали курс из 15 сеансов, которые проводились через день. Каждый сеанс длился 60 минут, что позволяло создать условия для глубокой релаксации и восстановления нервной системы. Регулярность и длительность процедур способствовали улучшению общего состояния пациенток и их адаптации к изменениям после операции.

Ксенонотерапия применялась как дополнительный метод для нормализации гемодинамики, контроля болевого синдрома, улучшения качества сна и снижения тревожности. Программа включала 5 сеансов, проводимых через день. Во время процедуры ксенон подавался в экспоненциальном режиме, начиная с концентрации 12–14% и постепенно увеличиваясь до 20–22% [173]. Воздействие длилось 15 минут, что обеспечивало безопасное и эффективное достижение терапевтического эффекта. Комбинация этих методов позволила достичь значительного улучшения самочувствия пациенток и повысить их уровень жизни.

С целью лучшего контроля гемодинамических нарушений и нарушений микроциркуляции, отеков, а также тревоги, депрессии, дистресса назначали гипербарическую оксигенацию в режиме 12 сеансов ежедневно по одному сеансу длительностью 40 мин (концентрация кислорода 95-100%; температурный режим 22-24 градусов Цельсия, влажность 40-60%).

Транскраниальная магнитостимуляция (ТМС) использовалась для влияния на нарушения сна и выраженность болевого синдрома в режиме 15 сеансов через день, продолжительность каждого сеанса – 60 минут.

Фракционный CO₂ лазер применяли с целью воздействия на проявления вульвовагинальной атрофии и сексуальной дисфункции в режиме 5 процедур продолжительностью 20 минут с интервалом в один месяц.

2.5.2.10 Медикаментозная терапия и нутрициальная поддержка

С момента включения в исследование в течение 12 месяцев наблюдения назначалось курсовое применение низкодозированных витаминных комплексов (витамины D₃ и C) в сочетании с микроэлементами (селен и цинк) по 1 таб. 1 р/сут [171].

Для нормализации цикла сна и бодрствования использовался мелатонин в дозе 3 мг один раз в день за 30–40 минут до сна [171].

Для коррекции вегетативных и эмоциональных симптомов ПОЭС (включая приливы, перепады настроения) использовались препараты с цимицифугой в дозировке 0,02 г дважды в день.

Если потеря веса составляла менее 5% от исходной массы через три месяца, несмотря на немедикаментозные меры, вводился один из дополнительных препаратов:

- Орлистат в дозе 120 мг трижды в день во время или сразу после еды.
- Лираглутид подкожно, с постепенным повышением дозы от 0,6 до 2,4 мг/сут. в первые 4 недели, затем доведением до терапевтической дозы 3,0 мг/сут.
- Метформин, начиная с 500 мг/сут., с последующим увеличением до 1500 мг/сут. в три приема (при наличии предиабета).

Дотация магния осуществлялась пациенткам с выявленным ДМ в сыворотке крови и/или клиническими проявлениями ДМ, подтвержденными опросниками. Использовали один из препаратов, содержащих органические соли магния (цитрат, лактат, пидолат) в сочетании с пиридоксином. Лактат магния 48 мг + пиридоксин

5 мг применяли в дозировке по 2 таб. 3 р/сут. во время еды; цитрат магния 100 мг + пиридоксин 10 мг – по 1 таб. 3 р/сут. во время еды; лактат магния 186 мг, пидолат магния 936 мг + пиридоксин 10 мг – по 1 питьевой ампуле 3 р/сут. во время еды [173].

Дотация фолиевой кислоты осуществлялась пациенткам с выявленным дефицитом фолиевой кислоты и/или увеличенным содержанием гомоцистеина в сыворотке крови в дозе 400 мкг/сут. Использовали средства, содержащие 400 мкг фолиевой кислоты.

2.5.2.11 Вагинальные увлажнители и лубриканты

Начиная с первого месяца после хирургического лечения, для поддержания оптимального pH влагалища применялись увлажняющие средства с гиалуроновой и молочной кислотами; противовоспалительный эффект обеспечивался за счет активных компонентов на основе растительных экстрактов:

- Вагилак (увлажняющий гель для интимной гигиены, 50 г: вода, пропиленгликоль, гидроксипропилцеллюлоза, сорбат калия, молочная кислота).

- Гинокомфорт (гель увлажняющий интимный, 50 гр: вода, пропиленгликоль, ромашки экстракт, гидроксипропилакрилат / натрия акрилоилдиметил тартрат сополимер, мальвы экстракт, пантенол, 1,2-гександиол/каприлилгликоль, ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло, гидроксиацетофенон, бисаболол, натрия лактат, молочная кислота).

- Монтавит гель (гель увлажняющий интимный, 50 г: действующее вещество: гидроксипропилцеллюлоза 23 мг; вспомогательные вещества: глицерин – 100 мг; очищенная вода – 876,9 мг; хлоргексидина дигидрохлорид – 0,1 мг).

- Эстрогиал (крем для интимной гигиены в монодозах по 1,2 г: активные ингредиенты – экстракт хмеля, экстракт календулы, экстракт клевера, гиалуроновая кислота (гиалуронат натрия); вспомогательные вещества: полиэтиленгликоль, вода, натрия бензоат) [171].

– Муважель (гель увлажняющий интимный в монодозах по 5 мл: гиалуронат натрия 0,1%, вода, пропиленгликоль, экстракт ромашки, растительные фосфолипиды (соя и красный клевер), гликолиевый экстракт мальвы, карбомер, натрий-метил-парабен, холестерин, имидазолидинил мочевины, тританоламин, динатриевый эдидат, натрий-пропил-парабен, dl-α-токоферол-ацетат) [171].

2.5.2.12 Коррекция микробиоценоза влагалища

С момента включения в исследование в течение 12 месяцев наблюдения для контроля вульвовагинальной атрофии и/или симптомов атрофии слизистой мочевых путей использовали местные эстриолсодержащие препараты в форме крема или вагинальных суппозиторий:

– Крем вагинальный, эстриол 1,0 мг в 1 г. препарата, 1 аппликация – 0,5 г крема (0,5 мг эстриола) / сут. интравагинально в течение первых 3-х недель с последующим снижением до 1 аппликации (0,5 мг эстриола) 2 р/нед.

– Суппозитории вагинальные, эстриол 0,5 мг, 1 суппозиторий в сутки (0,5 мг эстриола) интравагинально в течение первых 3-х недель с последующим снижением до 1 суппозитория (0,5 мг эстриола) 2 р/нед.

Для лечения бактериального вагиноза применялся препарат, содержащий метронидазол (500 мг) и миконазола нитрат (100 мг). Терапия включала использование одного суппозитория ежедневно в течение недели. При аэробном вагините рекомендовался комбинированный состав с тернидазолом (200 мг), сульфатом неомицина (100 мг), нистатином (100 тыс. МЕ) и преднизолоном (4,7 мг). Препарат вводился в виде вагинальной таблетки один раз в день на протяжении 6 дней [171].

Для поддержания микрофлоры влагалища [171] перорально применялся пробиотик, содержащий комбинацию *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 и *Lactobacillus reuteri* RC-14 (суммарное количество не менее 10⁹ КОЕ/капс.) по 2 капсулы 1 р/сут в течение 1 месяца (до хирургического вмешательства; 1-й, 3-й, 6-й, 9-й месяцы после операции).

2.6 «Пассивная» реабилитация

В версиях клинических рекомендаций Минздрава РФ по ведению пациенток с раком тела матки, саркомами матки и РШМ [173], действовавших во время наблюдения за пациентками, реабилитационные меры не были детализированы. Восстановление предлагалось организовывать на базе общих принципов, применимых после хирургических операций, химиотерапии или лучевой терапии. В клинических рекомендациях «Рак вульвы» были приведены рекомендации по реабилитации с акцентом на пререабилитацию [173]; в клинических рекомендациях «Рак яичников / рак маточной трубы / первичный рак брюшины» меры по реабилитации были определены наиболее детально, как для этапа пререабилитации, так и отдельно для каждого из этапов при хирургическом лечении [173].

В последней доступной версии рекомендаций Минздрава РФ «Рак тела матки и саркомы матки» (https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/460_4; дата размещения: 23.01.2025) и «Рак вульвы» (последняя доступная версия: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/501_2; дата размещения 02.12.2024) приведены практически идентичные друг другу рекомендации по реабилитации с акцентом на пререабилитацию и раннюю реабилитацию после хирургического вмешательства; в клинических рекомендациях «Рак яичников / рак маточной трубы / первичный рак брюшины» (последняя доступная версия: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/547_3; дата размещения: 14.08.2024) меры, как и в прежней версии, определены наиболее детально для пререабилитации и для каждого из этапов реабилитации. Наконец, в последней версии клинических рекомендаций «Рак шейки матки» (https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/537_3; дата размещения: 17.01.2025) меры реабилитации по-прежнему детально не определены.

Однако в реальной клинической практике существовали на момент начала набора пациентов и продолжают существовать препятствия для реабилитации даже при тех нозологиях, при которых она определена. В частности, имеются пробелы в нормативной базе, трудности с доступом к реабилитации вследствие

ограниченного количества реабилитационных центров в регионах РФ, нерешенные проблемы с финансированием реабилитационных программ, в т.ч. идентифицированные в наших оригинальных публикациях [409].

Поэтому пациенток, отнесенных к группам РЭ-2, РЯ-2, РВ-2 и РШМ-2, на 1 визите информировали о текущем состоянии здоровья и возможных последствиях лечения, предоставляя рекомендации в соответствии с клиническими рекомендациями, действовавшими на момент формирования групп. Давались советы по ведению активного образа жизни, освоению правильных техник дыхания и выполнению физических упражнений, а также обсуждались возможности применения физиотерапевтических методик. В течение 30 дней после операции пациентки получали консультации психотерапевта. Последующий мониторинг выполнения рекомендаций, вмешательства для корректировки программы или активное сопровождение реабилитации не предусматривались. Реабилитационный процесс в этих группах протекал в «пассивном» режиме, что отражало реальные условия клинической практики [171].

2.7 Методы статистической обработки

Статистический анализ проводили с использованием пакета Stata 14 (StataCorp LLC, США) и пакета программ статистической обработки данных Prism (GraphPad, США).

2.7.1 Описательная статистика

Для описания численных показателей (возраст, лабораторные показатели, шкалы) использованы следующих показатели:

- Число непропущенных значений (N);
- Минимальное значение (Min);
- Максимальное значение (Max);
- Арифметическое среднее (Mean);

- Стандартное отклонение (SD);
- 95 % доверительный интервал (ДИ) для среднего;
- Медиана (Me);
- Первый и третий квартили (Q1, Q3).

Для качественных переменных (базовые характеристики, доля субъектов с отклонениями от нормы по лабораторным показателям) приведено абсолютное количество в формате n/N, а также доля (%).

2.7.2 Применение параметрических и непараметрических методов

При анализе данных было проведено предварительное тестирование количественных переменных на нормальность распределения с помощью теста Шапиро-Уилка, а также теста на асимметрию и эксцесс с указанием значения p при тестировании нулевой гипотезы о нормальном распределении переменной. В случае нормального распределения для статистического анализа применяли параметрические тесты: дисперсионный анализ, t -тест, парный t -тест. При значительном отклонении от нормальности ($p < 0,05$) использовали непараметрические тесты: тест Крускала-Уоллиса, тест Манна-Уитни, тест Уилкоксона. Для анализа категориальных показателей использовался χ^2 -критерий или в случае необходимости точный тест Фишера (если ожидаемая частота в какой-либо из ячеек была менее 5).

2.7.3 Моделирование

Для оценки динамики количественных показателей между различными визитами была использована смешанная модель с повторными измерениями (MMRM). В качестве зависимой переменной использовалось значение показателя на визите, а в качестве факторов модели включали номер субъекта (random), месяц оценки (repeated), исходный уровень показателя (fixed), возраст субъекта (fixed),

группа лечения (fixed), а также взаимодействие время*группа. Контрольная группа в этой модели использовалась в качестве референсной.

Для анализа динамики доли субъектов с наличием отклонений лабораторных показателей от нормы применяли аналогичную модель, где в качестве зависимой переменной использовался логарифм отношения шансов (англ. odds ratio, OR) достижения нормальных значений.

2.7.4 Оценка безопасности и выживаемости

Оценка БРВ проведена с помощью графиков Каплан-Майера для ИТТ- и РР-популяций пациентов с одинаковой нозологией. Межгрупповое сравнение БРВ среди пациентов с одной нозологией было проведено с использованием теста Мантела-Кокса. Оценка значимости причин исключения пациентов из исследования среди участников с одинаковой нозологией из разных групп проведена с использованием обобщенного теста Хи-квадрат и теста Фишера. При оценке сравнивали количество исключений пациентов из исследования по конкретной причине с суммой остальных исходов в ИТТ- и РР-популяциях.

2.7.5 Обращение с сомнительными и пропущенными данными

Перед закрытием базы данных (БД) и до начала анализа совместно проводилась проверка БД на предмет пропущенных и сомнительных значений. В случае выявления таковых, по каждому из значений генерировали индивидуальный запрос с целью восстановления пропущенного или проверки сомнительного значения. Процедура верификации включала обращение к первичной документации, проверку бумажных носителей и электронных записей. Если пропущенное значение не удавалось восстановить, то такие данные не восполнялись (оставались пропущенными без искусственного восполнения). Принятие методологического решения включало оценку потенциального влияния на анализ.

2.7.6 Другие технические детали статистического анализа

В исследовании не проводилось тестирования каких-либо заранее определенных статистических гипотез. В связи с этим анализ носил описательный характер и уровнем статистической значимости было принято значение 0,05 без необходимости введения поправки на множественность сравнения.

ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОК СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ В АНАМНЕЗЕ

3.1 Содержание магния и показатели качества жизни в когорте пациенток с климактерическим синдромом и хирургической менопаузой

В общей выборке исследования MAGYN, куда вошли 9168 женщин, была зафиксирована высокая частота симптомов, указывающих на ДМ и его связь с гормонально-опосредованными факторами. Анализ по опроснику MDQ показал, что распространенность ДМ менялась в диапазоне от 67,3 % среди женщин, принимающих гормональные контрацептивы, до 82,1 % в группе пациенток с остеопорозом [183]. Сывороточная концентрация Mg^{2+} менялась в диапазоне от $0,70 \pm 0,18$ ммоль/л среди применяющих гормональную контрацепцию до $0,73 \pm 0,23$ ммоль/л в группе пациенток с предменструальным синдромом. В когорте из 2101 участниц с подтвержденным ДМ, которым были назначены препараты магния (органические соли магния в комбинации с пиридоксином), средний балл по MDQ снизился с $46 \pm 12,7$ до $29,2 \pm 15,1$ балла, а средний показатель концентрации магния в крови увеличился с $0,65 \pm 0,14$ до $0,79 \pm 0,23$ ммоль/л). У 30 из 2101 пациенток (1,43%) имели место нежелательные явления (НЯ) – 38 НЯ (1,8%), среди которых у 12 (0,57%) указана связь с приемом препарата (гастрит, диарея, вздутие, недомогание), однако серьезных НЯ (СНЯ) не было [188,192,193,198].

Результаты оценки КЖ по опроснику WHOQoL-BREF свидетельствуют от том, что через четыре недели терапии удовлетворенность пациенток своим физическим состоянием по всем доменам (физическое, психологическое состояние, социальные взаимоотношения и окружение) статистически значимо повысилась ($p < 0,001$).

Т.о. была выявлена высокая распространенность ДМ у женщин с гормонозависимыми заболеваниями. Комбинация органической соли магния с пиридоксином повысила уровень магния в крови, уменьшив проявления его

дефицита и улучшив КЖ пациенток, продемонстрировав клиническую эффективность и хорошую переносимость.

Поскольку прием МГТ может оказывать влияние на содержание магния, среди женщин с климактерическим синдромом и хирургической менопаузой были выделены группа получающих МГТ и группа не получающих МГТ.

У женщин с климактерическим синдромом и хирургической менопаузой, получающих МГТ, распространенность ДМ по опроснику MDQ составила 79,4% (средний – 26,7%, высокий дефицит – у 52,7% пациенток), что было выше, чем среди всех остальных групп в исследовании, кроме пациенток, имеющих остеопороз. Уровень магния в сыворотке крови в среднем составлял $0,75 \pm 0,26$ ммоль/л, при этом значение показателя $\leq 0,7$ ммоль/л имело место у 55,1%, $\leq 0,8$ ммоль/л – у 77,4% женщин [194,416].

При сравнении с общей популяцией, у имеющих дефицит имела место более высокая частота вирусных заболеваний (19,2% и 22,7%, соответственно; $p < 0,05$), астено-вегетативного синдрома (26,2% и 29,7%, соответственно; $p < 0,05$) и дорсопатии (42,9% и 46,8%, соответственно; $p < 0,05$), а также следующих симптомов: раздражительность ($4,6 \pm 3,4$ и $4,9 \pm 3,5$ балла, соответственно; $p < 0,05$), нарушения сна ($4,2 \pm 2,3$ и $4,4 \pm 2,3$ балла, соответственно; $p < 0,05$), боль в спине ($3,7 \pm 2,0$ и $3,9 \pm 2,0$ баллов, соответственно; $p < 0,05$) и быстрая утомляемость ($4,4 \pm 2,3$ и $4,6 \pm 2,3$ баллов, соответственно; $p < 0,05$).

Через 1 месяц дотации магния сумма баллов по MDQ снизилась с $46,0 \pm 12,7$ до $29,2 \pm 15,1$ ($p < 0,001$), уровень магния в крови увеличился до $0,79 \pm 0,23$ ммоль/л. При оценке по опроснику WHO-QoL-BREF повысилась удовлетворенность женщин своим физическим, психологическим состоянием, социальными взаимоотношениями и окружением ($p < 0,001$).

У женщин с климактерическим синдромом и хирургической менопаузой, не получающих МГТ, распространенность ДМ и доля женщин с высоким ДМ была меньше, чем у использующих замещение выработки эстрогенов: ДМ по MDQ имели 72,3 % женщин (55,1% средний и 15,2% – высокий дефицит). Средний уровень магния в сыворотке крови составлял $0,73 \pm 0,24$ ммоль/л, при этом

содержание магния $\leq 0,70$ ммоль/л имело место у 59,28 %), $\leq 0,80$ ммоль/л – у 80,38 % женщин. Женщины с ДМ значимо чаще, чем в общей группе, отмечали наличие нервно-психических симптомов: 47,3 % и 43,2 %, соответственно ($p < 0,05$). Через 1 месяц дотации магния оценка по MDQ снизилась с $46,0 \pm 12,7$ до $29,2 \pm 15,1$ баллов ($p < 0,001$), концентрация магния в сыворотке крови повысилась до $0,79 \pm 0,23$ ммоль/л. При оценке по опроснику WHOQoL-BREF было зафиксировано улучшение показателей КЖ по всем оцениваемым доменам ($p < 0,001$), что было сопоставимо с группой пациенток с климактерическим синдромом и хирургической менопаузой, получающих МГТ [194,195].

Поскольку в указанных группах находились женщины с хирургической менопаузой после удаления яичников не только из-за ЗНО репродуктивной системы, но и по причине неонкологических состояний, таких как кисты яичников, миома матки, аденомиоз, эндометриозидные кисты или осложнения аднексита, при разработке подходов к динамическому мониторингу и восполнению дефицита магния (ДМ) в процессе реабилитации особый интерес представляла оценка профиля пациенток с хирургической менопаузой после лечения ЗНО.

3.2 Содержание магния и показатели качества жизни у женщин после лечения злокачественных новообразований репродуктивной системы

В общей когорте MAGYN указания в медицинских записях на наличие РЭ, РЯ, РВ, РШМ, РМЖ в анамнезе имели 70 из 9168 (0,76%) [196,197]. Это выше распространенности ЗНО репродуктивной системы в общей популяции в РФ: так, в 2021 г. распространенность РМЖ в РФ составила 0,51%, РШМ – 0,13%, рака тела матки – 0,19%, РЯ – 0,08% [417]. По-видимому, причиной этому – расчет численности контингента больных на 100 тыс. населения без учета гендера, а также то, что среди обращающихся в специализирующиеся на женском здоровье амбулаторные медицинские центры женщин с наличием любой патологии, включая ЗНО репродуктивной системы, больше, нежели чем в общей популяции населения РФ.

Из 70 женщин данной группы 34 (48,6%) имели остеопороз, 29 (41,4%) – хирургическую менопаузу без терапии МГТ, 5 женщин (7,1%) – хирургическую менопаузу с терапией МГТ, 1 (1,4%) пациентка – ПМС и еще 1 (1,4%) относилась к группе с прочими гормон-зависимыми состояниями [192,193]. Демографическая и биометрическая характеристика представлена в таблице (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Демографическая и биометрическая характеристика пациенток с ЗНО репродуктивной системы в анамнезе

Показатель	Параметр	Остеопороз	Климактерический синдром, без МГТ	Климактерический синдром, с МГТ	Предменструальный синдром	Другие гормон-зависимые состояния	В общей группе
Возраст, лет	N	34	29	5	1	1	70
	M	54,00	49,41	48,00	39,00	47,00	51,36
	SD	5,58	6,66	7,52	-	-	6,67
	95 % ДИ	(52,05; 55,95)	(46,88; 51,95)	(38,67; 57,33)	-	-	(49,77; 52,95)
	Min	31	34	37	39	47	31
	Max	60	59	56	39	47	60
	Me	56	51	51	39	47	52,5
	Q1	51	46	44	39	47	48
	Q3	58	54	52	39	47	56
Масса тела, кг	N	34	29	5	1	1	70
	M	69,65	70,32	76,92	65,00	71,00	70,40
	SD	12,37	13,21	9,98	-	-	12,40
	95 % ДИ	(65,33; 73,97)	(65,3; 75,35)	(64,53; 89,31)	-	-	(67,45; 73,36)
	Min	50	46	66	65	71	46
	Max	101	95	92	65	71	101
	Me	70	69	78	65	71	70
	Q1	58	63	70	65	71	60
	Q3	76	79	78,6	65	71	79
Рост, см	N	34	29	5	1	1	70
	M	163,50	163,10	163,80	158,00	174,00	163,43
	SD	5,18	5,18	7,16	-	-	5,37
	95 % ДИ	(161,69; 165,31)	(161,13; 165,08)	(154,92; 172,68)	-	-	(162,15; 164,71)
	Min	153	150	152	158	174	150
	Max	178	173	170	158	174	178
	Me	163	164	164	158	174	164
	Q1	160	160	164	158	174	160
	Q3	167	167	169	158	174	167

Продолжение Таблицы 3.1

ИМТ, кг/м ²	N	34	29	5	1	1	70
	M	26,08	26,37	28,65	26,04	23,45	26,35
	SD	4,74	4,57	2,94	-	-	4,50
	95 % ДИ	(24,42; 27,73)	(24,63; 28,11)	(25; 32,3)	-	-	(25,27; 27,42)
	Min	20,0	19,2	24,5	26,0	23,5	19,2
	Max	37,8	35,3	32,2	26,0	23,5	37,8
	Me	25,3	25,9	29,0	26,0	23,5	25,8
	Q1	22,5	23,8	27,2	26,0	23,5	22,9
	Q3	27,7	28,7	30,3	26,0	23,5	28,7

Средний возраст составил $51,36 \pm 6,67$ лет (минимальный – 31 год, максимальный – 60 лет). Масса тела была избыточной: в среднем 70,40 кг, при этом ИМТ в среднем составил 26,35, т.е. предожирение [196].

Профиль жалоб пациенток с ЗНО репродуктивной системы в анамнезе представлен в таблице (Таблица 3.2). Чаще всего женщины имели жалобы на расстройства сна (75,7%), мышечную слабость (75,7%), нервозность (65,7%), раздражительность (64,3%), состояние хронического стресса (54,3%) и частые головные боли (54,3%).

Таблица 3.2 – Распространенность жалоб, связанных с дефицитом магния (поперечное исследование)

Жалоба	Распространенность
Судороги	29/70 (41,4%)
Раздражительность	45/70 (64,3%)
Тревога	35/70 (50,0%)
Нервозность	46/70 (65,7%)
Расстройства сна	53/70 (75,7%)
Состояние хронического стресса	38/70 (54,3%)
Мышечная слабость	53/70 (75,7%)
Частые головные боли	38/70 (54,3%)
Ощущение перебоев в работе сердца	22/70 (31,4%)

Результаты оценки с использованием теста MDQ приведены в таблице ниже (Таблица 3.3). Средний ДМ имел место у женщин с климактерическим синдромом, получающих МГТ и пациенток с ПМС, высокий ДМ – у женщин с климактерическим синдромом, не получающих МГТ, пациенток с остеопорозом и имеющих другие гормон-зависимые заболевания [183,196,197].

Таблица 3.3 – Балльная оценка по опроснику MDQ среди женщин с онкогинекологическими заболеваниями в анамнезе (поперечное исследование)

Параметр	Остеопороз	Климактерический синдром, без МГТ	Климактерический синдром, с МГТ	Предменструальный синдром	Другие гормон-зависимые состояния	В общей группе
N	34	29	5	1	1	70
M	53,1	56,7	49,6	43	58	54,3
SD	15,7	18,0	8,0	-	-	16,1
95 % ДИ	(47,7; 58,6)	(49,8; 63,5)	(39,7; 59,5)	-	-	(50,4; 58,1)
Min	14	18	41	43	58	14
Max	87	96	60	43	58	96
Me	50	55	49	43	58	53
Q1	43	47	43	43	58	43
Q3	61	68	55	43	58	62

Интерпретация результатов MDQ представлена ниже (Таблица 3.4). Из всей группы женщин в восстановительном периоде после лечения ЗНО репродуктивной системы только у 5,7% не было признаков ДМ. У 37,1% имел место средний, и у 57,1% – высокий ДМ согласно тесту MDQ. Т.о., у пациенток в восстановительном периоде после лечения ЗНО репродуктивной системы по данным опросника MDQ распространенность ДМ была выше, чем в общей когорте MAGYN (94,2% против 67,3 % у женщин, использующих гормональную контрацепцию и 82,1 % у женщин с остеопорозом).

Таблица 3.4 – Интерпретация результатов теста MDQ у пациенток с онкогинекологическими заболеваниями в анамнезе (поперечное исследование)

Результат	Остеопороз	Климактерический синдром, без МГТ	Климактерический синдром, с МГТ	Предменструальный синдром	Другие гормон-зависимые состояния	В общей группе
0 – 29 баллов: «нет ДМ»	1/34 (2,9%)	3/29 (10,3%)	0/5 (0,0%)	0/1 (0,0%)	0/1 (0,0%)	4/70 (5,7%)
30 – 50 баллов: «средний ДМ»	16/34 (47,1%)	6/29 (20,7%)	3/5 (60,0%)	1/1 (100,0%)	0/1 (0,0%)	26/70 (37,1%)

Продолжение Таблицы 3.4

51 и более баллов: «высокий ДМ»	17/34 (50,0%)	20/29 (69,0%)	2/5 (40,0%)	0/1 (0,0%)	1/1 (100,0%)	40/70 (57,1%)

Во всех исследуемых группах, за исключением женщин с климактерическим синдромом, получающих МГТ, среднее содержание магния в сыворотке крови было ≤ 70 ммоль/л, т.е. имел место ДМ (Таблица 3.5). В среднем концентрация магния в крови составляла $0,66 \pm 0,14$ ммоль/л, т. е. была меньше, чем в общей когорте MAGYN, где она варьировала от $0,70 \pm 0,18$ ммоль/л у использующих гормональную контрацепцию женщин до $0,73 \pm 0,23$ ммоль/л в группе женщин с ПМС.

Таблица 3.5 – Результаты определения содержания магния в сыворотке крови у женщин с ЗНО в анамнезе, ммоль/л (поперечное исследование)

Параметр	Остеопороз	Климактерический синдром, без МГТ	Климактерический синдром, с МГТ	Предменструальный синдром	Другие гормон-зависимые состояния	В общей группе
N	12	9	3	1	1	26
M	0,70	0,60	0,77	0,52	0,52	0,66
SD	0,12	0,11	0,22	-	-	0,14
95 % ДИ	(0,63; 0,78)	(0,52; 0,68)	(0,23; 1,32)	-	-	(0,61; 0,72)
Min	0,50	0,41	0,52	0,52	0,52	0,41
Max	0,89	0,74	0,92	0,52	0,52	0,92
Me	0,70	0,64	0,88	0,52	0,52	0,65
Q1	0,61	0,50	0,52	0,52	0,52	0,52
Q3	0,81	0,65	0,92	0,52	0,52	0,74

Количество пациенток со снижением концентрации магния в сыворотке крови представлено в таблице ниже (Таблица 3.6).

Из 70 участниц в восстановительном периоде после лечения по поводу ЗНО репродуктивной системы 18 женщин с идентифицированным ДМ попали в «продольную» часть исследования [196,197]. Им была назначена дотация магния с использованием комбинации органических солей магния и пиридоксина. Ни одного НЯ зарегистрировано не было.

Таблица 3.6 – Количество пациенток с ЗНО репродуктивной системы в анамнезе, имеющих сниженную концентрацию магния в сыворотке крови

Подгруппа	$\leq 0,70$ ммоль/л	$\leq 0,80$ ммоль/л
Остеопороз	6/12 (50,0%)	9/12 (66,7%)
Климактерический синдром, без МГТ	8/9 (88,9%)	9/9 (100,0%)
Климактерический синдром, с МГТ	1/3 (33,3%)	1/3 (33,3%)
Предменструальный синдром	1/1 (100,0%)	1/1 (100,0%)
Другие гормон-зависимые заболевания	1/1 (100,0%)	1/1 (100,0%)
Всего	17/26 (65,4%)	20/26 (76,9%)

В таблице ниже представлена динамика снижения доли женщин в восстановительном периоде после лечения ЗНО репродуктивной системы с жалобами, обусловленными ДМ, через 1 месяц его дотации [150] (Таблица 3.7). По всем симптомам отмечалась положительная динамика, но статистически значимо ($p < 0,05$) снизилась доля пациенток с мышечными судорогами, нервозностью и мышечной слабостью.

Таблица 3.7 – Распространенность жалоб, связанных с дефицитом магния (продольное исследование)

Жалоба	Визит 1	Визит 2	P(McNemar)
Повышенная утомляемость	15/18 (83,3%)	11/18 (61,1%)	0,125
Судороги	7/18 (38,9%)	0/18 (0,0%)	0,0156
Раздражительность	12/18 (66,7%)	7/18 (38,9%)	0,063
Тревога	10/18 (55,6%)	7/18 (38,9%)	0,250
Нервозность	12/18 (66,7%)	4/18 (22,2%)	0,0078
Расстройства сна	14/18 (77,8%)	10/18 (55,6%)	0,219
Состояние хронического стресса	11/18 (61,1%)	8/18 (44,4%)	0,250
Мышечная слабость	14/18 (77,8%)	7/18 (38,9%)	0,0156
Частые головные боли	9/18 (50,0%)	5/18 (27,8%)	0,219
Ощущение перебоев в работе сердца	5/18 (27,8%)	3/18 (16,7%)	0,625

Результаты оценки с использованием теста MDQ приведены в таблице ниже (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Результаты теста MDQ у пациенток с ЗНО репродуктивной системы в анамнезе (продольное исследование)

Параметр	Визит 1	Визит 2	Изменение
N	18	18	18
M	64,8	40,9	-23,9

Продолжение Таблицы 3.8

SD	18,3	11,0	10,1
95 % ДИ	(55,8; 73,9)	(35,4; 46,4)	(-29,0; -18,9)
Min	34	18	-41
Max	96	60	-4
Me	66,5	40,5	-22
Q1	52	38	-31
Q3	82	47	-17
P(paired t)	<0,0001		

Через 1 месяц дотации магния средняя балльная оценка снизилась на 23,9 баллов – с 64,8 (высокий ДМ) до 40,9 баллов (средний ДМ). Хотя динамика снижения даже превосходила таковую в общей популяции MAGYN, где средняя оценка уменьшилась на 16,8 баллов, за счет существенно большего показателя в начале на момент окончания наблюдения балльная оценка продолжала оставаться выше, чем в общей популяции ($40,9 \pm 11,0$ – средний дефицит и $29,2 \pm 15,1$ баллов – отсутствие ДМ, соответственно).

Интерпретация результатов MDQ в продольном исследовании представлена в таблице ниже (Таблица 3.9). До начала дотации магния у 22,2% участниц имел место средний, и у 77,8% – высокий ДМ. Хотя динамика была положительной, после 1 месяца дотации магния только 16,7% пациенток стали иметь нормальные значения балльной оценки по MDQ, у 66,7% оставался средний, и у 16,7% – высокий ДМ [196].

Таблица 3.9 – Интерпретация результатов теста MDQ у пациенток с ЗНО репродуктивной системы в анамнезе (продольное исследование)

Результат	Визит 1	Визит 2
0 – 29: «нет ДМ»	0/18 (0,0%)	3/18 (16,7%)
30 – 50: «средний ДМ»	4/18 (22,2%)	12/18 (66,7%)
51 и более: «высокий ДМ»	14/18 (77,8%)	3/18 (16,7%)

Анализ уровня магния магния в сыворотке крови подтверждал данные MDQ (Таблица 3.10). Если до начала дотации магния концентрация его в крови составляла в среднем $0,60 \pm 0,10$ ммоль/л, то после его дотации в течение месяца она увеличилась до $0,70 \pm 0,10$ ммоль/л, т.е. сохранялся его дефицит. Результаты не

обладали статистической значимостью ($p>0,05$), поскольку из 18 участниц продольного исследования на 1-м визите БХ-анализ крови был выполнен 9, а на 2-м визите – 6 женщинам, что представляется не вполне достаточной выборкой, однако тенденция подтверждает статистически достоверные результаты MDQ. При этом в общей популяции как исходные, так и итоговые значения концентрации магния в сыворотке крови были выше: $0,65 \pm 0,14$ до и $0,79 \pm 0,23$ ммоль/л после 1 месяца дотации магния, соответственно.

Таблица 3.10 – Результаты определения содержания магния в сыворотке крови у женщин с ЗНО в анамнезе, ммоль/л (продольное исследование)

Параметр	Визит 1	Визит 2
N	9	6
M	0,60	0,70
SD	0,10	0,10
95 % ДИ	(0,53; 0,73)	(0,60; 0,89)
Min	0,41	0,59
Max	0,88	0,92
Me	0,62	0,73
Q1	0,60	0,62
Q3	0,70	0,88
P(paired t)	0,077	

Количество пациенток со снижением концентрации магния в сыворотке крови представлено в Таблице 3.11. На 1-м визите 77,8% женщин имели концентрацию магния в крови $\leq 0,70$ ммоль/л, через 1 месяц его дотации их количество снизилось до 33,3% – т. е. ДМ продолжал иметь место после месяца терапии у трети обследованных.

Таблица 3.11 – Количество пациенток с ЗНО репродуктивной системы в анамнезе, имеющих сниженную концентрацию магния в сыворотке крови (продольное исследование)

Уровень магния	Визит 1	Визит 2
$\leq 0,70$ ммоль/л	7/9 (77,8%)	2/6 (33,3%)
$\leq 0,80$ ммоль/л	7/9 (77,8%)	2/6 (33,3%)

Согласно результатам оценки КЖ с использованием опросника WHOQoL-BREF у женщин в восстановительном периоде после лечения ЗНО репродуктивной

системы статистически значимо улучшилась удовлетворенность своим физическим состоянием, психологическим состоянием и окружением ($p < 0,05$). Удовлетворенность социальными взаимоотношениями при этом не продемонстрировала выраженной динамики, что, по-видимому, связано с коротким периодом наблюдения и малой выборкой [196,197].

ГЛАВА 4. РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОК С РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ

4.1 Клинико-анамнестическая характеристика

Средний возраст женщин в группах РЭ-1 и РЭ-2 составлял 43,9 (диапазон от 28 до 49) и 44,9 (диапазон от 35 до 49) лет, соответственно. В контрольной группе средний возраст был старше – 48,3 года (диапазон от 30 до 68 лет). Различия в возрасте пациенток были статистически значимы (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Описательная статистика возраста пациенток с РЭ и в контрольной группе (лет)

Параметр	РЭ-1	РЭ-2	Контроль
N	29	32	80
M	43,9	44,9	48,3
SD	4,6	3,1	5,3
95 % ДИ	(42,2; 45,7)	(43,8; 46,0)	(47,2; 49,5)
Min	28	35	30
Max	49	49	68
Me	44	45,5	48
Q1	42	43	46
Q3	47	47	51
P(ANOVA)	<0,0001		

Семейный статус пациенток сравниваемых групп также отличался, однако это не имело клинического значения. Так, среди женщин после лечения РЭ не было разведенных и вдов, поскольку возраст пациенток был моложе, чем в контрольной группе (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Данные по семейному статусу пациенток с РЭ и в контрольной группе

Семейный статус	РЭ-1	РЭ-2	Контроль
Замужем	17 (58,6%)	18 (56,3%)	26 (32,5%)
Гражданский брак	10 (34,5%)	9 (28,1%)	14 (17,5%)
Одинокая	2 (6,9%)	5 (15,6%)	12 (15,0%)
Разведенная	0 (0,0%)	0 (0,0%)	20 (25,0%)
Вдова	0 (0,0%)	0 (0,0%)	8 (10,0%)
Суммарно	29 (100,0%)	32 (100,0%)	80 (100,0%)
P(Fisher)	<0,001		

У всех пациенток с РЭ в анамнезе была реализована детородная функция. Большинство из женщин в каждой из групп имели двух детей. Больше, чем трех детей не имела ни одна из женщин групп РЭ-1 и РЭ-2, в то время как среди женщин из контрольной группы 7 детей не имели и у 3 было по 4 детей (Таблица 4.3). Однако, эти различия были статистически незначимы.

Таблица 4.3 – Данные по количеству детей у пациенток с РЭ и в контрольной группе

Количество детей	РЭ-1	РЭ-2	Контроль
0	0 (0,0%)	0 (0,0%)	7 (8,8%)
1	10 (34,5%)	12 (37,5%)	24 (30,0%)
2	15 (51,7%)	16 (50,0%)	38 (47,5%)
3	4 (13,8%)	4 (12,5%)	8 (10,0%)
4	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (3,8%)
Суммарно	29 (100,0%)	32 (100,0%)	80 (100,0%)
P(Fisher)	0,571		

Не менее чем три четверти женщин каждой из сравниваемых групп не курили. По доле курящих группы были сопоставимы (Таблица 4.4).

Таблица 4.4 – Данные по статусу курения пациенток с РЭ и в контрольной группе

Курит	РЭ-1	РЭ-2	Контроль
Нет	22 (75,9%)	24 (75,0%)	67 (83,8%)
Да	7 (24,1%)	8 (25,0%)	13 (16,3%)
Суммарно	29 (100,0%)	32 (100,0%)	80 (100,0%)
P(χ^2)	0,468		

Большинство участвующих в исследовании женщин групп РЭ-1, РЭ-2 и контрольной группы имели оконченное высшее образование. Ни одна женщина с РЭ в анамнезе не имела среднего образования, при этом его имели 5% женщин контрольной группы. Среднеспециальное образование имели 13,8% женщин в группе РЭ-1, 12,5% в группе РЭ-2 и 26,3% в контрольной группе, однако все различия в профиле образования не имели статистически значимый характер (Таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Данные по уровню образования пациентов пациенток с РЭ и в контрольной группе

Семейный статус	РЭ-1	РЭ-2	Контроль
1- высшее	22 (75,9%)	24 (75,0%)	48 (60,0%)
2-неоконченное высшее	3 (10,3%)	4 (12,5%)	7 (8,8%)
3-среднеспециальное	4 (13,8%)	4 (12,5%)	21 (26,3%)
4-среднее	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (5,0%)
Суммарно	29 (100,0%)	32 (100,0%)	80 (100,0%)
P(Fisher)	0,366		

Информация о сопутствующих и коморбидных заболеваниях у пациенток с РЭ в анамнезе и женщин из контрольной группы представлена ниже (Таблица 4.6). Различия между группами ни по одному из них не имели статистической значимости.

Таблица 4.6 – Данные по наличию сопутствующих заболеваний пациенток с РЭ и в контрольной группе

Заболевание / состояние	РЭ-1	РЭ-2	РЭ-1 + РЭ-2	Контроль	P
Миома матки	22/29 (75,9%)	23/32 (71,9%)	45/61 (73,8%)	-	0,724
СПКЯ	11/29 (37,9%)	14/32 (43,8%)	25/61 (41,0%)	-	0,644
Серозные цистаденомы	0/29 (0,0%)	1/32 (3,1%)	1/61 (1,6%)	-	1,000
Дермоидные кисты яичников	1/29 (3,5%)	0/32 (0,0%)	1/61 (1,6%)	-	0,475
Эндометриоидные кисты яичников	1/29 (3,5%)	2/32 (6,3%)	3/61 (4,9%)	-	1,000
Аденомиоз	8/29 (27,6%)	10/32 (31,3%)	18/61 (29,5%)	-	0,754
Глубокий инфильтративный эндометриоз	8/29 (27,6%)	8/32 (25,0%)	16/61 (26,3%)	-	0,819
Цервикальная интраэпителиальная неоплазия CIN II	5/29 (17,2%)	8/32 (25,0%)	13/61 (21,3%)	-	0,460
Цервикальная интраэпителиальная неоплазия CIN III	1/29 (3,5%)	0/32 (0,0%)	1/61 (1,6%)	-	0,475
Ранее перенесенная овариэктомия по причинам, не связанными с ЗНО	11/29 (37,9%)	14/32 (43,8%)	25/61 (41,0%)	-	0,644
Сахарный диабет 2 типа	4/29 (13,8%)	5/32 (15,6%)	9/61 (14,8%)	-	1,000

Продолжение Таблицы 4.6

Артериальная гипертония	7/29 (24,1%)	7/32 (21,9%)	14/61 (23,0%)	-	0,834
Варикозная болезнь нижних конечностей	4/29 (13,8%)	4/32 (12,5%)	8/61 (13,1%)	-	1,000
Желчнокаменная болезнь / хр. холецистит	1/29 (3,5%)	2/32 (6,3%)	3/61 (4,9%)	--	1,000
Бронхиальная астма	1/29 (3,5%)	2/32 (6,3%)	3/61 (4,9%)	-	1,000
Хронический бронхит	3/29 (10,3%)	3/32 (9,4%)	6/61 (9,8%)	-	1,000
Хронический пиелонефрит	2/29 (6,9%)	2/32 (6,3%)	4/61 (6,6%)	-	1,000
Мочекаменная болезнь	3/29 (10,3%)	3/32 (9,4%)	6/61 (9,8%)	-	1,000
Гипотиреоз	1/29 (3,5%)	1/32 (3,1%)	2/61 (3,3%)	-	1,000
Дисфункциональные маточные кровотечения	1/29 (3,5%)	2/32 (6,3%)	3/61 (4,9%)	0/80 (0,0%)	0,079
Ранняя менопауза	2/29 (6,9%)	3/32 (9,4%)	5/61 (8,2%)	3/80 (3,8%)	0,473
Хронические ВЗОМТ	4/29 (13,8%)	4/32 (12,5%)	8/61 (13,1%)	9/80 (11,3%)	0,939
Лейкоплакия и крауроз	2/29 (6,9%)	2/32 (6,3%)	4/61 (6,6%)	3/80 (3,8%)	0,653

Т.о., группы были сопоставимы по основным клинико-анамнестическим характеристикам. Имеющиеся различия не имели клинического значения. Поскольку имела место разница в возрасте между пациентками с РЭ в анамнезе и представительницами контрольной группы, а также возраст каждой женщины значимо менялся в течение периода наблюдения, при расчетах динамической оценки эффективности реабилитации и КЖ применялась поправка на возраст.

4.2 Оценка качества жизни до хирургического вмешательства

На временном интервале от постановки диагноза до хирургического лечения имело место значимое снижение КЖ. Суммарная балльная оценка КЖ по шкале ФАСТ-Еп составила $98,8 \pm 7,9$ в группе РЭ-1 и $92,4 \pm 8,8$ в группе РЭ-2, в то время как в контрольной группе КЖ было в полтора раза выше – $148,3 \pm 7,6$ баллов.

Уровень дистресса по шкале IPOS женщины из группы РЭ-1 оценили в $6,3 \pm 1,0$, из группы РЭ-2 – в $6,5 \pm 1,1$ балл, что соответствует уровню сильного и сверхсильного эмоционального напряжения. Уровень дистресса у женщин из

контрольной группы при этом составлял $1,6 \pm 0,9$ баллов, т. е. находится в пределах нормы.

Оценка по опроснику FSFI выявила сексуальную дисфункцию у женщин групп РЭ-1 и РЭ-2: балльная оценка составила $22,86 \pm 1,85$ и $22,56 \pm 1,90$, соответственно, что было меньше 26,55 баллов, являющихся «пограничными» между сексуальной дисфункцией и нормой по данной шкале. Суммарный балл по FSFI у женщин контрольной группы при этом составил $27,89 \pm 2,05$.

При оценке по HADS уровень тревоги у женщин групп РЭ-1 и РЭ-2 составил $13,1 \pm 3,2$ и $13,2 \pm 3,5$, соответственно, а уровень депрессии – $11,6 \pm 3,2$ и $11,7 \pm 3,5$, соответственно. У женщин контрольной группы эти показатели составили $5,3 \pm 3,0$ и $5,1 \pm 3,0$, соответственно.

Суммарная оценка по ММИ у пациенток из группы РЭ-1 до хирургического вмешательства составила $19,4 \pm 6,4$, из группы РЭ-2 – $18,5 \pm 5,8$, т. е. соответствовала легкому течению климактерического синдрома, что закономерно, учитывая значительное количество пациенток с ранее удаленными яичниками среди женщин данных групп. При этом в контрольной группе данный показатель был ниже, составляя $11,5 \pm 4,0$ баллов, т. е. не превышал нормальных значений, хотя и находился близко к верхней границе (12 баллов).

По шкале САН самочувствие, активность и настроение женщины из групп РЭ-1 и РЭ-2 расценивали как неблагоприятные, набрав по каждой из шкал менее 4-х баллов (Таблица 4.7). При этом количество баллов по всем доменам шкалы САН у женщин из группы контроля превышало 5, что соответствует нормальным значениям.

Таблица 4.7 – Оценка пациенток с РЭ до хирургического вмешательства и женщин из контрольной группы по шкале САН

Группа	Параметр	Самочувствие	Активность	Настроение
РЭ-1	N	29	29	29
	M	2,93	3,66	3,42
	SD	1,26	1,09	1,15
	95 % ДИ	(2,45; 3,41)	(3,25; 4,08)	(2,98; 3,86)

Продолжение Таблицы 4.7

	Min	1,1	1,7	1,7
	Max	4,7	5,2	5,7
	Me	2,8	4,0	3,3
	Q1	1,8	2,6	2,6
	Q3	4,2	4,6	4,1
РЭ-2	N	32	32	32
	M	3,18	3,43	3,50
	SD	1,20	1,04	1,23
	95 % ДИ	(2,75; 3,62)	(3,05; 3,80)	(3,05; 3,94)
	Min	1,0	1,8	1,5
	Max	5,0	5,5	5,5
	Me	3,4	3,2	3,6
	Q1	2,4	2,7	2,5
	Q3	4,1	4,2	4,4
Контроль	N	80	80	80
	M	5,32	5,30	5,48
	SD	1,09	0,86	0,94
	95 % ДИ	(5,07; 5,56)	(5,11; 5,49)	(5,27; 5,69)
	Min	2,4	3,9	4,0
	Max	6,9	7,0	7,0
	Me	5,4	5,3	5,4
	Q1	4,4	4,7	4,6
	Q3	6,3	5,9	6,3

Таким образом, на временном интервале от установления диагноза РЭ до хирургического вмешательства установлено выраженное снижение КЖ, включая высокий уровень дистресса, наличие сексуальной дисфункции, клинически выраженных тревоги и депрессии. Самочувствие, активность и настроение расценивались самими женщинами как неблагоприятные.

4.3 Динамическая оценка эффективности реабилитации инструментальными и лабораторными методами

4.3.1 Антропометрические показатели

Масса тела. В группе РЭ-1 масса тела до хирургического вмешательства составляла $92,6 \pm 6,9$ кг, в группе РЭ-2 – $92,0 \pm 6,2$ кг. В обеих группах масса тела значительно снизилась в течение 1 недели после хирургического вмешательства,

достигнув значений $91,0 \pm 6,7$ и $90,7 \pm 6,1$ кг, соответственно. Далее в группе комплексной «активной» реабилитации масса тела снижалась, составив к концу наблюдения $80,9 \pm 7,0$ кг, т. е. снизившись в среднем на 11,7 кг за 3 года наблюдения. У женщин из группы «пассивной» реабилитации хотя в течение исследования и имели место значимые изменения массы тела относительно первоначального уровня, на 12-м и 24-м месяцах наблюдения она практически соответствовала таковой на 1-м визите, а в течение 3-го года наблюдения несколько увеличилась, достигнув $93,7 \pm 6,7$ кг ($p=0,0234$ относительно визита 1).

В контрольной группе также имели место значимые изменения массы тела: если на 1-м визите она составляла $70,8 \pm 12,9$ кг, то к концу наблюдения масса тела увеличилась до $73,2 \pm 12,5$ кг ($p < 0,0001$ относительно визита 1).

Индекс массы тела и степень ожирения. ИМТ у пациенток в группе РЭ-1 до хирургического вмешательства составлял $34,23 \pm 2,76$, в группе РЭ-2 – $33,87 \pm 2,75$ кг/м². В течение 1 недели после хирургического вмешательства ИМТ в обеих группах значимо снизился (за счет снижения массы тела в этот же период) до $33,65 \pm 2,79$ кг/м² в группе РЭ-1 и $33,37 \pm 2,57$ кг/м² в группе РЭ-2. Снижение ИМТ в обеих группах имело место и через 1 месяц после хирургического вмешательства, после чего отмечалось его увеличение, причем в большей степени в группе РЭ-1 (Таблица 4.8). Далее динамика была разнонаправленной: в группе РЭ-1 ИМТ снижался, достигнув $29,53 \pm 2,53$ кг/м² через 3 года после хирургического вмешательства, в то время как в группе РЭ-2 – увеличивался, составив к этому же сроку $35,02 \pm 2,92$ кг/м². Т.о. ИМТ в группе комплексной «активной» реабилитации в среднем уменьшился на 4,7 кг/м², а в группе РЭ-2 – увеличился на 1,15 кг/м² по сравнению с ИМТ до хирургического вмешательства (различия в обеих группах статистически достоверны).

Т.о., перед хирургическим вмешательством группы пациенток с РЭ были сопоставимы по этим антропометрическим параметрам. В первые дни после оперативного вмешательства в обеих группах наблюдались сходные изменения. Начиная с 1-го месяца наблюдалось дальнейшее снижение антропометрических показателей, в этот период проявились различия между группами.

Таблица 4.8 – ИМТ у пациенток с РЭ в анамнезе и женщин контрольной группы

Группа	Параметр	До операции	1 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
РЭ-1	N	29	29	29	29	29	29	18	11
	M	34,23	33,65	33,41	31,93	31,66	31,14	30,37	29,53
	SD	2,76	2,79	2,86	2,79	2,86	2,73	3,45	2,53
	95 % ДИ	(33,18; 35,28)	(32,59; 34,71)	(32,32; 34,50)	(30,87; 32,99)	(30,57; 32,75)	(30,11; 32,18)	(28,66; 32,09)	(27,83; 31,23)
	Min	28,2	27,4	27,0	25,5	25,1	26,2	23,1	25,8
	Max	40,3	40,3	40,3	38,8	38,0	38,9	36,7	32,0
	Me	34,7	34,2	33,8	32,0	32,0	31,2	30,8	30,5
	Q1	31,5	31,2	30,9	29,7	29,7	29,4	27,7	26,6
	Q3	36,4	35,3	35,2	34,0	33,2	32,3	32,3	32,0
	P(paired t)	-	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
РЭ-2	N	32	32	32	32	32	32	17	9
	M	33,87	33,37	33,16	33,19	33,32	34,19	33,89	35,02
	SD	2,75	2,57	2,52	2,61	2,33	2,40	2,15	2,92
	95 % ДИ	(32,88; 34,87)	(32,45; 34,30)	(32,26; 34,07)	(32,25; 34,13)	(32,48; 34,16)	(33,32; 35,05)	(32,78; 34,99)	(32,78; 37,26)
	Min	28,0	27,7	27,7	27,7	28,7	28,9	30,0	30,5
	Max	41,3	40,1	39,6	40,5	38,4	39,6	39,2	40,9
	Me	34,1	33,7	33,5	33,6	33,7	34,4	33,9	34,9
	Q1	32,3	32,1	32,0	31,7	32,2	33,3	33,1	34,4
	Q3	35,2	34,5	34,2	34,4	34,5	35,4	34,6	35,4
	P(paired t)	-	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0056	0,099	0,262	0,0259
Контроль	N	80	80	80	80	80	80	47	24
	M	26,35	26,28	26,11	26,00	26,24	26,51	26,64	27,22
	SD	5,13	5,14	5,12	5,12	5,13	5,14	5,37	5,92
	95 % ДИ	(25,20; 27,49)	(25,13; 27,42)	(24,97; 27,25)	(24,86; 27,14)	(25,10; 27,38)	(25,36; 27,65)	(25,06; 28,21)	(24,72; 29,72)
	Min	17,5	17,5	17,5	16,9	17,8	17,8	18,7	19,0
	Max	40,3	39,9	39,9	40,3	40,3	40,8	41,7	44,3
	Me	25,2	25,2	25,1	24,9	25,2	25,5	25,7	26,8
	Q1	22,7	22,7	22,5	22,1	22,5	22,9	22,5	23,0
	Q3	29,8	29,5	29,7	29,7	30,1	29,9	30,1	30,2
	P(paired t)	-	0,085	<0,0001	<0,0001	0,130	0,0004	<0,0001	<0,0001

В контрольной группе ИМТ также значительно увеличивался в течение исследования: если на первом визите ИМТ составил $26,35 \pm 5,13$ кг/м², то через 3 года – увеличился в среднем на 0,87 кг/м² достигнув к последнему визиту $27,22 \pm 5,92$ кг/м².

Ни одна из принявших участие в исследовании женщин с РЭ в анамнезе не имела недостаточной массы тела. Недостаточная масса тела имела место и у минимального количества женщин контрольной группы: если на первом году наблюдения таких было 1,3–3,8% на разных сроках, то на 2-м и 3-м году наблюдения недостаточная масса тела не была зафиксирована ни у одной женщины. У большинства из них имело место нормальная масса тела (40,4–48,8%), у 23,8–30,0% было предожирение, у 17,5–22,5 – ожирение 1-й, у 2,5–6,4% – 2-й степени, и у 1,3–4,2% – морбидное ожирение.

Нормальная масса тела была зафиксирована только у 1 женщины из группы РЭ-1 на 24-м месяце наблюдения (5,6%). Большинство женщин из групп РЭ-1 и РЭ-2 имели ожирение 1-й и 2-й степени. Если в начале наблюдения 41,4% пациенток имели ожирение 2-й степени, 3,4% – морбидное ожирение (ожирение 3-й степени), то к концу наблюдения ни у одной женщины, получавшей комплексную «активную» реабилитацию, не было зафиксировано ожирения 2-й и 3-й степени. В группе РЭ-2 при этом ожирение 2-й степени имели 28,1% в начале и 33,3% в конце наблюдения, морбидное ожирение – 3,1% в начале и 11,1% – в конце наблюдения.

Объем талии и бедер. В ходе исследования выявлены различия в динамике показателей ОТ и ОБ. У женщин, участвовавших в программе «активной» реабилитации, эти значения снижались относительно исходных. В группе с «пассивной» реабилитацией наблюдалась противоположная тенденция — показатели увеличивались. У представительниц контрольной группы изменения были незначительными, и значения практически не отличались от первоначальных на протяжении всего срока наблюдения.

Рассчитанное отношение ОТ к ОБ демонстрирует эту динамику (Таблица 23). Если в начале исследования данный индекс превышал 0,86 в группах РЭ-1 и РЭ-2, означая принадлежность пациенток к группе риска, то к концу наблюдения в группе РЭ-1 он снизился до средних значений, став сопоставим с результатами оценки в группе контроля, в то время как женщины из РЭ-2 продолжали находиться в группе риска.

4.3.2 pH среды влагалища

На первом визите pH среды влагалища в контрольной группе составлял $4,15 \pm 0,29$. Далее в контрольной группе статистически достоверных изменений относительно значения в начале наблюдения не происходило, хотя pH среды и увеличился до $4,21 \pm 0,28$ к концу наблюдения (Таблица 4.9).

Таблица 4.9 – Отношение талии к объему бедер у пациенток с РЭ в анамнезе и у женщин из контрольной группы

Группа	Параметр	До операции	1 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
РЭ-1	N	29	29	29	29	29	29	18	11
	M	0,92	0,92	0,91	0,91	0,87	0,86	0,85	0,84
	SD	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07
	95 % ДИ	(0,90; 0,95)	(0,89; 0,95)	(0,89; 0,94)	(0,88; 0,93)	(0,85; 0,90)	(0,83; 0,89)	(0,82; 0,89)	(0,80; 0,89)
	Min	0,78	0,77	0,78	0,77	0,72	0,70	0,71	0,72
	Max	1,11	1,10	1,07	1,04	0,98	0,98	0,95	0,94
	Me	0,92	0,92	0,91	0,91	0,88	0,87	0,86	0,82
	Q1	0,90	0,89	0,89	0,86	0,81	0,80	0,81	0,78
	Q3	0,96	0,96	0,94	0,96	0,92	0,92	0,93	0,91
	P(paired t)	-	0,098	0,0117	0,0101	<0,0001	0,0001	<0,0001	0,0006
РЭ-2	N	32	32	32	32	32	32	17	9
	M	0,92	0,92	0,93	0,93	0,93	0,93	0,93	0,91
	SD	0,04	0,04	0,04	0,05	0,06	0,07	0,10	0,09
	95 % ДИ	(0,91; 0,94)	(0,91; 0,94)	(0,91; 0,94)	(0,91; 0,95)	(0,91; 0,95)	(0,91; 0,96)	(0,88; 0,98)	(0,84; 0,98)
	Min	0,83	0,83	0,83	0,81	0,81	0,79	0,72	0,75
	Max	1,00	0,99	1,00	1,06	1,07	1,14	1,18	1,07
	Me	0,92	0,92	0,93	0,92	0,93	0,93	0,92	0,92
	Q1	0,90	0,90	0,91	0,91	0,91	0,90	0,90	0,88
	Q3	0,95	0,95	0,95	0,96	0,96	0,96	0,97	0,93
	P(paired t)	-	0,979	0,0388	0,111	0,205	0,205	0,923	0,444
Контроль	N	80	80	80	80	80	80	47	24
	M	0,81	0,81	0,83	0,82	0,82	0,81	0,81	0,83
	SD	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,06	0,07
	95 % ДИ	(0,80; 0,83)	(0,80; 0,83)	(0,81; 0,84)	(0,80; 0,83)	(0,80; 0,83)	(0,79; 0,82)	(0,79; 0,83)	(0,80; 0,85)
	Min	0,65	0,66	0,66	0,68	0,65	0,63	0,68	0,70
	Max	1,06	1,08	1,09	1,09	1,09	1,07	0,98	0,97
	Me	0,81	0,82	0,83	0,82	0,82	0,81	0,82	0,83
	Q1	0,77	0,77	0,79	0,78	0,78	0,76	0,75	0,78

Продолжение Таблицы 4.9

	Q3	0,84	0,85	0,86	0,85	0,85	0,84	0,85	0,87
	P(paired t)	-	0,254	<0,0001	0,0086	0,0007	0,0159	0,108	0,0002

У пациенток с РЭ до хирургического вмешательства рН среды влагалища составлял в группе РЭ-1 $4,77 \pm 0,45$, в группе РЭ-2 – $4,81 \pm 0,99$. Далее в группе РЭ-1 данный показатель снизился до $3,80 \pm 0,29$ к 12 месяцам наблюдения, после чего несколько увеличился, составив к концу исследования $4,09 \pm 0,13$, оставаясь, тем не менее, статистически значимо ниже, чем до хирургического вмешательства. У пациенток из группы РЭ-2 рН среды влагалища на разных сроках наблюдения варьировал от $3,88 \pm 0,43$ до $5,35 \pm 0,76$, и в конце наблюдения составил $4,76 \pm 0,43$, значимо не отличаясь при этом от показателя до хирургического вмешательства.

Количество пациенток с нормальным (3,8–4,5) рН среды влагалища в группе РЭ-1 было 27,6% до хирургического лечения, 100% – на 1 и 2 годах после лечения; в группе РЭ-2 – 43,8% до хирургического лечения и 44,4% – на 3-м году наблюдения. В группе контроля при этом количество женщин с нормальным рН среды влагалища варьировало от 76,3 до 87,5% в течение всего срока наблюдения.

4.3.3 Углеводный профиль

4.3.3.1 Глюкоза

Содержание глюкозы в крови у женщин из контрольной группы в течение всего периода наблюдения варьировало от $4,79 \pm 0,65$ до $5,36 \pm 0,67$, оставаясь у большинства в пределах нормы.

У пациенток с РЭ уровень глюкозы несколько превышал норму до хирургического вмешательства (для РЭ-1 – $5,90 \pm 0,37$ ммоль/л., для РЭ-2 – $5,87 \pm 0,51$ ммоль/л). В течение 1 недели после хирургического вмешательства концентрация глюкозы в сыворотке крови увеличилась еще в большей степени, достигнув $6,16 \pm 0,24$ ммоль/л в группе РЭ-1 и $6,16 \pm 0,34$ ммоль/л в группе РЭ-2.

Динамика уровня глюкозы в группе РЭ-1 показала существенное улучшение: к 6 месяцу наблюдения её концентрация приблизилась к норме ($5,60 \pm 0,26$ ммоль/л), а к концу исследования полностью нормализовалась, составив $4,83 \pm 0,71$ ммоль/л.

В группе РЭ-2, напротив, уровень глюкозы не демонстрировал тенденции к снижению. На протяжении всего исследования он оставался повышенным, а на последнем визите достиг значения $6,26 \pm 0,37$ ммоль/л, что подтверждало сохранение гипергликемии.

Результаты построения смешанной модели демонстрируют значимое снижение уровня глюкозы в сыворотке крови в течение всего срока наблюдения у пациенток, получавших комплексную «активную» реабилитацию РЭ (группа РЭ-1), в то время как у получающих «пассивную» реабилитацию – тенденцию к увеличению уровня глюкозы (Таблица 4.10).

Таблица 4.10 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения уровня глюкозы в крови у пациенток с РЭ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,807	<0,001	0,738	0,876
Возраст, на 1 год	0,000	0,952	-0,008	0,009
Время, на 1 мес.	0,006	<0,001	0,003	0,008
Группа (Контроль=реф)				
РЭ-1	-0,013	0,850	-0,151	0,125
РЭ-2	0,016	0,808	-0,115	0,148
Взаимодействие Группа*Время				
РЭ-1	-0,051	<0,001	-0,056	-0,046
РЭ-2	0,001	0,655	-0,004	0,006

Если в начале исследования уровень глюкозы соответствовал норме только у 24,1% пациенток группы РЭ-1 и 28,1% – группы РЭ-2, то через 3 года восстановительного периода после хирургического вмешательства он был в норме у 81,8% пациенток группы РЭ-1, в то время как у всех пациенток из группы на данном сроке наблюдения РЭ-2 он оставался выше нормы (Таблица 4.11).

Таблица 4.11 – Результаты смешанной модели логистической регрессии для анализа доли пациенток с РЭ, достигших нормы по показателю уровня глюкозы в крови

Фактор	OR	p	95% ДИ для OR	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,013	<0,001	0,006	0,027
Возраст, на 1 год	1,024	0,428	0,965	1,088
Время, на 1 мес.	0,980	0,191	0,952	1,010
Группа (Контроль=реф)				
РЭ-1	1,833	0,209	0,712	4,719
РЭ-2	0,558	0,217	0,221	1,410
Взаимодействие Группа*Время				
РЭ-1	1,307	<0,001	1,211	1,411
РЭ-2	0,975	0,514	0,904	1,052

Результаты построения смешанной модели логистической регрессии демонстрируют, что у пациенток с комплексной «активной» реабилитацией вероятность достичь нормы по содержанию глюкозы в крови в течение исследования есть, и она статистически значимая, тогда как среди пациенток, получавших «пассивную» реабилитацию – напротив, отмечается незначимая тенденция к отрицательной динамике.

4.3.3.2 Инсулин

На протяжении всего исследования уровень инсулина в контрольной группе колебался в пределах $9,53 \pm 4,07$ – $10,60 \pm 4,46$ мкМЕ/мл, оставаясь в пределах нормы и не демонстрируя существенной динамики относительно начальных значений.

У пациенток с РЭ до проведения хирургического вмешательства содержание инсулина в крови превышало контрольные показатели почти в два раза, но всё ещё находилось в пределах допустимых значений. На первом визите средний уровень инсулина составил $21,39 \pm 1,30$ мкМЕ/мл в группе РЭ-1 и $21,42 \pm 1,17$ мкМЕ/мл в группе РЭ-2. Далее у пациенток группы РЭ-1 уровень инсулина снижался, достигнув на 3-м году наблюдения $15,34 \pm 1,41$ мкМЕ/мл, что было ниже, чем в группе РЭ-2, где этот показатель уменьшился до $18,02 \pm 2,83$ мкМЕ/мл, но продолжало превышать уровень инсулина в контрольной группе. По-видимому, это отражает формирование инсулинорезистентности у пациенток с РЭ, большинство из которых имеет повышенный вес и увеличение ИМТ.

Построение смешанной модели показало значительное снижение уровня инсулина в сыворотке крови у пациенток с РЭ на протяжении всего периода наблюдения. При этом в группе с «активной» реабилитацией динамика снижения оказалась более выраженной — более чем в два раза выше, чем в группе с «пассивной» реабилитацией (Таблица 4.12).

У всех участниц групп РЭ-1 и РЭ-2 концентрация инсулина оставалась в пределах нормы. В контрольной группе, однако, наблюдались единичные случаи отклонений: у одной женщины (1,3%) уровень инсулина был ниже нормы на 3-м визите, у другой (1,3%) — на 1-м и 2-м визитах. У двух пациенток (2,5–4,3%) уровень превышал норму на этапах с 3-го по 7-й визиты. Эти изменения, вероятно, обусловлены влиянием сопутствующих состояний и заболеваний, таких как инсулинорезистентность или сахарный диабет.

Таблица 4.12 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения уровня инсулина в крови у пациенток с РЭ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,594	<0,001	0,465	0,723
Возраст, на 1 год	0,051	0,139	-0,017	0,118
Время, на 1 мес.	-0,003	0,737	-0,020	0,014
Группа (Контроль=реф)				
РЭ-1	4,023	<0,001	2,378	5,668
РЭ-2	4,622	<0,001	2,995	6,250
Взаимодействие Группа*Время				
РЭ-1	-0,187	<0,001	-0,219	-0,154
РЭ-2	-0,087	<0,001	-0,120	-0,054

4.3.3.3 НОМА-IR

Индекс инсулинорезистентности позволяет более объективно оценить углеводный статус. В контрольной группе НОМА-IR всегда оставался в пределах нормы, варьируя от $2,18 \pm 1,04$ до $2,68 \pm 1,0$ (Рисунок 4.1).

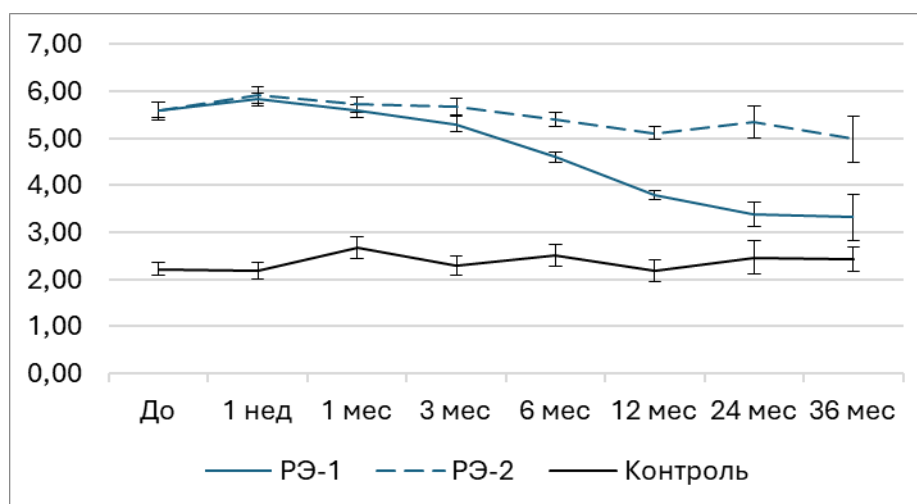


Рисунок 4.1 – Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) у пациенток с РЭ и у женщин из группы контроля

У женщин с РЭ, напротив, он всегда превышал норму, несмотря на то что уровень инсулина в крови был в течение всего срока наблюдения в пределах нормы, хотя и в полтора-два раза выше, чем в контрольной группе.

Однако, динамическая оценка НОМА-IR демонстрирует, что, значительно увеличившись по сравнению с дооперационным значением (с $5,60 \pm 0,46$ и $5,59 \pm 0,54$ до хирургического вмешательства в группах РЭ-1 и РЭ-2, соответственно, до $5,83 \pm 0,39$ и $5,92 \pm 0,47$ в течение 1 недели после), он начинает снижаться в обеих группах. Примечательно, что НОМА-IR в большей степени уменьшается у пациенток из группы РЭ-1 (до $3,32 \pm 0,72$ через 3 года наблюдения), нежели в РЭ-2. Тем не менее, как в группе получающих комплексную «активную» реабилитацию, так и в группе пациенток с «пассивной» реабилитацией индекс НОМА-IR к концу наблюдения продолжает оставаться выше нормы.

Результаты построения смешанной модели демонстрируют значимую динамику снижения НОМА-IR в течение всего срока наблюдения в обеих группах сравнения, однако в группе получающих комплексную «активную» реабилитацию она выше, нежели в группе получающих реабилитацию в «пассивном» режиме после радикального хирургического вмешательства по поводу ранней стадии РЭ (Таблица 4.13).

Таблица 4.13 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения НОМА-IR у пациенток с РЭ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,544	<0,001	0,396	0,692
Возраст, на 1 год	0,015	0,115	-0,004	0,034
Время, на 1 мес.	0,002	0,378	-0,003	0,007
Группа (Контроль=реф)				
РЭ-1	1,348	<0,001	0,789	1,908
РЭ-2	1,543	<0,001	0,991	2,094
Взаимодействие Группа*Время				
РЭ-1	-0,085	<0,001	-0,094	-0,076
РЭ-2	-0,021	<0,001	-0,031	-0,012

Оценка доли пациенток с нормальными показателями НОМА-IR более показательна: если в контрольной группе доля женщин с НОМА-IR снижается с 85,0% в начале до 66,7% в конце наблюдения за счет увеличения доли с повышенным НОМА-IR, то в группе РЭ-1 пациентки с нормальным НОМА-IR отсутствовали в течение всего первого года наблюдения, но через 2 года восстановления после хирургического вмешательства таких пациенток стало 11,1%, а через 3 – 27,3%. При этом НОМА-IR в группе РЭ-2 оставался выше нормы у всех пациенток. Соответственно, в течение всего срока наблюдения имелась статистически значимая вероятность достичь нормы по НОМА-IR у пациенток группы РЭ-1, в то время как она отсутствовала для пациенток из группы РЭ-2 (Таблица 4.14).

Таблица 4.14 – Результаты смешанной модели логистической регрессии для анализа доли пациенток с РЭ, достигших нормы по НОМА-IR

Фактор	OR	p	95% ДИ для OR	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,238	<0,001	0,125	0,450
Возраст, на 1 год	0,952	0,127	0,894	1,014
Время, на 1 мес.	0,997	0,797	0,972	1,022
Группа (Контроль=реф)				
РЭ-1	0,008	0,018	0,000	0,444
РЭ-2	-	-	-	-
Взаимодействие Группа*Время				
РЭ-1	1,211	0,001	1,077	1,363
РЭ-2	-	-	-	-

4.3.4 Маркеры воспаления

4.3.4.1 Лептин

Как в контрольной группе, так и в группах, в которые были распределены женщины с РЭ, средний уровень лептина в сыворотке крови не превышал референсных значений (7–27 нг/мл). Если у женщин контрольной группы концентрация лептина варьировала от $14,62 \pm 3,61$ до $15,74 \pm 4,17$ нг/мл, то в группе РЭ-1 его уровень до хирургического вмешательства составлял $26,06 \pm 5,00$ нг/мл, далее он увеличивался до $26,72 \pm 6,15$ на 1-м месяце после хирургического вмешательства, при этом статистически значимо по сравнению с концентрацией на первом визите он начинал меняться только с 6 месяцев наблюдения, когда концентрация снижалась до $22,54 \pm 4,51$ нг/мл и далее к концу наблюдения – до $15,44 \pm 6,18$, становясь сопоставимой с показателями контрольной группы на этих же сроках наблюдения (Рисунок 4.2).

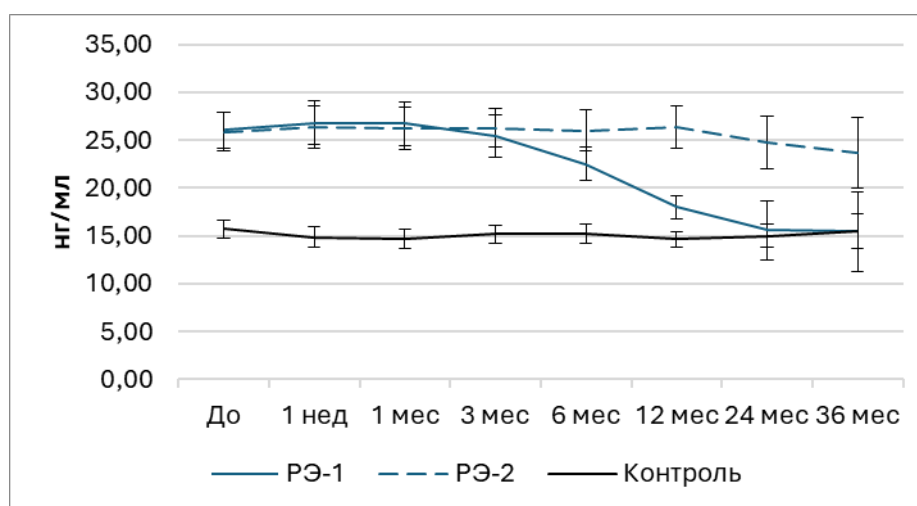


Рисунок 4.2 – Уровень лептина у пациенток с РЭ и женщин из группы контроля

В группе РЭ-2 содержание лептина в течение всего исследования не отличалось существенно от сывороточного уровня до хирургического вмешательства, находясь в пределах $26,40 \pm 6,15$ – $23,72 \pm 4,77$.

Построение смешанной модели позволило выявить, что у женщин, включенных в программу комплексной «активной» реабилитации, уровень лептина в крови снижался заметно и стабильно на протяжении всего периода наблюдения (Таблица 4.15). В то же время у участниц, получавших «пассивную» реабилитацию, изменения этого показателя оказались сопоставимыми с контрольной группой и не достигли статистической значимости.

Таблица 4.15 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения уровня лептина в крови у пациенток с РЭ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,704	<0,001	0,628	0,779
Возраст, на 1 год	-0,060	0,116	-0,136	0,015
Время, на 1 мес.	-0,001	0,972	-0,031	0,030
Группа (Контроль=реф)				
РЭ-1	3,322	<0,001	2,019	4,626
РЭ-2	3,863	<0,001	2,608	5,118
Взаимодействие Группа*Время				
РЭ-1	-0,404	<0,001	-0,460	-0,348
РЭ-2	-0,033	0,259	-0,092	0,025

Доля женщин контрольной группы с содержанием лептина в крови в пределах референсных значений в течение всего исследования была 95,0–100,0%. Если в группе РЭ-1 до хирургического вмешательства доля пациенток с нормальным уровнем лептина составила 58,6%, то к концу первого года восстановительного периода она прогрессивно выросла, составив на 12 месяце 96,6%, после чего на 2-м и 3-м году наблюдалась некоторая коррекция – 94,4% и 90,9%, соответственно. Тем не менее, это было сопоставимо скорее с контрольной группой, чем с группой РЭ-2, где доля пациенток с нормальным уровнем лептина до хирургического вмешательства была больше, чем в группе РЭ-1, составив 75,0%, но в дальнейшем она не превысила 77,8% в течение всего периода наблюдения.

Результаты построения смешанной модели логистической регрессии демонстрируют, что у получающих комплексную «активную» реабилитацию есть статистически значимая вероятность достичь нормы по содержанию лептина в крови в течение исследования есть, в то время как среди пациенток, получавших

«пассивную» реабилитацию – напротив, она несколько снижается относительно контроля, хотя и статистически незначимо (Таблица 4.16).

Таблица 4.16 – Результаты смешанной модели логистической регрессии для анализа доли пациенток с РЭ, достигших нормы по показателю уровня лептина в крови

Фактор	OR	p	95% ДИ для OR	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,357	<0,001	0,230	0,554
Возраст, на 1 год	1,054	0,365	0,940	1,183
Время, на 1 мес.	1,071	0,363	0,924	1,241
Группа (Контроль=реф)				
РЭ-1	784,011	0,001	15,435	39823,690
РЭ-2	1424,661	0,001	17,188	118087,300
Взаимодействие Группа*Время				
РЭ-1	1,905	<0,001	1,485	2,442
РЭ-2	0,881	0,276	0,702	1,106

4.3.4.2 Фактор некроза опухоли альфа

В отличие от уровня лептина, концентрация ФНО-α в плазме крови у женщин с РЭ в течение всего срока наблюдения существенно превышала референсные значения, в то время как в контрольной группе оставалась в их пределах. Так, у женщин из контрольной группы уровень ФНО-α значимо не изменялся в течение всего периода наблюдения, составляя от $6,62 \pm 2,46$ до $7,06 \pm 2,79$ пг/мл (Рисунок 4.3).

До хирургического вмешательства уровень ФНО-α составлял $23,17 \pm 5,60$ пг/мл в группе РЭ-1 и $23,11 \pm 4,58$ пг/мл в группе РЭ-2, соответственно. У получающих комплексную «активную» реабилитацию он далее статистически значимо снижался до $12,79 \pm 7,17$ пг/мл на 3-м году наблюдения, тем не менее не достигнув референсных значений. У получающих «пассивную» реабилитацию динамика снижения уровня ФНО-α была гораздо менее выраженной: к финалу исследования концентрация данного маркера стабилизировалась на отметке $21,91 \pm 6,01$ пг/мл, без статистически значимых изменений по сравнению в таковой на момент начала исследовательской программы.

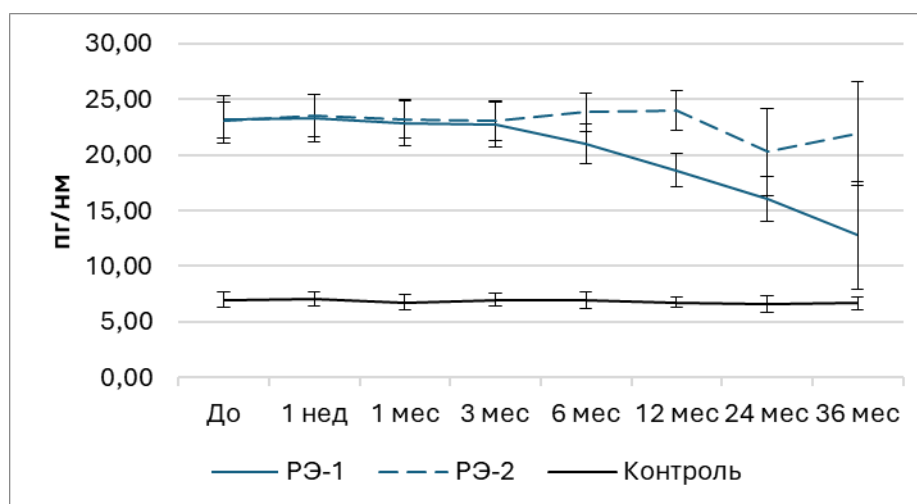


Рисунок 4.3 – Сывороточная концентрация ФНО-α у пациенток с РЭ и женщин из группы контроля

Построение смешанной модели позволило установить, что уровень ФНО-α значительно снижался у всех участниц исследования с РЭ (Таблица 4.17). Однако наиболее заметная динамика наблюдалась в группе, где применялась комплексная «активная» реабилитация: снижение здесь было более чем в шесть раз интенсивнее, чем в группе с «пассивной» стратегией восстановления.

Таблица 4.17 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения уровня ФНО-α в крови у пациенток с РЭ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,844	<0,001	0,793	0,895
Возраст, на 1 год	-0,009	0,681	-0,053	0,035
Время, на 1 мес.	-0,007	0,431	-0,024	0,010
Группа (Контроль=реф)				
РЭ-1	2,411	<0,001	1,389	3,433
РЭ-2	2,964	<0,001	1,963	3,964
Взаимодействие Группа*Время				
РЭ-1	-0,273	<0,001	-0,304	-0,241
РЭ-2	-0,043	0,009	-0,075	-0,011

Доля женщин из контрольной группы с не превышающим норму уровнем ФНО-α в течение всего срока наблюдения составляла 85,0–92,5%. Однако в течение всего первого года наблюдения как до хирургического лечения, так и в восстановительный период, в группах РЭ-1 и РЭ-2 ни у одной женщины уровень ФНО-α не находился в пределах нормы. Однако, на 36 месяце концентрация ФНО-

α достигла нормального диапазона у 27,3% пациенток, получающих комплексную «активную» реабилитацию. При этом за весь период наблюдений только у одной пациентки из группы РЭ-2 была зафиксирована концентрация ФНО- α в пределах нормы – на 24-м месяце исследования, что составило 5,9%. На 36-м месяце вновь у всех продолжающих оставаться в исследовании пациенток из группы РЭ-2 было зафиксировано повышенное содержание ФНО- α . Это демонстрируют и результаты смешанной модели логистической регрессии (Таблица 4.18), где шансы достичь нормы по данному показателю среди пациенток группы РЭ-1 почти в 8 раз выше, чем среди пациенток группы РЭ-2.

Таблица 4.18 – Результаты смешанной модели логистической регрессии для анализа доли пациенток с РЭ, достигших нормы по показателю уровня ФНО- α в крови

Фактор	OR	p	95% ДИ для OR	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,457	0,019	0,238	0,877
Возраст, на 1 год	1,023	0,546	0,949	1,104
Время, на 1 мес.	1,083	0,076	0,992	1,183
Группа (Контроль=реф)				
РЭ-1	-	-	-	-
РЭ-2	0,001	0,115	0,000	5,384
Взаимодействие Группа*Время				
РЭ-1	8,883	<0,001	3,125	25,248
РЭ-2	1,117	0,137	0,965	1,292

4.3.4.3 Интерлейкин-6

В контрольной группе содержание ИЛ-6 в плазме крови в течение всего периода наблюдения находилось в пределах референсных значений, варьируя от $4,84 \pm 1,17$ до $6,18 \pm 0,40$ пг/мл. До хирургического вмешательства концентрация ИЛ-6 в крови у женщин группы РЭ-1 составляла $25,87 \pm 9,62$ пг/мл, группы РЭ-2 – $26,00 \pm 10,92$ пг/мл, существенно превышая нормальные значения (Рисунок 4.4).

Далее у получающих комплексную «активную» реабилитацию уровень ИЛ-6 в крови значимо снижался, составив к концу наблюдения $17,45 \pm 6,42$ пг/мл. У пациенток с «пассивной» реабилитацией снижение не было столь существенным: к концу наблюдения его концентрация в крови составила $25,07 \pm 12,03$ пг/мл, при

этом различия с концентрацией до хирургического вмешательства было статистически недостоверным.

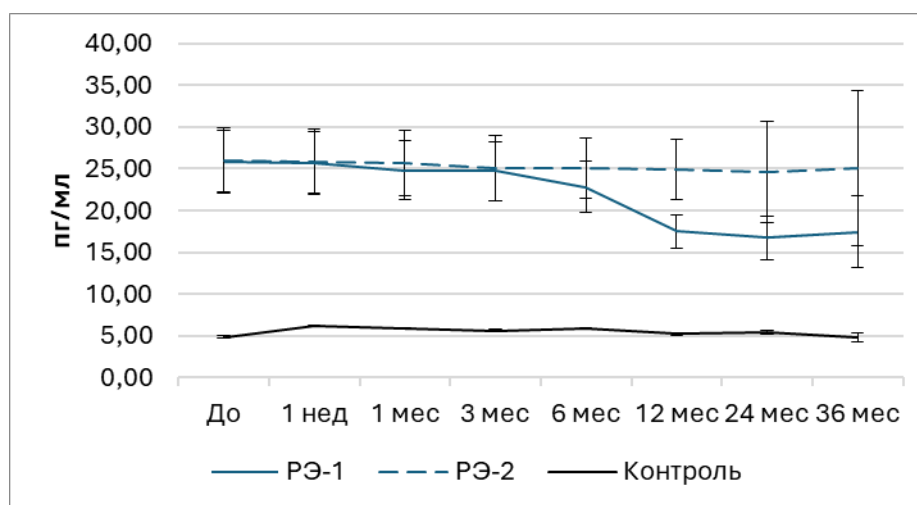


Рисунок 4.4 – Уровень интерлейкина 6 (ИЛ-6) в крови у пациенток с РЭ и женщин из группы контроля

Результаты построения смешанной модели демонстрируют значимую динамику снижения ИЛ-1 в течение всего срока наблюдения как в группе пациенток, получающих комплексную «активную» реабилитацию, так в группе получающих «пассивную» реабилитацию, но динамика в группа РЭ-1 в 6 раз выше, чем в группе РЭ-2 (Таблица 4.19).

Таблица 4.19 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения уровня ИЛ-6 в крови у пациенток с РЭ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,882	<0,001	0,862	0,902
Возраст, на 1 год	-0,005	0,759	-0,034	0,025
Время, на 1 мес.	-0,017	0,048	-0,034	-0,000
Группа (Контроль=реф)				
РЭ-1	0,633	0,043	0,019	1,246
РЭ-2	1,402	<0,001	0,805	1,999
Взаимодействие Группа*Время				
РЭ-1	-0,279	<0,001	-0,311	-0,247
РЭ-2	-0,046	0,006	-0,079	-0,013

В контрольной группе доля женщин с нормальным уровнем ИЛ-6 варьировала в широких пределах в течение всего исследования: от 28,8% до 100,0%

на разных сроках наблюдения. При этом в течение всего периода наблюдения у всех женщин с РЭ уровень ИЛ-6 превышал референсный диапазон.

4.3.5 Липидный профиль

4.3.5.1 Общий холестерин

В контрольной группе показатели холестерина оставались стабильными и соответствовали норме, меняясь в диапазоне $4,15 \pm 1,18$ – $4,79 \pm 1,22$ ммоль/л, без существенных отклонений от исходных значений. У пациенток с РЭ до оперативного вмешательства зафиксирована значительно более высокая концентрация холестерина: $6,71 \pm 0,39$ ммоль/л (группа РЭ-1) и $6,72 \pm 0,39$ ммоль/л (группа РЭ-2). После начала реабилитационных мероприятий динамика снижения уровня холестерина различалась между группами. В частности, у пациенток, проходивших «активную» реабилитацию, показатель опустился ниже 6 ммоль/л через полгода, тогда как в группе с «пассивной» реабилитацией этот рубеж был достигнут только через 3 года ($5,58 \pm 1,15$ ммоль/л). На этом этапе у пациенток из группы РЭ-1 значение снизилось до $4,77 \pm 0,84$ ммоль/л, что было статистически значимо ниже исходных показателей и соответствовало показателям контрольной группы.

В контрольной группе доля пациенток с нормальным уровнем холестерина составила от 71,3% до 83,8%. У 3,8–20,8% участниц уровень был ниже нормы, а у 4,2–22,5% — превышал её. Среди пациенток с РЭ только одна женщина из группы РЭ-1 (5,6%) показала пониженный уровень холестерина на 24-м месяце наблюдения. В группе с комплексной «активной» реабилитацией доля женщин с нормальными значениями холестерина увеличивалась постепенно: от 0% до операции и в первую неделю до 3,4% на 1-м месяце, достигнув 100% к 12-му и 36-му месяцам наблюдения. В группе РЭ-2 несмотря на то, что уже до хирургического вмешательства и в течение 1 недели после него уже 6,3 и 3,1% пациентов, соответственно, имели уровень общего холестерина в пределах нормы, в

дальнейшем демонстрировалась почти вполнину менее выраженная динамика нормализации его содержания, чем в группе РЭ-1: через 24 месяца наблюдения нормальный уровень общего холестерина имели 41,2, через 36 месяцев – 55,6% пациенток.

4.3.5.2 Триглицериды

Среди женщин контрольной группы концентрация триглицеридов в плазме крови оставалась стабильной на протяжении всего периода наблюдения, не демонстрируя значимых изменений. Показатели варьировали в диапазоне от $1,99 \pm 0,25$ до $2,20 \pm 0,76$ ммоль/л. Эти данные подтверждают, что уровень триглицеридов у участниц контрольной группы сохранялся в пределах физиологической нормы и не требовал коррекции.

У пациенток с РЭ наблюдалась четкая тенденция к снижению уровня триглицеридов в крови в обеих группах сравнения. В группе РЭ-1 исходный уровень триглицеридов до хирургического вмешательства составлял $2,11 \pm 0,30$ ммоль/л, однако к третьему году наблюдения он значительно снизился до $1,28 \pm 0,36$ ммоль/л. Аналогичная динамика была зафиксирована и в группе РЭ-2: до операции средние значения составляли $2,17 \pm 0,15$ ммоль/л, а к третьему году наблюдения снизились до $1,67 \pm 0,46$ ммоль/л. Различия между исходными и конечными значениями в обеих группах были статистически значимыми.

В контрольной группе доля женщин с нормальным содержанием триглицеридов в крови составила от 93,6% до 100,0% на разных этапах наблюдения. В группе РЭ-1 этот показатель варьировал от 96,6% до 100,0%. В группе РЭ-2 уровень триглицеридов у всех женщин оставался в пределах нормы на протяжении всего периода наблюдения, не выходя за установленные границы. Таким образом, результаты исследования демонстрируют, что у женщин контрольной группы уровень триглицеридов оставался стабильным, тогда как у пациенток с РЭ наблюдалось значительное снижение этого показателя, особенно заметное в группе РЭ-1.

4.3.5.3 Липопroteиды высокой плотности

Сывороточная концентрация ЛПВП в контрольной группе составлял $1,25 \pm 0,19 - 1,31 \pm 0,21$ ммоль/л, значимо не изменяясь в течение всего исследования.

В группе женщин, получающих комплексную «активную» реабилитацию уровень ЛПВП в плазме крови значимо увеличивался на 6-м и 12-м месяцах наблюдения: если до хирургического вмешательства он составлял $1,04 \pm 0,12$ ммоль/л, то на 6-м месяце реабилитации он был $1,17 \pm 0,06$, на 12-м – $1,21 \pm 0,06$ ммоль/л, соответственно. Далее вследствие меньшего количества пациентов на визитах через 24 и 36 месяцев после хирургического вмешательства статистическая значимость теряется, но тенденция к увеличению содержания ЛПВП в крови относительно первоначального значения продолжает иметь место: уровень ЛПВП на этих сроках составил $1,17 \pm 0,07$ и $1,15 \pm 0,10$ ммоль/л, соответственно.

В группе РЭ-2, напротив, имела место тенденция к снижению концентрации ЛПВП в сыворотке крови: если до хирургического вмешательства уровень ЛПВП был $1,11 \pm 0,12$ ммоль/л, то через 24 месяца – $1,07 \pm 0,03$ ммоль/л, и через 36 месяцев – $1,05 \pm 0,02$ ммоль/л.

Доля женщин с уровнем ЛПВП в пределах нормы среди участниц контрольной группы в течение всего периода наблюдения варьировала от 89,4 до 98,8%. В группе РЭ-1 доля таких пациенток на разных сроках наблюдения составляла от 96,6 до 100,0%, в группе РЭ-2 у всех пациенток в течение всего срока наблюдения показатели уровня ЛПВП были в норме.

4.3.5.4 Липопroteиды низкой плотности

В контрольной группе уровень ЛПНП в течение всего исследования находился в пределах диапазона нормальных значений: в начале наблюдения уровень ЛПНП в сыворотке крови составил $3,22 \pm 0,83$ ммоль/л, в конце – $2,86 \pm 0,72$ ммоль/л.

Содержание ЛПНП в крови у женщин с РЭ в начале исследования было увеличенным: до хирургического вмешательства он составлял $4,64 \pm 0,53$ ммоль/л в группе РЭ-1 и $4,59 \pm 0,52$ ммоль/л в группе РЭ-2. Женщины, получавшие комплексную «активную» реабилитацию, демонстрировали снижение уровня ЛПНП уже с первого месяца наблюдения. К 12-му месяцу его значение достигло 2,93 ммоль/л, на 24-м месяце снизилось до 0,37 ммоль/л, а к 36-му месяцу наблюдались показатели 3,19 ммоль/л и 0,29 ммоль/л соответственно. Эти изменения были статистически значимыми на всех перечисленных точках наблюдения.

В группе с «пассивной» реабилитацией снижение уровня ЛПНП фиксировалось только на более поздних сроках: на 24-м месяце он составил $4,13 \pm 0,59$ ммоль/л, а на 36-м — $4,15 \pm 0,60$ ммоль/л. Однако статистическая значимость была подтверждена только для 24-го месяца, тогда как на 36-м месяце она уже отсутствовала.

В контрольной группе доля женщин с нормальным содержанием ЛПНП в плазме крови находилась в пределах диапазона 78,8–90,0%. В группе РЭ-1 до хирургического вмешательства, в течение 1 недели и через 1 месяц после него доля пациенток с концентрацией ЛПНП в крови в пределах нормы не превышала 37,9%, однако затем прогрессивно увеличивалась, составив на 12, 24 и 36 месяцах наблюдения 100%. В группе РЭ-2 в первые 12 месяцев наблюдения доля пациенток с нормальной концентрацией ЛПНП не превышала 43,8% в течение всего первого года наблюдения, и только на 24 и 36 месяцах она составила 64,7 и 66,7%, соответственно.

4.3.5.5 Индекс атерогенности

Расчет индекс атерогенности признан более показательной характеристикой липидного профиля, чем определение абсолютных значений триглицеридов, ЛПВП и ЛПНП. В группе контроля ИА на протяжении всего исследования находился в пределах нормы, оставаясь в диапазоне от $2,23 \pm 0,68$ до $2,53 \pm 0,80$ (Рисунок 4.5).

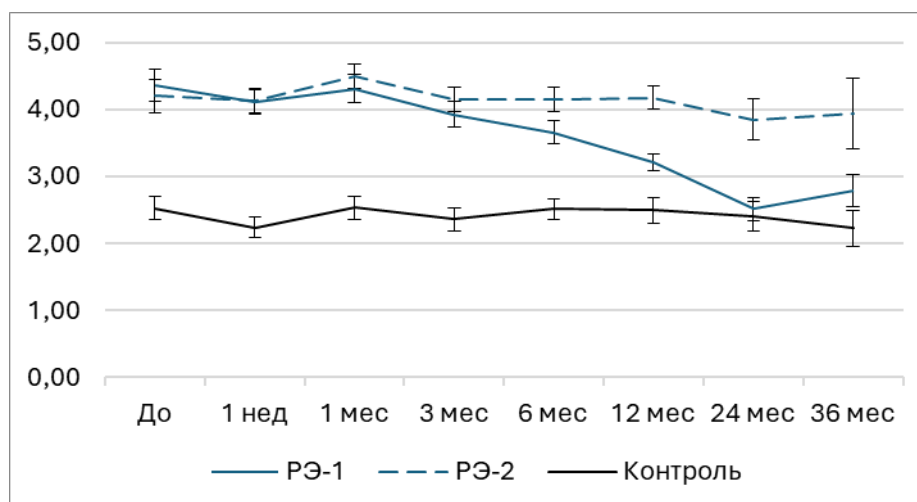


Рисунок 4.5 – Показатель ИА у пациенток с РЭ и женщин из группы контроля

В группах РЭ-1 и РЭ-2 ИА превышал норму до хирургического вмешательства, составляя $4,36 \pm 0,64$ и $4,20 \pm 0,70$, соответственно. У пациенток, получающих комплексную «активную» реабилитацию, он снижался, практически достигнув нормы к 12 месяцу реабилитации ($3,22 \pm 0,32$ при норме, не превышающей 3,2). Далее он продолжал демонстрировать снижение, составляя через 24 месяца после хирургического вмешательства $2,52 \pm 0,35$, через 36 месяцев – $2,79 \pm 0,36$ (различия статистически достоверны по сравнению с ИА до хирургического вмешательства). При этом в группе РЭ-2 в течение всего срока наблюдения ИА продолжал оставаться выше нормы, с минимумом на 24 месяце наблюдения ($3,85 \pm 0,59$; $p=0,0435$), и увеличением практически до исходного уровня с потерей статистической значимости различий на 36-м месяце ($3,94 \pm 0,64$; $p=0,068$).

Согласно результатам построения смешанной модели, у пациенток, задействованных в программе комплексной «активной» реабилитации, наблюдалось значительное и последовательное снижение индекса атерогенности (ИА) на протяжении всего исследования (Таблица 4.20). Напротив, в группе с «пассивной» реабилитацией изменения ИА оказались минимальными и статистически неразличимыми по сравнению с контрольной группой.

Таблица 4.20 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения ИА в крови у пациенток с РЭ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,370	<0,001	0,306	0,434
Возраст, на 1 год	-0,000	0,968	-0,010	0,010
Время, на 1 мес.	-0,004	0,208	-0,009	0,002
Группа (Контроль=реф)				
РЭ-1	1,017	<0,001	0,829	1,205
РЭ-2	1,191	<0,001	1,015	1,367
Взаимодействие Группа*Время				
РЭ-1	-0,052	<0,001	-0,062	-0,042
РЭ-2	-0,010	0,061	-0,021	0,000

В контрольной группе ИА был в пределах нормальных значений на разных сроках наблюдения у 78,8–90,0% участниц. В группах РЭ-1 и РЭ-2 доля пациенток с ИА в пределах нормы до операции составляла всего 3,4% и 3,1% соответственно. Однако уже на 1-м месяце после хирургического вмешательства этот показатель достиг абсолютного минимума, снизившись до нуля в обеих группах. Дальнейшая динамика оказалась принципиально разной в зависимости от типа реабилитации.

В группе РЭ-1, наблюдался значительный рост доли пациенток с нормальным ИА. На третьем месяце она составила 6,9%, к 24-му месяцу увеличилась до 94,4%, а к концу исследования стабилизировалась на уровне 90,9%. В то же время в группе РЭ-2 положительная динамика была гораздо менее выраженной: на 3-м, 6-м и 12-м месяцах доля пациенток с нормальным ИА не превышала 3,1%, лишь к 24-му месяцу поднявшись до 18,8%, а к финальной временной точке наблюдения снизившись до 12,5%.

4.3.6 Уровень магния в плазме крови

В контрольной группе средний уровень магния в крови изменялся в пределах диапазона $0,81 \pm 0,17$ ммоль/л – $0,85 \pm 0,22$ ммоль/л, находясь в пределах нормы в течение всего периода наблюдения.

У женщин с РЭ до хирургического вмешательства концентрация магния в плазме крови была существенно ниже нормы: у пациенток из группы РЭ-1 она составляла в среднем $0,61 \pm 0,16$ ммоль/л, у больных из группы РЭ-2 – несколько

выше: $0,71 \pm 0,10$ ммоль/л. Однако в группе РЭ-1 уже через 1 месяц она составила $0,81$ ммоль/л, достигнув нормальных значений, и в дальнейшем продолжала оставаться в пределах нормы, варьируя от $0,84 \pm 0,05$ до $0,91 \pm 0,07$ ммоль/л (Рисунок 4.6).

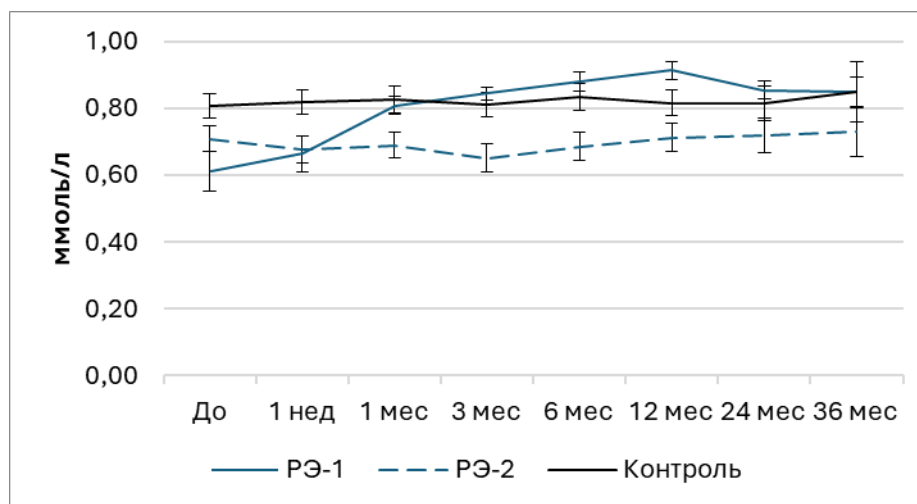


Рисунок 4.6 – Уровень магния в крови у пациенток с РЭ и женщин из группы контроля

В группе РЭ-2 отмечалось значимое снижение концентрации магния в крови относительно уровня до хирургического вмешательства через 1 неделю, 1, 3 и 6 месяцев после него, достигая на минимуме $0,65 \pm 0,12$ ммоль/л на 3-м месяце наблюдения. Только через 12 месяцев уровень магния в крови пациенток группы РЭ-2 достиг первоначального значения, составив $0,71 \pm 0,12$ ммоль/л. На сроках 24 и 36 месяцев концентрация магния в крови у пациенток этой группы была $0,72 \pm 0,10$ и $0,73 \pm 0,10$ ммоль/л, соответственно, различия не носили статистически значимый характер по сравнению с уровнем до хирургического вмешательства.

Результаты анализа смешанной модели показали, что у женщин, проходивших комплексную «активную» реабилитацию, уровень магния в крови уверенно увеличивался на протяжении всего исследования (Таблица 4.21). У тех же, кто получал «пассивную» реабилитацию, скорость этого процесса была в 2,33 раза ниже. В контрольной группе дефицит магния ($\leq 0,80$ ммоль/л) наблюдался у 42,5–53,8% участниц. Доля женщин с ДМ среди пациенток группы РЭ-1 составляла

79,3% до хирургического вмешательства и в течение 1 недели после него. Через 1 месяц после хирургического вмешательства доля пациенток с ДМ снизилась до 44,8%, и далее в течение года наблюдения не превышала 10,3%. На последующих сроках наблюдения вновь демонстрировался умеренный рост процента пациенток с ДМ: на 24-м месяце наблюдения этот показатель в группе РЭ-1 составил 16,7%, на 36-м – 18,2%. Доля пациенток с ДМ в сыворотке крови в группы РЭ-2 до хирургического вмешательства составила 81,3%, а в течение 1 недели после него – 87,5%. На последующих сроках наблюдения она варьировала в пределах между 78,1 и 88,9%, существенным образом отличаясь от группы РЭ-1, получавшей дотацию магния при установленном дефиците (Таблица 4.22).

Таблица 4.21 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения уровня магния в крови у пациенток с РЭ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,759	<0,001	0,695	0,823
Возраст, на 1 год	0,001	0,404	-0,001	0,003
Время, на 1 мес.	-0,001	0,039	-0,002	-0,000
Группа (Контроль=реф)				
РЭ-1	0,088	<0,001	0,057	0,119
РЭ-2	-0,062	<0,001	-0,089	-0,035
Взаимодействие Группа*Время				
РЭ-1	0,007	<0,001	0,005	0,008
РЭ-2	0,003	0,001	0,001	0,004

Таблица 4.22 – Результаты смешанной модели логистической регрессии для анализа доли пациенток с РЭ, достигших нормы по показателю уровня магния в крови

Фактор	OR	p	95% ДИ для OR	
Исходный уровень, на 1 ед.	Inf	<0,001	Inf	Inf
Возраст, на 1 год	0,974	0,597	0,883	1,074
Время, на 1 мес.	0,980	0,262	0,947	1,015
Группа (Контроль=реф)				
РЭ-1	60,805	<0,001	12,425	297,574
РЭ-2	0,139	0,003	0,038	0,504
Взаимодействие Группа*Время				
РЭ-1	1,198	<0,001	1,108	1,294
РЭ-2	1,044	0,174	0,981	1,113

Результаты построения модели смешанной модели логистической регрессии демонстрируют, что шансы достичь нормы по данному показателю у получавших

комплексную «активную» реабилитацию были статистически значимыми, в то время как изменения содержания магния в плазме крови у получавших «пассивную» реабилитацию хотя и были позитивными, но вероятность достичь нормы не являлась статистически значимой.

4.3.7 Уровень гомоцистеина в плазме крови

Сывороточное содержание гомоцистеина у женщин контрольной группы на протяжении всего наблюдения была в пределах $8,79 \pm 2,46 - 9,75 \pm 3,86$ мкмоль/л, что не превышало референсных значений и соответствовало низкому риску сердечно-сосудистых заболеваний и тромбообразования.

У пациенток с РЭ до хирургического лечения средний уровень гомоцистеина был повышен: в группе РЭ-1 он составлял $23,94 \pm 9,63$, в группе РЭ-2 – $23,79 \pm 9,55$ мкмоль/л, что указывало на высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, венозной тромбоэмболии (Рисунок 4.7).

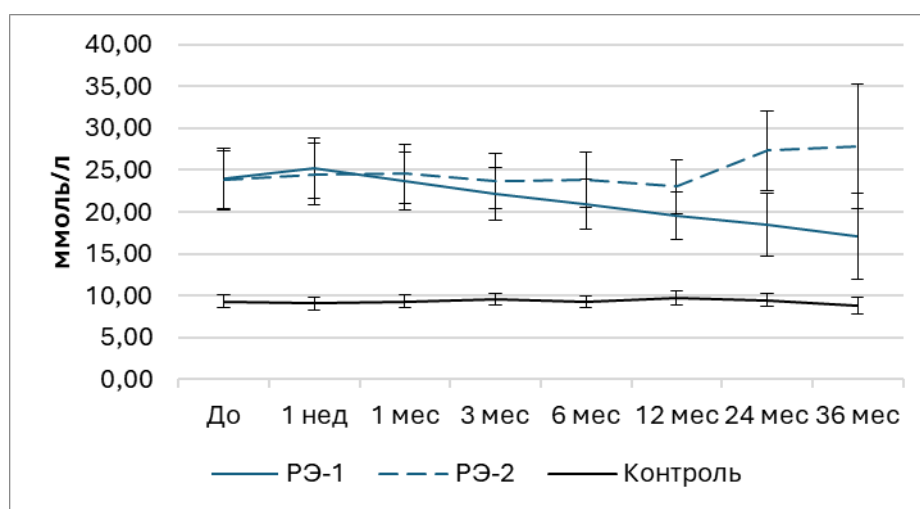


Рисунок 4.7 – Уровень гомоцистеина в крови у пациенток с РЭ и женщин из группы контроля

В первые семь дней после операции уровень гомоцистеина в крови увеличился как в группе РЭ-1, так и в группе РЭ-2. Однако затем тенденции разошлись. В группе РЭ-1 показатель начал снижаться, достигнув к 6-му месяцу

значения ниже 22,0 мкмоль/л. Тем не менее, даже к концу наблюдения (на 36-м месяце) он оставался выше 17 мкмоль/л, составив $17,09 \pm 7,60$ мкмоль/л. В группе РЭ-2 уровень гомоцистеина оставался стабильно высоким (≥ 22 мкмоль/л) на протяжении всего периода, что значительно повышает вероятность развития ВТЭ — почти в три раза. Особо настораживает то, что на 2-м и 3-м годах после хирургического вмешательства отмечалась четкая тенденция к ещё большему росту этого показателя: на этих временных интервалах средний уровень гомоцистеина поднялся до $27,30 \pm 9,24$ и $27,90 \pm 9,69$ мкмоль/л, соответственно, хотя различия и не носили статистически значимый характер в сравнении с уровнем гомоцистеина до хирургического вмешательства.

Результаты построения смешанной модели свидетельствуют о значимой динамике снижения уровня гомоцистеина в течение всего срока наблюдения в крови как у пациенток, получавших комплексную «активную» реабилитацию, так и у пациенток, получавших «пассивную» реабилитацию. Однако скорость снижения в группе РЭ-1 была более чем в 3 раза выше, чем в группе РЭ-2 (Таблица 4.23).

Таблица 4.23 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения уровня гомоцистеина в крови у пациенток с РЭ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,923	<0,001	0,900	0,947
Возраст, на 1 год	-0,018	0,305	-0,051	0,016
Время, на 1 мес.	0,023	<0,001	0,012	0,034
Группа (Контроль=реф)				
РЭ-1	0,631	0,032	0,053	1,208
РЭ-2	1,399	<0,001	0,847	1,951
Взаимодействие Группа*Время				
РЭ-1	-0,240	<0,001	-0,260	-0,220
РЭ-2	-0,077	<0,001	-0,098	-0,056

В контрольной группе лишь незначительная часть женщин (не более 1,3%) демонстрировала уровень гомоцистеина в крови выше 22 мкмоль/л на протяжении всего исследования. Изначально доля участниц с концентрацией гомоцистеина ≥ 22 мкмоль/л, что ассоциируется с увеличением риска ВТЭ в 2,99 раза по сравнению с показателем < 22 мкмоль/л, составляла 55,2% в группе РЭ-1 и 53,1% в группе РЭ-2,

но к концу наблюдения в группе РЭ-1 она снизилась до 27,3%, а в группе РЭ-2, напротив, увеличилась до 77,8%.

Результаты построения смешанной модели логистической регрессии демонстрируют, что шансы достичь нормальных значений содержания гомоцистеина в плазме крови в течение исследования у получавших комплексную «активную» реабилитацию были статистически значимыми, в то время как изменение доли пациенток с нормальной его концентрацией среди получавших «пассивную» реабилитацию не носило статистически значимый характер (Таблица 4.24).

Таблица 4.24 – Результаты смешанной модели логистической регрессии для анализа доли пациенток с РЭ, достигших нормы по показателю уровня гомоцистеина в крови

Фактор	OR	p	95% ДИ для OR	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,297	<0,001	0,202	0,435
Возраст, на 1 год	0,984	0,842	0,836	1,157
Время, на 1 мес.	1,020	0,720	0,917	1,133
Группа (Контроль=реф)				
РЭ-1	0,089	0,217	0,002	4,150
РЭ-2	0,324	0,491	0,013	7,964
Взаимодействие Группа*Время				
РЭ-1	1,344	0,010	1,074	1,682
РЭ-2	1,009	0,936	0,809	1,259

4.3.8 Уровень фолиевой кислоты в плазме крови

У женщин контрольной группы содержание фолиевой кислоты в плазме крови находилось в пределах $8,98 \pm 3,55$ – $9,72 \pm 4,07$ нг/мл, оставаясь в течение всего срока наблюдения в диапазоне нормальных значений.

В группе РЭ-1 сывороточный уровень фолиевой кислоты до хирургического вмешательства составил $8,64 \pm 7,23$ нг/мл, в группе РЭ-2 – $7,81 \pm 6,97$ нг/мл. в дальнейшем в группе РЭ-1 он увеличивался, достигнув на 24 месяце наблюдения $12,43 \pm 4,13$ и на 36-м – $12,10 \pm 4,18$ нг/мл., соответственно.

Содержание фолиевой кислоты в сыворотке крови пациенток из группы РЭ-2 было ниже: в течение всего периода наблюдения средняя концентрация

находилась в диапазоне значений $7,25 \pm 5,43 - 9,36 \pm 5,80$ нг/мл. Т.о., в обеих группах сравнения средняя концентрация фолиевой кислоты в течение всего периода наблюдения находилась в диапазоне нормальных значений, хотя в группе РЭ-1 она увеличивалась к концу исследования вследствие ее контролируемой дотации женщинам с установленным дефицитом (Рисунок 4.8).

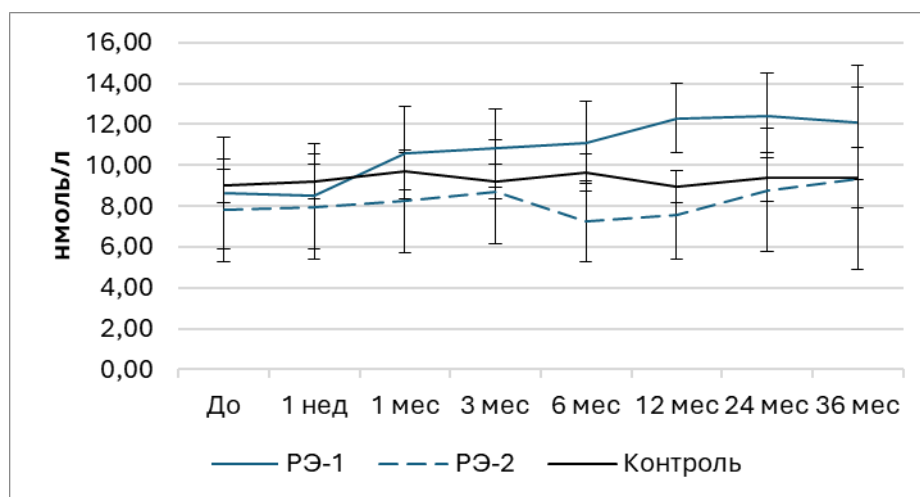


Рисунок 4.8 – Уровень фолиевой кислоты в крови у пациенток с РЭ и женщин контрольной группы

Анализ смешанной модели показал, что у пациенток из группы комплексной «активной» реабилитации уровень витамина В9 (фолиевой кислоты) стабильно возрастал (Таблица 4.25). В то же время в группе с «пассивной» реабилитацией наблюдалась тенденция к его снижению, значимо не изменяясь в сравнении с показателями в контрольной группе.

В контрольной группе на разных сроках наблюдения концентрация фолиевой кислоты в пределах нормы была у 75,0–82,5%, а дефицит отмечался у 17,5–25,0%, и только у 1 женщины (1,3%) – превышение выше 20,0 нг/мл. В группе получающих комплексную «активную» реабилитацию доля пациенток с нормальным содержанием фолиевой кислоты была на уровне 41,4% до и в течение 1 недели после хирургического вмешательства, после чего она прогрессивно увеличивалась до 90,9% к 3-му году наблюдения.

Таблица 4.25 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения уровня фолиевой кислоты в крови у пациенток с РЭ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,808	<0,001	0,756	0,861
Возраст, на 1 год	-0,021	0,481	-0,081	0,039
Время, на 1 мес.	-0,003	0,690	-0,020	0,013
Группа (Контроль=реф)				
РЭ-1	0,627	0,123	-0,172	1,425
РЭ-2	-0,374	0,333	-1,132	0,384
Взаимодействие Группа*Время				
РЭ-1	0,140	<0,001	0,109	0,171
РЭ-2	-0,030	0,068	-0,062	0,002

Соответственно, доля женщин с дефицитом фолиевой кислоты снижалась с 51,7% до и в течение 1 недели после хирургического вмешательства до 9,1%, на 3-м году наблюдения, а с превышением нормы – с 6,9% до и в течение 1 недели после хирургического вмешательства до нуля процентов на 24-м и 36-м месяцах исследования. В группе пациенток, получающих «пассивную» реабилитацию, доля женщин с дефицитом фолиевой кислоты снижалась с 68,8% до хирургического вмешательства до 65,6% через 1 год и 44,4% – к концу наблюдения. Доля пациенток с повышенным содержанием фолиевой кислоты в крови в первые 2 года варьировала от 9,4% до 3,1%, но снизилась до 0% на 3-й год наблюдения.

Результаты построения модели смешанной модели логистической регрессии демонстрируют, что шансы достичь нормальных значений содержания фолиевой кислоты в плазме крови у получавших комплексную «активную» реабилитацию были статистически значимыми, в то время как среди получавших «пассивную» реабилитацию изменение доли пациенток с нормальной ее концентрацией в течение исследования не носило статистически значимый характер (Таблица 4.26).

Таблица 4.26 – Результаты смешанной модели логистической регрессии для анализа доли пациенток с РЭ, достигших нормы по показателю уровня фолиевой кислоты в крови

Фактор	OR	p	95% ДИ для OR	
Исходный уровень, на 1 ед.	1,712	<0,001	1,392	2,105
Возраст, на 1 год	0,875	0,089	0,750	1,021
Время, на 1 мес.	0,998	0,927	0,951	1,047

Продолжение Таблицы 4.26

Группа (Контроль=реф)				
РЭ-1	0,011	<0,001	0,001	0,112
РЭ-2	0,000	<0,001	0,000	0,005
Взаимодействие Группа*Время				
РЭ-1	1,361	<0,001	1,180	1,570
РЭ-2	1,041	0,330	0,960	1,129

4.4 Динамическая оценка качества жизни

4.4.1 Шкала функциональной оценки качества жизни онкологических больных с расширением для рака эндометрия (FACT-En)

Изменения в суммарном балле по шкале FACT-En в контрольной группе в течение всего периода наблюдения были статистически незначимы, находясь в диапазоне $148,3 \pm 7,6$ – $156,0 \pm 5,4$ баллов.

В обеих группах пациенток с РЭ КЖ в восстановительном периоде улучшалось. В группе РЭ-1 КЖ достигло сопоставимых с контрольной группой значений к 12-му месяцу, составив $141,3 \pm 6,4$, а к 36-му – $144,7 \pm 5,2$ баллов, в то время как в группе РЭ-2 оно оставалось ниже, не превысив $117,9 \pm 5,0$ баллов. При этом на всех сроках наблюдения значения сохраняли статистическую значимость различий с оценкой до хирургического вмешательства (Таблица 4.27).

Таблица 4.27 – Суммарный балл по опроснику FACT-En у пациенток с РЭ и у женщин контрольной группы

Группа	Параметр	До операции	1 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
РЭ-1	N	29	29	29	29	29	29	18	11
	M	93,8	97,8	100,6	108,1	128,2	141,3	144,3	144,7
	SD	7,9	7,3	6,7	5,2	7,8	6,4	5,9	5,2
	95 % ДИ	(90,8; 96,8)	(95,0; 100,6)	(98,0; 103,1)	(106,1; 110,0)	(125,2; 131,2)	(138,9; 143,8)	(141,3; 147,2)	(141,2; 148,2)
	Min	77	81	86	98	108	127	134	137
	Max	108	110	113	119	144	152	153	153
	Me	95	97	99	109	130	143	143,5	144
	Q1	87	93	96	105	123	138	141	141
	Q3	99	104	106	113	134	145	149	150

Продолжение Таблицы 4.27

	P(paired t)	-	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1
РЭ-2	N	32	32	32	32	32	32	17	9
	M	92,4	96,0	97,8	100,3	107,3	112,8	117,9	115,9
	SD	8,8	8,4	9,4	7,0	6,0	6,5	5,0	5,3
	95 % ДИ	(89,2; 95,6)	(93,0; 99,0)	(94,5; 101,2)	(97,8; 102,8)	(105,1; 109,4)	(110,5; 115,2)	(115,3; 120,4)	(111,8; 120,0)
	Min	77	81	76	87	97	101	108	110
	Max	111	113	114	118	124	128	126	126
	Me	92	97	98,5	99	106	112,5	117	116
	Q1	86	88	92,5	96	104	109	114	111
	Q3	99	101,5	104	104	111	116	121	119
	P(paired t)	-	<0,000 1	<0,000 1	0,0003	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1
Контроль	N	20	20	20	20	20	20	11	5
	M	148,3	152,5	153,8	152,4	154,0	156,0	151,1	149,0
	SD	7,6	8,1	8,3	8,3	7,4	5,4	8,2	6,5
	95 % ДИ	(144,7; 151,9)	(148,7; 156,2)	(149,9; 157,6)	(148,5; 156,3)	(150,5; 157,5)	(153,4; 158,5)	(145,6; 156,6)	(140,9; 157,1)
	Min	135	143	140	136	140	147	139	141
	Max	164	168	165	170	170	164	163	157
	Me	147,5	151	153	150	155,5	157	152	148
	Q1	144	145	147	146	149	152	143	145
	Q3	152,5	159,5	162	159	157,5	160	157	154
	P(paired t)	-	0,109	0,0379	0,170	0,055	0,0057	0,443	0,201

4.4.2 Шкала дистресса Международного общества психосоциальной онкологии (IPOS)

В контрольной группе уровень дистресса оставался в пределах $1,4 \pm 0,7$ – $1,7 \pm 0,9$ баллов на протяжении всего исследования, не демонстрируя значимых изменений.

Перед операцией женщины с РЭ испытывали сильное или сверхсильное эмоциональное напряжение. В группе РЭ-1 их оценки снизились до нормативных значений уже через неделю после хирургического вмешательства, тогда как в группе РЭ-2 нормализация произошла лишь к концу первого месяца.

На последующих этапах уровень дистресса снижался в обеих группах, но наиболее значительные улучшения наблюдались у женщин с «активной»

реабилитацией. К третьему году наблюдения средние значения составили $2,3 \pm 1,0$ балла в группе РЭ-1 и $3,9 \pm 1,5$ балла в группе РЭ-2, что подчеркивает разницу в эффективности реабилитационных стратегий. Хотя в обеих группах различия с первоначальным уровнем были статистически достоверны, но уровень дистресса по IPOS так и не достиг значений, идентифицированных в контрольной группе (Рисунок 4.9).

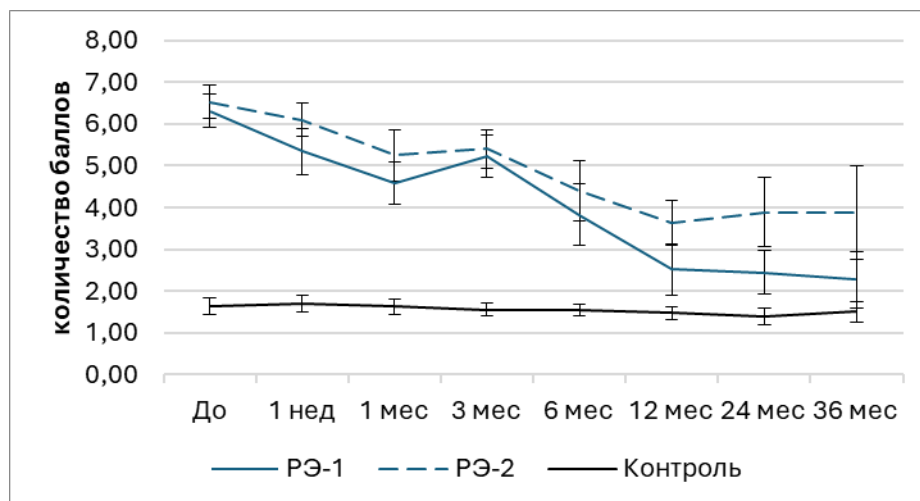


Рисунок 4.9 – Оценка уровня дистресса по шкале IPOS у пациенток с РЭ и у женщин контрольной группы

4.4.3 Индекс женской сексуальной функции (FSFI)

В контрольной группе общий балл по шкале FSFI на протяжении всего периода наблюдения оставался выше порогового значения в 26,55 баллов, что свидетельствует об отсутствии выраженной сексуальной дисфункции у женщин, входящих в данную группу. Показатели колебались в диапазоне от $27,71 \pm 2,33$ до $28,59 \pm 2,33$ баллов, демонстрируя стабильность и незначительные вариации, не выходящие за пределы нормы. Эти данные подтверждают, что участницы контрольной группы сохраняли удовлетворительное качество сексуальной функции на всех этапах исследования, не испытывая серьезных нарушений в этой сфере (Рисунок 4.10).

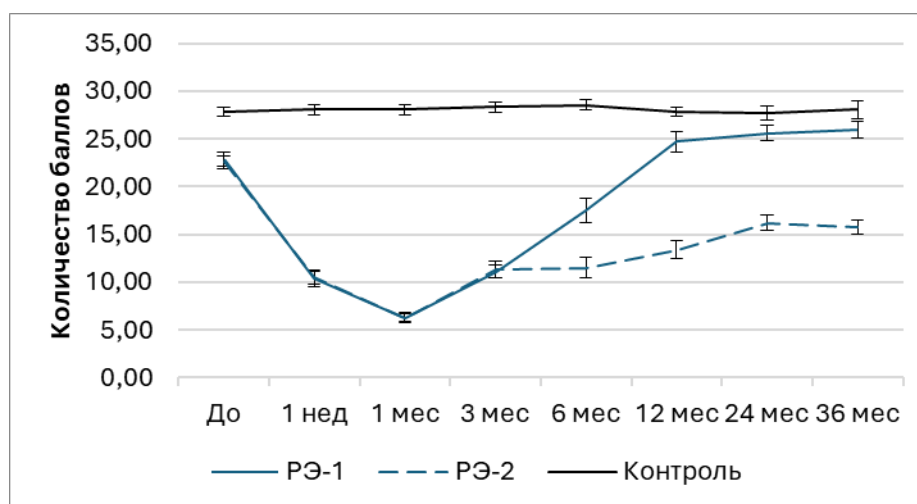


Рисунок 4.10 – Суммарный балл по шкале FSFI у пациенток с РЭ и женщин из контрольной группы

Сексуальная дисфункция имела место у всех женщин с РЭ как до хирургического вмешательства, так и в восстановительном периоде, снижаясь относительно первоначальных значений в течение 1 месяца после хирургического вмешательства с $22,86 \pm 1,85$ до $6,25 \pm 1,06$ баллов в группе РЭ-1 и с $22,56 \pm 1,90$ до $6,28 \pm 1,49$ баллов в группе РЭ-2, после чего отмечалась положительная динамика в виде увеличения до $11,08 \pm 1,75$ баллов в группе РЭ-1 и $11,30 \pm 2,51$ баллов в группе РЭ-2 на 3-м месяце.

Далее динамика уменьшения проявления сексуальной дисфункции среди женщин, получающих комплексную «активную» реабилитацию была существенно более выраженная, нежели чем среди пациенток, получающих «пассивную» реабилитацию: к концу исследования балльная оценка по FSFI у женщин из группы РЭ-1 приблизилась к норме, достигнув уровня $25,97 \pm 1,33$ балла, в то время как у пациенток группы РЭ-2 на том же сроке она составила $15,72 \pm 0,99$ баллов.

4.4.4 Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)

В контрольной группе уровень тревоги согласно оценке по HADS в течение всего срока находился в пределах нормального диапазона. Примечательно, что на протяжении трех лет наблюдения отмечалась тенденция к росту, особенно

заметная на 24-м и 36-м месяцах. Так, балльная оценка уровня тревоги по HADS увеличилась с $5,3 \pm 3,0$ баллов до $5,9 \pm 2,9$ и $5,7 \pm 2,6$ соответственно. Однако эти изменения не достигли статистической значимости. У женщин с РЭ оценка по HADS, указывала на клинически выраженную тревожность как до операции, так и в течение первой недели после хирургического вмешательства. В этот период показатели составляли ≥ 11 баллов в обеих группах (Рисунок 4.11).

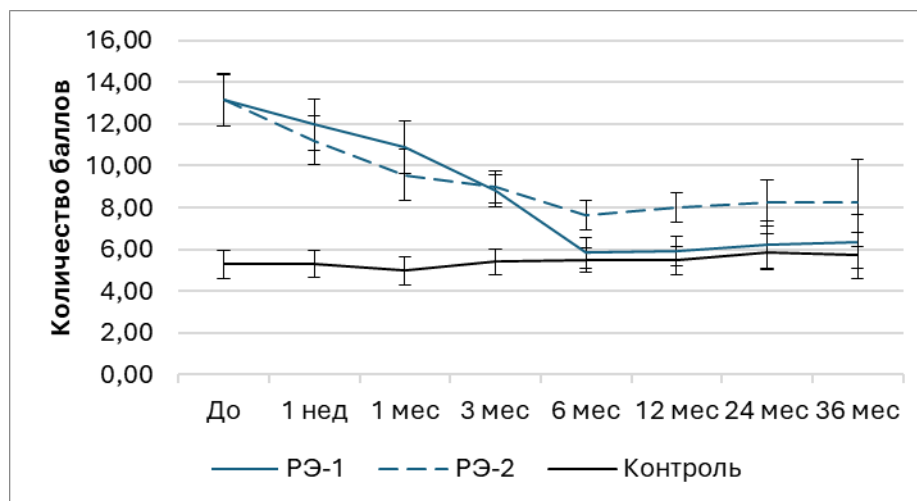


Рисунок 4.11 – Балльная оценка уровня тревоги по HADS у пациенток с РЭ и у женщин контрольной группы

Далее она снижалась до нормы в группе РЭ-1 и до уровня субклинической тревоги в группе РЭ-2 с минимальными значениями через 6 месяцев после хирургического вмешательства ($5,8 \pm 1,9$ баллов в группе РЭ-1 и $8,0 \pm 1,9$ баллов в группе РЭ-2), после чего вновь несколько увеличивалась на сроках 12-36 месяцев, варьируя в группе РЭ-1 от $5,9 \pm 1,9$ до $6,4 \pm 1,9$ баллов и в группе РЭ-2 от $8,0 \pm 1,9$ до $8,2 \pm 2,7$ баллов (различия с первоначальным значением были статистически достоверны на всех сроках наблюдения).

Оценка депрессии по HADS демонстрировала схожую динамику. Показатели в контрольной группе всегда находились в пределах нормы, при этом на 24 и 36 месяцах имела место тенденция к увеличению: если в течение первого года наблюдения балльная оценка уровня депрессии по HADS среди представительниц контрольной группы не выходила за пределы $4,6 \pm 2,9$ – $5,1 \pm 3,0$ баллов, то на 24-36

месяцах наблюдения она достигла $5,5 \pm 2,7$, тем не менее не имея значимых различий с таковой в начале наблюдения (Рисунок 4.12).

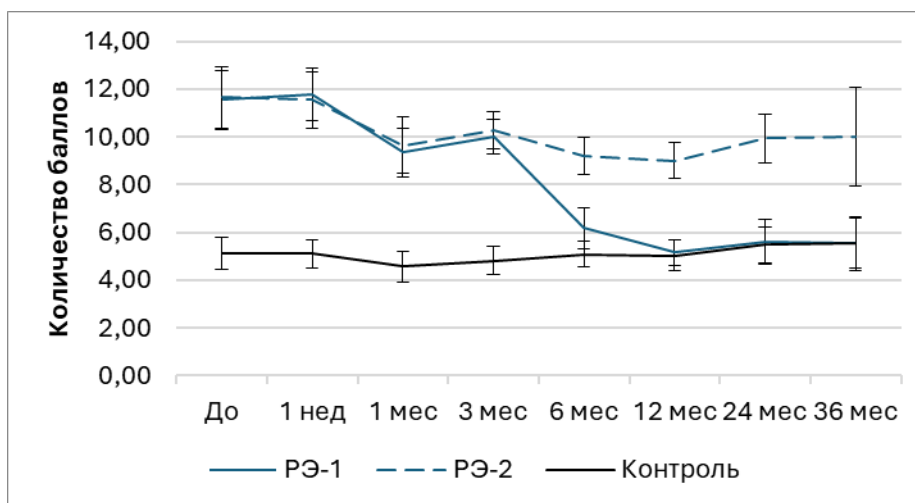


Рисунок 4.12 – Балльная оценка уровня депрессии по HADS у пациенток с РЭ и у женщин из контрольной группы

У всех женщин с РЭ до хирургического вмешательства и в течение 1 недели после него имела место клинически выраженная депрессия: балльная оценка составила $11,6 \pm 3,2$ – $11,8 \pm 2,9$ и $11,7 \pm 3,5$ – $11,6 \pm 3,3$ балла в группах РЭ-1 и РЭ-2, соответственно. Оценка на 1-й неделе значимо не отличалась от таковой до хирургического вмешательства, но далее динамика приобретала статистически значимый характер. В группе получающих комплексную «активную» реабилитацию происходило постепенное снижение балльной оценки депрессии по HADS с достижением нормы ($6,2 \pm 2,3$ балла) на 6 месяце восстановительного периода и с минимумом на 12 месяцах наблюдения ($5,2 \pm 1,4$ баллов), после чего показатель несколько увеличивался, составив на 24-м месяце $5,6 \pm 1,9$, а на 36-м – $5,5 \pm 1,6$ баллов, тем не менее продолжая оставаться в границах нормы.

В группе пациенток с РЭ, проходивших «пассивную» реабилитацию, уровень депрессии по шкале HADS в период с 1-го по 36-й месяц указывал на наличие субклинической депрессии. Наименьший показатель был зафиксирован на 12-м месяце наблюдения, достигнув значения $9,0 \pm 2,1$ балла. Однако в дальнейшем наблюдалась тенденция к росту: к 24-му месяцу показатель увеличился до $9,9 \pm 2,0$

баллов, а к 36-му месяцу — до $10,0 \pm 2,7$ баллов, что свидетельствует о некотором усилении симптомов депрессии на поздних этапах наблюдения. По-видимому, выявленная тенденция к увеличению тревоги и депрессии во всех группах наблюдения связан с изменениями внешних условий, имевших место в течение трех лет наблюдения (пандемия коронавируса, последующие негативные изменения в экономической и социально-общественной составляющей КЖ).

4.4.5 Модифицированный менопаузальный индекс Куппермана-Уваровой

Суммарная оценка по шкале ММИ в группе контроля в течение первого года наблюдения находилась в пределах $11,0 \pm 3,6$ – $12,2$ баллов, несколько возрастая на 2-м ($12,4 \pm 3,7$ балла) и 3-м ($13,2 \pm 3,3$ балла) годах наблюдения, что соответствовало легкому течению климактерического синдрома (>12 баллов). Однако различия с первым сроком наблюдения не носили статистически значимый характер, и были закономерны, поскольку оценка по опроснику ММИ производилась только женщинам контрольной группы старше 45 лет, и спустя 2–3 года наблюдения у большинства из них имела место менопауза.

В группе РЭ-1 и РЭ-2 до хирургического вмешательства оценка по ММИ составила $19,4 \pm 6,4$ и $18,5 \pm 5,8$ баллов, соответственно («легкое течение климактерического синдрома»), однако на 1-й неделе после него отмечалось резкое увеличение до $40,8 \pm 5,7$ баллов в группе РЭ-1 и $39,6 \pm 5,4$ в группе РЭ-2, что соответствует средней тяжести климактерического синдрома. Далее в группе получающих комплексную «активную» реабилитацию оценка по опроснику ММИ к 6-му месяцу наблюдения снижалась до значений <34 баллов («легкое течение климактерического синдрома»), и далее продолжала снижаться до $23,1 \pm 3,8$ к концу исследования. В группе получающих «пассивную» реабилитацию суммарная оценка по ММИ хотя и снижалась со временем, но до конца периода наблюдения соответствовала средней тяжести климактерического синдрома, т.е. не выходила за пределы диапазона 35-58 баллов по ММИ (Рисунок 4.13).

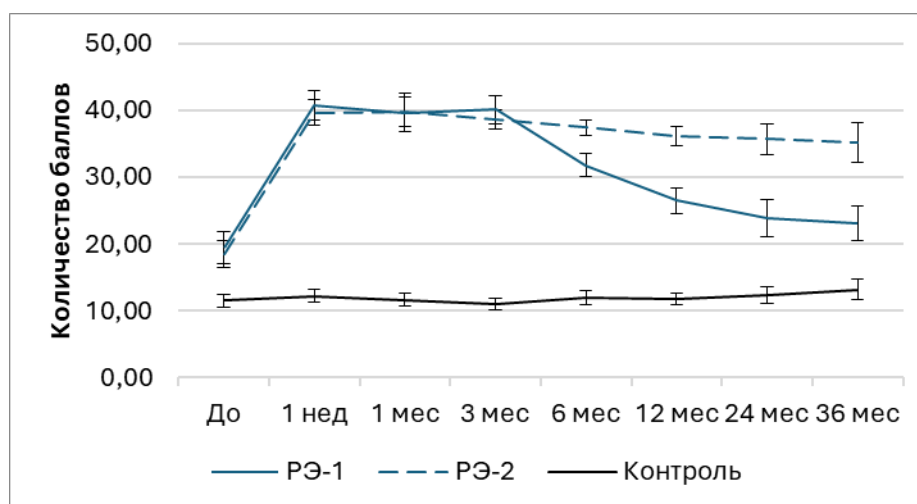


Рисунок 4.13 – Суммарный балл по ММИ у пациенток с РЭ и у женщин из контрольной группы

4.4.6 Опросник «Самочувствие-Активность-Настроение» (САН)

В контрольной группе результаты по домену «самочувствие» сохранялись в пределах нормативных значений (от $5,18 \pm 0,93$ до $5,46 \pm 0,98$ баллов) на всех этапах наблюдения. Сравнение этих данных с исходными показателями не выявило статистически достоверных различий, что указывает на отсутствие существенной динамики в изменении самочувствия участниц.

Средняя оценка самочувствия по САН у женщин с РЭ в начале наблюдения находилась на уровне неблагоприятных значений (<4 баллов), и в еще большей степени снижалась после хирургического вмешательства с минимумом на 1-й неделе ($1,92 \pm 1,08$ и $1,82 \pm 0,56$ баллов в группах получающих комплексную «активную» реабилитацию и получающих «пассивную» реабилитацию после радикального хирургического лечения по поводу ранней стадии РЭ, соответственно). Далее самочувствие улучшалось в обеих группах сравнения, превысив первоначальные значения только к 6-му месяцу восстановительного периода у женщин, получающих комплексную «активную» реабилитацию, когда данный показатель составил $3,43 \pm 1,52$ балла (Таблица 4.28).

Таблица 4.28 – Оценка по домену «самочувствие» опросника САН у пациенток с РЭ и у женщин контрольной группы

Группа	Параметр	До операции	1 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
РЭ-1	N	29	29	29	29	29	29	17	10
	M	2,93	1,92	2,22	2,71	3,43	4,24	4,61	4,43
	SD	1,26	1,08	1,13	1,16	1,52	1,28	1,01	0,86
	95 % ДИ	(2,45; 3,41)	(1,51; 2,33)	(1,79; 2,65)	(2,27; 3,15)	(2,85; 4,01)	(3,75; 4,73)	(4,09; 5,13)	(3,81; 5,05)
	Min	1,1	1,0	1,1	1,2	1,1	2,4	2,6	2,6
	Max	4,7	4,7	4,7	5,1	6,6	6,9	6,3	5,7
	Me	2,8	1,6	2,0	2,3	3,6	4,0	4,6	4,8
	Q1	1,8	1,1	1,2	1,9	2,0	3,1	3,8	3,8
	Q3	4,2	2,1	3,1	3,8	4,7	5,3	5,3	4,9
	P(paired t)	-	<0,0001	<0,0001	0,112	0,0003	<0,0001	0,0002	0,0141
РЭ-2	N	32	32	32	32	32	32	17	9
	M	3,18	1,82	2,02	2,56	2,90	2,37	3,25	3,43
	SD	1,20	0,56	0,86	0,86	1,06	0,83	1,33	1,20
	95 % ДИ	(2,75; 3,62)	(1,62; 2,02)	(1,70; 2,33)	(2,25; 2,87)	(2,51; 3,28)	(2,07; 2,67)	(2,57; 3,94)	(2,51; 4,36)
	Min	1,0	1,0	1,1	1,0	1,2	1,0	1,5	1,5
	Max	5,0	2,8	3,5	3,7	5,1	3,8	5,3	5,2
	Me	3,4	1,8	1,7	2,7	3,0	2,5	3,2	3,5
	Q1	2,4	1,3	1,2	1,9	2,1	1,7	1,9	2,8
	Q3	4,1	2,4	2,9	3,3	3,8	3,1	4,6	4,3
	P(paired t)	-	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0068	0,0331
Контроль	N	80	80	80	80	80	80	47	24
	M	5,32	5,29	5,46	5,29	5,18	5,21	5,40	5,36
	SD	1,09	1,06	0,98	1,03	0,93	0,97	1,07	1,06
	95 % ДИ	(5,07; 5,56)	(5,06; 5,53)	(5,24; 5,68)	(5,06; 5,52)	(4,97; 5,39)	(4,99; 5,42)	(5,09; 5,72)	(4,92; 5,81)
	Min	2,4	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,7
	Max	6,9	7,0	7,0	7,0	6,8	7,0	7,0	7,0
	Me	5,4	5,1	5,5	5,3	5,2	5,1	5,6	5,5
	Q1	4,4	4,4	4,8	4,5	4,3	4,4	4,3	4,5
	Q3	6,3	6,3	6,3	6,2	5,9	5,9	6,3	6,3
	P(paired t)	-	0,897	0,434	0,888	0,372	0,501	0,923	0,513

В группе РЭ-1 к 12-му месяцу самочувствие участниц улучшалось, достигнув «благоприятного состояния» (более 4 баллов). На 24-м месяце средняя оценка составила $4,61 \pm 1,01$ балла, а к 36-му немного снизилась до $4,43 \pm 0,86$ балла. В группе РЭ-2 динамика была иной: показатели так и не смогли преодолеть 4-

[illegible]

Продолжение Таблицы 4.29

	Me	5,3	5,4	5,5	5,5	5,3	5,2	5,4	5,7
	Q1	4,7	4,5	4,5	4,8	4,7	4,6	4,5	4,5
	Q3	5,9	6,2	6,3	6,3	6,3	5,9	6,4	6,6
	P(paired t)	-	0,768	0,602	0,180	0,260	0,851	0,440	0,215

В группе РЭ-1 и РЭ-2, изначально находясь в диапазоне «неблагоприятное состояние» ($3,66 \pm 1,09$ и $3,43 \pm 1,04$ балла в группах РЭ-1 и РЭ-2, соответственно), активность продолжала демонстрировать снижение на 1-й неделе после операции. На последующих сроках наблюдения имело место ее постепенное увеличение. У женщин с комплексной «активной» реабилитацией в течение восстановительного периода после радикального лечения РЭ балльная оценка по данной шкале входила в диапазон «благоприятное состояние» начиная с 12-го месяца наблюдения, составив к концу наблюдения $4,39 \pm 1,13$ баллов. Этого не происходило в группе получающих «пассивную» реабилитацию, где она не превышала $3,81 \pm 0,81$ баллов.

Оценка по домену «настроение» демонстрировала улучшение настроения сразу же после выполнения хирургического вмешательства. Интересно, что как в группе контроля, так и в группах женщин с РЭ имела место тенденция к снижению настроения на 2-м и 3-м годах наблюдения, что сопоставимо со схожими паттернами динамической оценки по HADS. Впрочем, в контрольной группе данные изменения не носили статистически значимый характер по сравнению с первоначальной оценкой. Здесь на первом году наблюдения балльная оценка по данному домену шкалы САН находилась в пределах $5,43 \pm 0,93$ – $5,60 \pm 0,88$ баллов, на 24-м месяце она составила $5,38 \pm 1,08$ и на 36-м – $5,22 \pm 0,88$ баллов, не выходя, таким образом, за рамки нормальных значений.

В группе РЭ-1 минимальное значение имело место до хирургического вмешательства ($3,42 \pm 1,15$ баллов – «неблагоприятное состояние»), к 3-му месяцу данный показатель превышал 4 балла ($4,37 \pm 1,44$ баллов, «благоприятное состояние»), далее на 12-м месяце отмечалась максимальная оценка в $4,81 \pm 1,41$ балл, после чего имело место умеренное снижение до $4,73 \pm 1,28$ к концу периода наблюдения (Таблица 4.30).

Таблица 4.30 – Оценка по домену «настроение» опросника САН у пациенток с РЭ и у женщин контрольной группы

Группа	Параметр	До операции	1 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
РЭ-1	N	29	29	29	29	29	29	19	12
	M	3,42	3,69	3,95	4,37	4,67	4,81	4,79	4,73
	SD	1,15	1,50	1,29	1,44	1,38	1,41	1,35	1,28
	95 % ДИ	(2,98; 3,86)	(3,12; 4,26)	(3,46; 4,44)	(3,82; 4,92)	(4,14; 5,19)	(4,27; 5,35)	(4,14; 5,44)	(3,92; 5,55)
	Min	1,7	1,0	1,2	1,1	1,1	2,4	3,0	2,6
	Max	5,7	6,9	6,5	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
	Me	3,3	3,5	3,9	4,4	4,7	5,2	4,6	4,5
	Q1	2,6	2,4	3,0	3,7	3,9	3,9	3,7	4,2
	Q3	4,1	5,0	4,7	5,4	5,7	5,6	6,1	5,6
	P(paired t)	-	0,088	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
РЭ-2	N	32	32	32	32	32	32	17	9
	M	3,50	3,75	3,91	4,06	4,45	4,41	3,94	3,82
	SD	1,23	1,09	1,01	1,23	1,39	1,23	0,87	0,57
	95 % ДИ	(3,05; 3,94)	(3,36; 4,15)	(3,55; 4,28)	(3,62; 4,51)	(3,94; 4,95)	(3,97; 4,85)	(3,49; 4,38)	(3,38; 4,26)
	Min	1,5	1,9	1,7	1,7	1,9	2,2	2,4	3,1
	Max	5,5	5,4	5,3	5,7	6,3	6,4	5,5	4,7
	Me	3,6	3,7	4,1	4,1	4,6	4,5	3,9	3,8
	Q1	2,5	2,8	3,3	3,2	2,9	3,2	3,4	3,2
	Q3	4,4	4,9	4,7	5,1	5,7	5,4	4,7	4,2
	P(paired t)	-	0,395	0,093	0,077	0,0095	0,0065	0,330	0,451
Контроль	N	80	80	80	80	80	80	47	24
	M	5,48	5,41	5,60	5,48	5,43	5,55	5,38	5,22
	SD	0,94	0,87	0,88	0,89	0,93	1,02	1,08	0,88
	95 % ДИ	(5,27; 5,69)	(5,21; 5,60)	(5,41; 5,80)	(5,28; 5,68)	(5,23; 5,64)	(5,33; 5,78)	(5,06; 5,70)	(4,85; 5,59)
	Min	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	3,1	2,4	4,0
	Max	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
	Me	5,4	5,4	5,8	5,4	5,5	5,8	5,4	5,2
	Q1	4,6	4,7	5,0	4,7	4,6	4,7	4,6	4,6
	Q3	6,3	6,1	6,3	6,3	6,3	6,4	6,2	5,8
	P(paired t)	-	0,593	0,406	0,994	0,740	0,642	0,977	0,568

В группе РЭ-2 настроение также начиная с 3-го месяца превышало 4 балла, однако уже начиная с 12-го месяца снижение балльной оценки по данному домену приводило к тому, что оценка вновь соответствовала «неблагоприятному»

состоянию ($3,91 \pm 0,87$ и $3,82 \pm 0,57$ баллов на 24-м и 36-м сроках наблюдения, соответственно). При этом значимость различий с уровнем до хирургического вмешательства на последних двух сроках наблюдения терялась, что свидетельствовало о возвращении настроения практически к дооперационному показателю.

4.4.7 Опросник для выявления дефицита магния (MDQ)

В контрольной группе балльная оценка по MDQ в течение всего периода наблюдения изменялась от $34,9 \pm 17,0$ до $31,3 \pm 12,8$ баллов, демонстрируя наличие среднего ДМ. Это совпадает с нашими предыдущими широкомасштабными исследованиями, в рамках которых была идентифицирована высокая распространенность ДМ среди различных когорт женщин, посещающих медицинские центры, специализирующиеся в области женского здоровья (беременные, женщины с гормон-зависимыми заболеваниями и состояниями).

У женщин с РЭ была зафиксирована высокая степень ДМ до и в течение 1-й недели после хирургического вмешательства: средняя балльная оценка по MDQ составила ≥ 64 баллов. Женщинам с комплексной «активной» реабилитацией после установления наличия ДМ сразу же было предложено его восполнение. Однако, через 1 месяц оценка по MDQ все еще демонстрировала наличие среднего ДМ, составив $40,6 \pm 13,3$ балла. Прием органических солей магния был продолжен, и только начиная с 3-го месяца наблюдения было подтверждено отсутствие ДМ при оценке по MDQ, начиная с этого срока балльная оценка у женщин, получавших комплексную «активную» реабилитацию после радикального хирургического вмешательства по поводу ранней стадии РЭ, находилась в пределах $23,6 \pm 7,8$ – $26,5 \pm 12,5$ баллов по опроснику MDQ до последнего срока наблюдения (Рисунок 4.14).

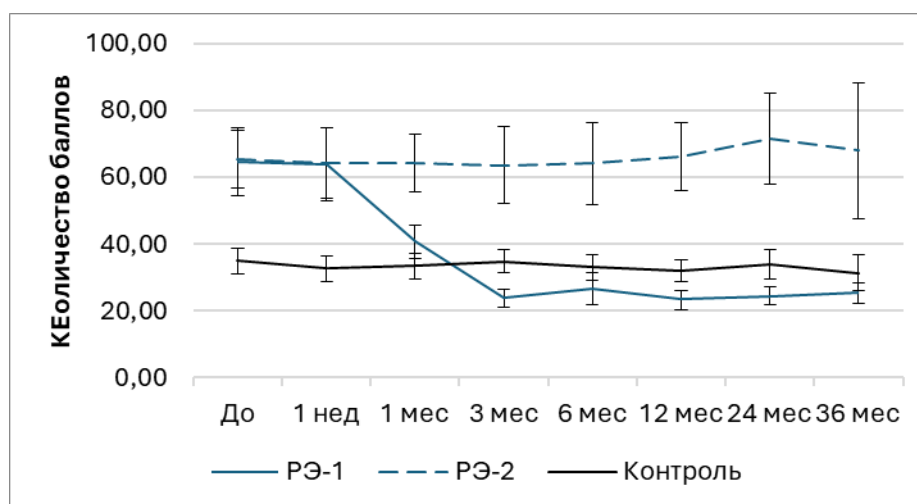


Рисунок 4.14 – Балльная оценка по MDQ у пациенток с РЭ и у женщин контрольной группы

У пациенток из группы РЭ-2 в течение всего исследования идентифицировались симптомы тяжелого ДМ ($63,6 \pm 32,1$ – $71,6 \pm 26,4$ баллов).

4.4.8 Тест оценки дефицита магния (ТОДМ)

Более простой в сравнении с MDQ тест продемонстрировал схожую динамику. В контрольной группе в течение всего периода наблюдения средний балл по ТОДМ составлял $10,5 \pm 3,1$ – $12,6 \pm 4,4$ балла, что соответствовало наличию умеренного ДМ.

До хирургического вмешательства средний балл в группе пациенток, получавших комплексную «активную» реабилитацию, составил ≥ 15 баллов ($15,5 \pm 4,7$ – «выраженный ДМ»), но в группе женщин, получавших после радикального хирургического вмешательства по поводу ранней стадии РЭ реабилитацию в «пассивном» режиме – < 15 баллов ($14,5 \pm 5,0$ баллов – «умеренный ДМ»). Далее в группе РЭ-1 отмечалось постепенное снижение балльной оценки по ТОДМ, что свидетельствовал о нивелировании ДМ. Начиная с 5-го месяца наблюдения данный показатель составил < 10 баллов, варьируя в пределах $7,3 \pm 3,2$ – $8,4 \pm 3,5$ баллов, что соответствует отсутствию ДМ (Рисунок 4.15).

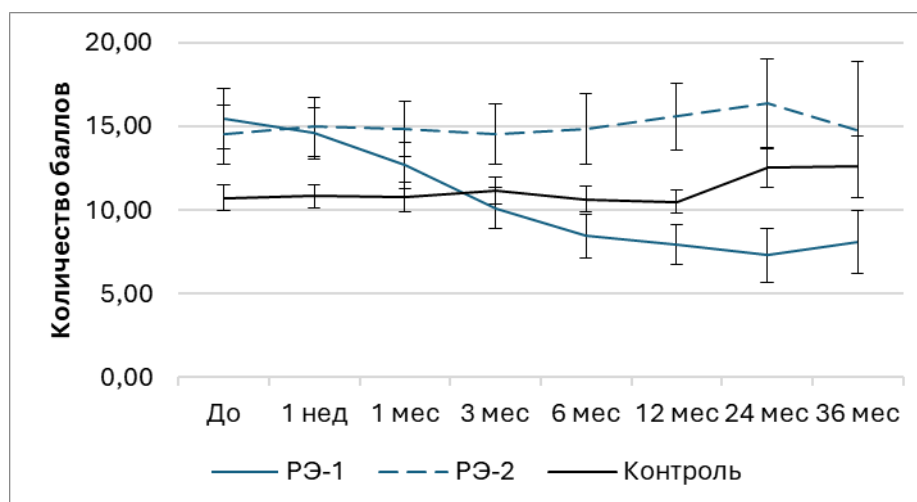


Рисунок 4.15 – Балльная оценка по ТОДМ у пациенток с РЭ и у женщин контрольной группы

В группе РЭ-2 же, напротив, балльная оценка по данному опроснику к 1-му месяцу наблюдения достигла 15 баллов («выраженный ДМ»), и в последующем оставалась в пределах $14,5 \pm 4,9$ – $16,4 \pm 5,2$ баллов, т.е. на разных сроках наблюдения у женщин с «пассивной» реабилитацией продолжали иметь место клинические проявления умеренного, либо выраженного дефицита этого нутриента.

4.4.9 Уровень возврата к трудовой деятельности (УВТД)

Количество вернувшихся к трудовой деятельности среди женщин, получающих комплексную «активную» реабилитацию, было почти в два раза выше уже на 3-м месяце наблюдения (41,4% в группе РЭ-1 и 21,9% в группе РЭ-2). Примерно та же пропорция сохранялась через 1 год наблюдения (82,8% в группе РЭ-1 и 46,9% в группе РЭ-2). К 3-му году к труду вернулись 90,9% женщин из группы получавших комплексную «активную» реабилитацию, и только 55,6% из группы получавших «пассивную» реабилитацию.

4.4.10 Коэффициент трудовой реабилитации (КТР)

Изначально, через неделю и месяц после операции, все пациентки, возобновившие трудовую деятельность, указали, что вернулись на свои прежние позиции. Однако по мере продолжения наблюдения доля таких женщин среди тех, кто снова начала работать, начала снижаться.

К концу периода наблюдения разрыв между группами РЭ-1 и РЭ-2 стал почти двукратным: в группе с комплексной «активной» реабилитацией 81,8% женщин вернулись к прежней работе, в то время как в группе с «пассивной» реабилитацией этот показатель достиг лишь 44,4%, демонстрируя значительную разницу в эффективности подходов к реабилитации.

4.5 Оценка безопасности и выживаемости

На протяжении всего периода исследования у пациенток из групп РЭ-1 и РЭ-2 не возникло осложнений, НЯ и СНЯ, связанных с использованием методов реабилитации, что подтверждает безопасность применяемых программ.

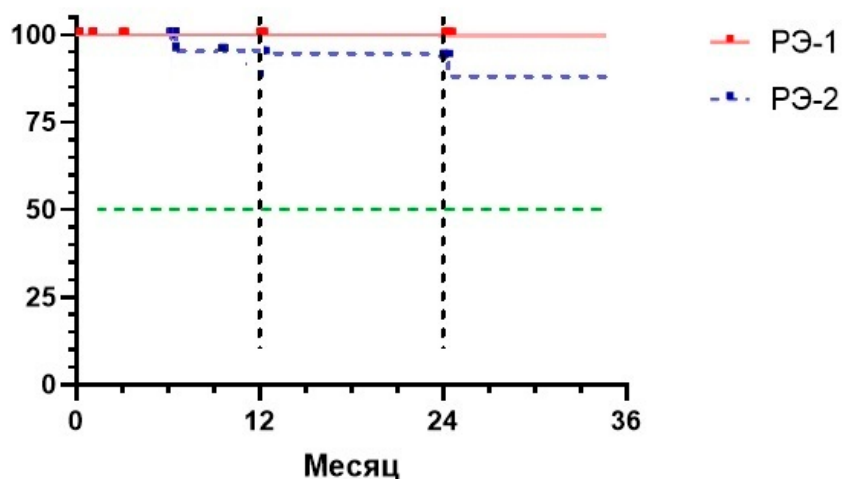
Основными причинами выбытия пациенток из исследования стали отказ от дальнейшего участия (16 женщин из группы РЭ-1 и 22 женщины из группы РЭ-2), а также трудности с заполнением анкет-опросников, которые имели место у 8 участниц из группы РЭ-1. Кроме того, в некоторых случаях выбытие было связано с невозможностью подтвердить диагноз или обеспечить полноценный динамический мониторинг на всех этапах исследования в силу особенностей клинической ситуации: это произошло с 2 пациентками из группы РЭ-1 и 3 пациентками из группы РЭ-2. По причине послеоперационных осложнений выбыли 1 пациентка из группы РЭ-1 и 2 пациентки из группы РЭ-2. Рецидив ЗНО репродуктивной системы на 1-м году после хирургического вмешательства имели 2 других пациентки из группы РЭ-2, по причине чего были исключены из исследования. Еще у одной пациентки этой же группы, исключенной на 1-м году по причине отказа от исследования, зафиксировали рецидив РЭ на 3-м году после

хирургического вмешательства. Выявлено наличие статистически значимых различий в количестве участниц, выбывших из исследования, при обобщении данных результатов за 3 года ($p=0,039$), при этом природа данных различий была связана с частотами встречаемости выбытия пациентов по причине отказа от дальнейшего участия в исследовании и невозможности/неспособности заполнения анкет-опросников среди пациенток из групп РЭ-1 и РЭ-2 ($p=0,029$).

Поскольку ни одна из трех имевших рецидив пациенток не погибла, ОВ в обеих группах сравнения составила 100%. БРВ в группе РЭ-1 составила 100%, в группе РЭ-2 на 1-м году 94,7%, на 2-м – 93,8%, на 3-м – 82,4% (Таблица 4.31, Рисунок 4.16). Так как показатель во всех случаях не пересекал уровень 50%, рассчитать мВБП было невозможно.

Таблица 4.31 – Оценка БРВ у пациенток с РЭ

Группа	За 1 год			За 2 года			За 3 года		
	Всего пациенток	Пациенток с рецидивом	БРВ, %	Всего пациенток	Пациенток с рецидивом	БРВ, %	Всего пациенток	Пациенток с рецидивом	БРВ, %
РЭ-1	38	0	100,0	29	0	100,0	18	0	100,0
РЭ-2	38	2	94,7	32	2	93,8	17	3	82,4



По оси ОХ – время после хирургического вмешательства (мес.); по оси ОУ – БРВ (%)

Рисунок 4.16 – График Каплана-Майера БРВ у пациенток с РЭ

ГЛАВА 5. РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОК С РАКОМ ЯИЧНИКОВ

5.1 Клинико-анамнестическая характеристика

Средний возраст пациенток в группах РЯ-1 и РЯ-2 составлял 41,4 (диапазон от 29 до 49 лет) и 41,6 (диапазон от 33 до 48 лет) лет, соответственно. В контрольной группе средний возраст был старше – 48,3 года (диапазон от 30 до 68 лет). Различия в возрасте пациенток были статистически значимы (Таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Описательная статистика возраста пациенток с РЯ и в контрольной группе (лет)

Параметр	РЯ-1	РЯ-2	Контроль
N	47	47	80
M	41,4	41,6	48,3
SD	4,8	4,1	5,3
95 % ДИ	(40,0; 42,8)	(40,4; 42,8)	(47,2; 49,5)
Min	29	33	30
Max	49	48	68
Me	42	42	48
Q1	39	38	46
Q3	45	45	51
P(ANOVA)	<0,0001		

Семейный статус женщин из исследуемых групп РЯ-1, РЯ-2 и контрольной группы значимо не различался: среди пациенток с раком яичников было несколько больше замужних либо состоящих в гражданском браке, меньше разведенных, одиноких и вдов, чем среди женщин контрольной группы, но различия не были статистически достоверны (Таблица 5.2). По-видимому, они обусловлены более молодым возрастом пациенток с РЯ.

Таблица 5.2 – Данные по семейному статусу пациенток с РЯ и в контрольной группе

Семейный статус	РЯ-1	РЯ-2	Контроль
1-замужем	24 (51,1%)	25 (53,2%)	26 (32,5%)
2-гражданский брак	11 (23,4%)	11 (23,4%)	14 (17,5%)
3-одинокая	4 (8,5%)	2 (4,3%)	12 (15,0%)
4-разведенная	7 (14,9%)	8 (17,0%)	20 (25,0%)
5-вдова	1 (2,1%)	1 (2,1%)	8 (10,0%)

Продолжение Таблицы 5.2

Суммарно	47 (100,0%)	47 (100,0%)	80 (100,0%)
P(Fisher)	0,084		

Детородная функция была исполнена у основной части женщин с РЯ и участниц контрольной группы. Большинство из них имели по одному ребенку, в то время как в контрольной группе – по двое детей (Таблица 5.3). Однако, эти различия были статистически незначимы.

Таблица 5.3 – Данные по количеству детей у пациенток с РЯ и в контрольной группе

Количество детей	РЯ-1	РЯ-2	Контроль
0	3 (6,4%)	2 (4,3%)	7 (8,8%)
1	21 (44,7%)	18 (38,3%)	24 (30,0%)
2	16 (34,0%)	17 (36,2%)	38 (47,5%)
3	5 (10,6%)	8 (17,0%)	8 (10,0%)
4	2 (4,3%)	2 (4,3%)	3 (3,8%)
Суммарно	47 (100,0%)	47 (100,0%)	80 (100,0%)
P(Fisher)	0,679		

Не курили 74,5% пациенток из группы РЯ-1, 72,3% – из группы РЯ-2 и 83,8% женщин из контрольной группы (Таблица 5.4). Идентифицированные различия в статусе привычки к курению не носили статистически значимый характер.

Таблица 5.4 – Данные по статусу курения пациенток с РЯ и в контрольной группе

Курит	РЯ-1	РЯ-2	Контроль
1-нет	35 (74,5%)	34 (72,3%)	67 (83,8%)
2-да	12 (25,5%)	13 (27,7%)	13 (16,3%)
Суммарно	47 (100,0%)	47 (100,0%)	80 (100,0%)
P(χ^2)	0,250		

Большинство участниц групп РЯ-1, РЯ-2 и контрольной группы имели диплом о высшем образовании. При этом среднее образование отсутствовало полностью в группе РЯ-2, тогда как в группе РЯ-1 его имели 8,5% женщин, а в контрольной группе — 5%. Среднеспециальное образование также распределялось неравномерно: 29,8% участниц группы РЯ-1, 40,4% в группе РЯ-2 и 26,3% в

контрольной группе (Таблица 5.5). При этом все различия в профиле образования не носили значимого характера.

Таблица 5.5 – Данные по уровню образования пациентов пациенток с РЯ и в контрольной группе

Семейный статус	РЯ-1	РЯ-2	Контроль
1- высшее	26 (55,3%)	25 (53,2%)	48 (60,0%)
2-неоконченное высшее	3 (6,4%)	3 (6,4%)	7 (8,8%)
3-среднеспециальное	14 (29,8%)	19 (40,4%)	21 (26,3%)
4-среднее	4 (8,5%)	0 (0,0%)	4 (5,0%)
Суммарно	47 (100,0%)	47 (100,0%)	80 (100,0%)
P(Fisher)	0,392		

Информация о сопутствующих и коморбидных заболеваниях у пациенток с РЯ и женщин из контрольной группы представлена в таблице ниже (Таблица 5.6). Различия между группами ни по одному из них не имели статистической значимости.

Т.о., группы пациенток с РЯ и контрольная группа были сопоставимы по основным клинико-anamnestическим характеристикам. Имеющиеся различия не имели клинического значения. Поскольку имела место разница в возрасте между пациентками с РЯ в анамнезе и участницами контрольной группы, а также возраст каждой женщины значимо менялся в течение периода наблюдения, при расчетах динамической оценки эффективности реабилитации и КЖ применялась поправка на возраст.

Таблица 5.6 – Данные по наличию сопутствующих заболеваний пациенток с РЯ и в контрольной группе

Заболевание / состояние	РЯ-1	РЯ-2	РЯ-1 + РЯ-2	Контроль	P
Миома матки	11/47 (23,4%)	10/47 (21,3%)	21/94 (22,3%)	-	0,804
Дисфункциональные маточные кровотечения	1/47 (2,1%)	2/47 (4,3%)	3/94 (3,2%)	0/80 (0,0%)	0,155
Ранняя менопауза	2/47 (4,3%)	3/47 (6,4%)	5/94 (5,3%)	3/80 (3,8%)	0,896
Хронические ВЗОМТ	5/47 (10,6%)	4/47 (8,5%)	9/94 (9,6%)	9/80 (11,3%)	0,949
Лейкоплакия и крауроз	2/47 (4,3%)	3/47 (6,4%)	5/94 (5,3%)	3/80 (3,8%)	0,896

5.2 Оценка качества жизни до хирургического вмешательства

У пациенток с РЯ на временном интервале постановки диагноза до хирургического вмешательства КЖ было в существенной степени снижено. Суммарная балльная оценка КЖ по шкале FАСТ-О составила $93,7 \pm 5,0$ в группе РЯ-1 и $92,4 \pm 8,8$ в группе РЯ-2, в то время как в контрольной группе КЖ было в полтора раза выше – $137,5 \pm 4,8$ баллов.

Уровень дистресса по шкале IPOS у пациенток из группы РЯ-1 был $6,1 \pm 0,6$, из группы РЯ-2 – $6,1 \pm 0,9$ баллов, что соответствует уровню сильного и сверхсильного эмоционального напряжения. Уровень дистресса у женщин из контрольной группы при этом составлял $1,6 \pm 0,9$ баллов, т. е. находится в пределах нормы.

Оценка по опроснику FSFI выявила наличие сексуальной дисфункции у женщин с РЯ до хирургического вмешательства: оценка составила $23,12 \pm 3,38$ и $23,07 \pm 3,06$ балл в группах РЯ-1 и РЯ-2, соответственно, в то время как суммарный балл по FSFI у женщин контрольной группы был $27,89 \pm 2,05$ баллов.

Использование шкалы HADS позволило выявить различия в уровне тревожности между группами. В группе РЯ-1 средний показатель составил $10,6 \pm 1,3$ баллов, что классифицируется как субклинически выраженная тревога. В группе РЯ-2 значение достигло $11,0 \pm 1,0$ баллов, оказавшись на границе между субклиническим и клиническим уровнем тревожности. Уровень депрессии по HADS составил – $10,6 \pm 1,4$ и $10,3 \pm 1,6$ баллов в группах РЯ-1 и РЯ-2, соответственно (субклинически выраженная депрессия). У женщин контрольной группы эти показатели составили $5,3 \pm 3,0$ и $5,1 \pm 3,0$, соответственно, что является нормальными значениями.

Суммарная оценка по ММИ у пациенток из группы РЯ-1 до хирургического вмешательства составила $13,9 \pm 5,3$, из группы РЯ-2 – $13,1 \pm 6,0$, что соответствует легкому течению климактерического синдрома. При этом в контрольной группе суммарный балл по ММИ составлял $11,5 \pm 4,0$ баллов, т. е. не превышал нормальных значений, хотя и находился близко к верхней границе нормы.

По шкале САН самочувствие и активность у пациенток из групп РЯ-1 и РЯ-2 расценивались как неблагоприятные, составив менее 4-х баллов по каждому из доменов (Таблица 5.7). Свое настроение женщины из группы РЯ-1 расценивали как неблагоприятное ($3,89 \pm 1,00$ баллов), в то время как пациентки из группы РЯ-2 – несколько выше ($4,24 \pm 1,12$ баллов). Количество баллов по всем доменам шкалы САН у женщин из группы контроля превышало 5.

Таблица 5.7 – Оценка пациенток с РЯ до хирургического вмешательства и женщин из контрольной группы по шкале САН

Группа	Параметр	Самочувствие	Активность	Настроение
РЯ-1	N	47	47	47
	M	3,90	3,74	3,89
	SD	1,44	1,18	1,00
	95 % ДИ	(3,47; 4,32)	(3,40; 4,09)	(3,59; 4,18)
	Min	1,9	1,9	2,5
	Max	7,0	6,0	6,0
	Me	3,9	3,7	3,6
	Q1	2,4	2,6	3,1
	Q3	5,1	4,4	4,5
РЯ-2	N	47	47	47
	M	3,71	3,80	4,24
	SD	1,14	1,33	1,12
	95 % ДИ	(3,37; 4,04)	(3,41; 4,19)	(3,91; 4,57)
	Min	1,9	1,4	2,4
	Max	5,9	6,2	6,0
	Me	3,7	3,9	4,4
	Q1	2,8	2,5	3,3
	Q3	4,6	4,9	5,2
Контроль	N	80	80	80
	M	5,32	5,30	5,48
	SD	1,09	0,86	0,94
	95 % ДИ	(5,07; 5,56)	(5,11; 5,49)	(5,27; 5,69)
	Min	2,4	3,9	4,0
	Max	6,9	7,0	7,0
	Me	5,4	5,3	5,4
	Q1	4,4	4,7	4,6
	Q3	6,3	5,9	6,3

Таким образом, на временном интервале от установления диагноза РЯ до хирургического вмешательства установлено выраженное снижение КЖ, включая высокий уровень дистресса, наличие сексуальной дисфункции, субклинически

выраженных тревоги и депрессии. Самочувствие, активность и настроение большинством женщин с РЯ расценивались как неблагоприятные.

5.3 Динамическая оценка эффективности реабилитации инструментальными и лабораторными методами

5.3.1 Антропометрические показатели

5.3.1.1 Масса тела

В группе РЯ-1 масса тела до хирургического вмешательства составляла $73,6 \pm 12,7$ кг, в группе РЯ-2 – $72,0 \pm 9,1$ кг. Как в РЯ-1, так и в РЯ-2 она снизилась в течение 1 недели после хирургического вмешательства, достигнув значений $74,2 \pm 12,4$ и $72,0 \pm 9,6$ кг, соответственно. Однако эти изменения были статистически недостоверны по сравнению с первоначальным визитом.

Далее масса тела в группе РЯ-1 оставалась практически на том же уровне и на 1-м месяце наблюдения, далее начинала неуклонно уменьшаться, составив к концу наблюдения $62,8 \pm 8,4$ кг. У женщин с РЯ из группы «пассивной» реабилитации хотя в течение исследования и имели место значимые изменения массы тела относительно первоначального уровня, она, напротив, увеличивалась относительно первоначального значения, составив через 3 года $74,1 \pm 7,2$ кг ($p=0,0012$ относительно исходного визита). В контрольной группе также колебания массы тела были не столь выражены: если на 1-м визите она составляла $70,8 \pm 12,9$ кг, то к концу наблюдения масса тела увеличилась до $73,2 \pm 12,5$ кг ($p<0,0001$ относительно визита 1).

5.3.1.2 Индекс массы тела и степень ожирения

Описательная статистика оценки ИМТ в течение всего срока наблюдения представлена в таблице (Таблица 5.8). У пациенток из групп РЯ-1 и РЯ-2 ИМТ на

1-й неделе после хирургического вмешательства значимо не отличался по сравнению с первоначальными значениями, которые составляли $27,66 \pm 4,15$ кг/м² и $26,90 \pm 2,62$ кг/м², соответственно.

Таблица 5.8 – ИМТ у пациенток с РЯ в анамнезе и у женщин контрольной группы (кг/м²)

Группа	Параметр	До операции	1 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
РЯ-1	N	47	47	47	47	47	47	23	14
	M	27,66	27,89	27,85	27,32	26,38	25,34	23,72	22,28
	SD	4,15	4,02	4,19	3,62	3,61	2,84	1,91	6,73
	95 % ДИ	(26,44; 28,88)	(26,71; 29,08)	(26,62; 29,08)	(26,26; 28,38)	(25,32; 27,44)	(24,51; 26,17)	(22,89; 24,54)	(18,39; 26,16)
	Min	19,1	18,0	20,9	21,7	19,1	19,1	21,2	0,0
	Max	36,7	36,0	37,1	34,9	34,2	30,9	28,7	29,4
	Me	27,2	27,1	27,6	26,3	25,4	24,7	22,9	23,0
	Q1	24,2	25,2	24,2	24,2	23,4	23,1	22,5	22,8
	Q3	31,4	30,8	31,1	29,7	29,0	27,1	25,3	24,9
	P(paired t)	-	0,278	0,174	0,0455	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0362
РЯ-2	N	47	47	47	47	47	47	21	12
	M	26,90	26,88	27,17	27,46	27,24	27,82	28,16	27,81
	SD	2,62	2,82	2,82	2,80	2,94	3,18	3,09	3,06
	95 % ДИ	(26,13; 27,67)	(26,05; 27,71)	(26,34; 28,00)	(26,64; 28,28)	(26,37; 28,10)	(26,89; 28,76)	(26,75; 29,56)	(25,87; 29,76)
	Min	23,0	22,6	23,0	23,0	22,3	22,0	23,4	24,4
	Max	34,1	34,1	34,4	34,9	35,0	35,6	32,5	33,3
	Me	26,2	26,2	26,7	27,0	27,1	27,9	28,0	26,6
	Q1	24,8	24,7	24,8	25,4	24,9	25,1	25,6	25,3
	Q3	28,7	28,9	29,1	29,3	29,8	29,8	31,1	30,3
	P(paired t)	-	0,808	0,0131	<0,0001	0,0220	0,0001	0,0004	0,0015
Контроль	N	80	80	80	80	80	80	47	24
	M	26,35	26,28	26,11	26,00	26,24	26,51	26,64	27,22
	SD	5,13	5,14	5,12	5,12	5,13	5,14	5,37	5,92
	95 % ДИ	(25,20; 27,49)	(25,13; 27,42)	(24,97; 27,25)	(24,86; 27,14)	(25,10; 27,38)	(25,36; 27,65)	(25,06; 28,21)	(24,72; 29,72)
	Min	17,5	17,5	17,5	16,9	17,8	17,8	18,7	19,0
	Max	40,3	39,9	39,9	40,3	40,3	40,8	41,7	44,3
	Me	25,2	25,2	25,1	24,9	25,2	25,5	25,7	26,8
	Q1	22,7	22,7	22,5	22,1	22,5	22,9	22,5	23,0
	Q3	29,8	29,5	29,7	29,7	30,1	29,9	30,1	30,2
	P(paired t)	-	0,085	<0,0001	<0,0001	0,130	0,0004	<0,0001	<0,0001

Далее в группе РЯ-1 ИМТ начал значимо снижаться, достигнув к концу наблюдения значения $22,28 \pm 6,73$ кг/м². В группе РЯ-2 ИМТ, напротив, значимо увеличивался по сравнению с первоначальным значением, достигнув к концу наблюдения $27,81 \pm 3,06$ кг/м². В контрольной группе за 3 года наблюдения ИМТ также значимо увеличился с $26,35 \pm 5,13$ до $27,22 \pm 5,92$ кг/м².

5.3.1.3 Объем талии и бедер

У пациенток группы РЯ-1 ОТ снижался в течение всего исследования относительно исходных значений, тогда как в группе с «пассивной» реабилитацией наблюдался рост. Динамика ОБ также различалась: в группе РЯ-1 он незначительно снизился за первую неделю (с $118,1 \pm 9,6$ до $117,9 \pm 9,4$ см), затем временно увеличился на 1-м месяце ($118,6 \pm 9,4$ см), после чего последовало устойчивое снижение до $99,3 \pm 9,7$ см к 24 месяцам и небольшой рост к концу наблюдения ($99,9 \pm 12,1$ см).

В группе РЯ-2 ОБ снизился на первой неделе (с $118,9 \pm 8,9$ до $118,6 \pm 8,9$ см, статистически значимо), после чего демонстрировал стабильный рост до 24 месяцев. К 35 месяцам наблюдалось незначительное снижение до $124,9 \pm 7,8$ см.

Рассчитанное отношение ОТ к ОБ (Таблица 5.9) подтверждает это: если в начале исследования данный индекс превышал 0,89 в группах РЯ-1 и РЯ-2, означая принадлежность пациенток к группе риска, то к концу наблюдения в группе РЯ-1 он снизился до $0,79 \pm 0,10$, став ниже, нежели в контрольной группе, в то время как женщины из РЯ-2 с ОТ / ОБ $0,96 \pm 0,07$ продолжали находиться в группе риска.

Таблица 5.9 – Отношение объема талии к объему бедер у пациенток с РЯ в анамнезе и женщин контрольной группы

Группа	Параметр	До операции	1 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
РЯ-1	N	47	47	47	47	47	47	23	13
	M	0,89	0,88	0,87	0,87	0,83	0,80	0,79	0,79
	SD	0,05	0,05	0,05	0,06	0,07	0,10	0,10	0,10

Продолжение Таблицы 5.9

	95 % ДИ	(0,87; 0,90)	(0,87; 0,90)	(0,85; 0,89)	(0,85; 0,89)	(0,81; 0,85)	(0,77; 0,82)	(0,75; 0,84)	(0,73; 0,85)
	Min	0,79	0,77	0,77	0,73	0,70	0,57	0,59	0,65
	Max	1,00	0,99	0,98	0,99	1,03	1,07	1,07	0,97
	Me	0,88	0,87	0,87	0,86	0,82	0,80	0,79	0,75
	Q1	0,85	0,85	0,83	0,83	0,78	0,72	0,73	0,72
	Q3	0,92	0,92	0,91	0,91	0,86	0,88	0,87	0,86
	P(paired t)	-	0,0002	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0037
РЯ-2	N	47	47	47	47	47	47	21	12
	M	0,92	0,93	0,93	0,94	0,93	0,95	0,95	0,96
	SD	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,07	0,07
	95 % ДИ	(0,91; 0,94)	(0,91; 0,94)	(0,91; 0,94)	(0,92; 0,95)	(0,92; 0,95)	(0,93; 0,97)	(0,92; 0,98)	(0,91; 1,00)
	Min	0,77	0,77	0,78	0,79	0,78	0,80	0,84	0,85
	Max	1,08	1,09	1,08	1,09	1,10	1,09	1,10	1,10
	Me	0,94	0,93	0,94	0,94	0,94	0,95	0,93	0,94
	Q1	0,89	0,90	0,90	0,91	0,90	0,92	0,90	0,92
	Q3	0,95	0,95	0,95	0,96	0,97	0,98	0,98	1,00
	P(paired t)	-	0,222	0,0007	<0,0001	0,0002	<0,0001	0,151	0,227
Кон-троль	N	80	80	80	80	80	80	47	24
	M	0,81	0,81	0,83	0,82	0,82	0,81	0,81	0,83
	SD	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,06	0,07
	95 % ДИ	(0,80; 0,83)	(0,80; 0,83)	(0,81; 0,84)	(0,80; 0,83)	(0,80; 0,83)	(0,79; 0,82)	(0,79; 0,83)	(0,80; 0,85)
	Min	0,65	0,66	0,66	0,68	0,65	0,63	0,68	0,70
	Max	1,06	1,08	1,09	1,09	1,09	1,07	0,98	0,97
	Me	0,81	0,82	0,83	0,82	0,82	0,81	0,82	0,83
	Q1	0,77	0,77	0,79	0,78	0,78	0,76	0,75	0,78
	Q3	0,84	0,85	0,86	0,85	0,85	0,84	0,85	0,87
	P(paired t)	-	0,254	<0,0001	0,0086	0,0007	0,0159	0,108	0,0002

5.3.2 pH среды влагалища

У пациенток с РЯ до хирургического вмешательства pH среды влагалища составлял в группе РЯ-1 $4,60 \pm 0,47$, а у женщин из группы РЯ-2 – $4,61 \pm 1,01$. К 12-му месяцу наблюдения в группе РЯ-1 данный показатель снизился до $3,57 \pm 0,34$, а к завершению исследования вырос до $4,06 \pm 0,17$. Однако даже после этого повышения его значения оставались статистически значимо ниже тех, что были зарегистрированы до хирургического вмешательства. В группе РЯ-2 pH среды

влагалища на разных сроках наблюдения варьировал от $3,76 \pm 0,57$ до $5,11 \pm 0,78$, и в конце наблюдения составил $4,82 \pm 0,40$, значимо не отличаясь при этом от рН среды влагалища до хирургического вмешательства.

Количество пациенток с нормальным (3,8–4,5) рН среды влагалища в группе РЯ-1 было 25,5% до хирургического лечения, 100% – на 1 и 2 годах после лечения. Стоит обратить внимание на то, что доля женщин с комплексной «активной» реабилитацией, у которых данный показатель опускался ниже нормы, значительно увеличивалась: с 36,2% на 6-м месяце до 70,2% на 12-м месяце наблюдения. В дальнейшем тактика ведения была скорректирована, после чего на сроках 24 и 36 месяцев наблюдения ни у одной пациентки из группы РЯ-1 не отмечалось отклонений рН среды влагалища от нормы.

В группе РЯ-2 нормальные значения рН среды влагалища имели 44,7% до хирургического лечения и 25,0% пациенток на 3-м году наблюдения. При этом на 12-м месяце наблюдения в этой группе также было отмечено значительное количество женщин с рН среды влагалища ниже нормы (53,2%), при том, как непосредственно до данного срока (на 6-м месяце), так и после (на 24-м и 36-м месяцах наблюдения) таковых не было. В группе контроля при этом количество женщин с нормальным рН среды влагалища варьировало от 76,3 до 87,5% в течение всего срока наблюдения.

5.3.3 Углеводный профиль

5.3.3.1 Глюкоза

У женщин с РЯ уровень глюкозы в сыворотке крови до хирургического вмешательства несколько превышал норму, составляя $5,62 \pm 0,73$ и $5,74 \pm 0,61$ ммоль/л для групп РЯ-1 и РЯ-2, соответственно. В течение 1 недели после хирургического вмешательства концентрация глюкозы в сыворотке крови в еще большей степени повысилась, достигнув $5,69 \pm 0,61$ ммоль/л в группе РЯ-1 и $5,94 \pm 0,54$ ммоль/л в группе РЯ-2. В группе РЯ-1 различия не достигли

статистической значимости по сравнению с первым визитом ($p=0,356$), в то время как в группе РЯ-2 они оказались статистически достоверными ($p=0,0005$).

У пациенток, проходивших комплексную «активную» реабилитацию после радикального хирургического лечения ранних стадий РЯ, наблюдалось последовательное снижение сывороточной концентрации глюкозы. К концу первого месяца значения нормализовались и оставались в пределах нормы на протяжении всего исследования, составив к 3-му году $4,66 \pm 0,52$ ммоль/л. В группе РЯ-2 уровень глюкозы в крови в течение всего срока наблюдения оставался увеличенным, составив на последнем визите $6,04 \pm 0,66$ ммоль/л.

Результаты построения смешанной модели демонстрируют значимое снижение уровня глюкозы в сыворотке крови в течение всего срока наблюдения у пациенток, получавших комплексную «активную» реабилитацию (группа РЯ-1), в то время как у получающих «пассивную» реабилитацию – динамика изменения уровня глюкозы в крови в течение исследования не носит статистически значимый характер (Таблица 5.10).

Таблица 5.10 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения уровня глюкозы в крови у пациенток с РЯ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,806	<0,001	0,740	0,872
Возраст, на 1 год	0,007	0,142	-0,002	0,016
Время, на 1 мес.	0,006	<0,001	0,003	0,008
Группа (Контроль=реф)				
РЯ-1	-0,197	0,004	-0,329	-0,065
РЯ-2	0,081	0,235	-0,053	0,216
Взаимодействие Группа*Время				
РЯ-1	-0,033	<0,001	-0,037	-0,028
РЯ-2	-0,000	0,985	-0,005	0,005

Изначально нормальный уровень глюкозы был зафиксирован только у 38,3% женщин из группы РЯ-1 и 40,4% из группы РЯ-2. Однако к концу исследования картина радикально изменилась: в группе РЯ-1 все участницы показали нормативные значения сывороточного содержания глюкозы, тогда как в группе РЯ-2 (получающих «пассивную» реабилитацию) таких пациенток оказалось лишь 8,3%.

Результаты анализа смешанной модели логистической регрессии подтвердили, что у женщин, проходивших комплексную «активную» реабилитацию, вероятность достижения нормального уровня глюкозы была почти на 50% выше, чем у тех, кто получал «пассивную» реабилитацию (Таблица 5.11).

Таблица 5.11 – Результаты смешанной модели логистической регрессии для анализа доли пациенток с РЯ, достигших нормы по показателю уровня глюкозы в крови

Фактор	OR	p	95% ДИ для OR	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,003	<0,001	0,001	0,011
Возраст, на 1 год	0,940	0,206	0,856	1,034
Время, на 1 мес.	0,974	0,139	0,941	1,009
Группа (Контроль=реф)				
РЯ-1	4,166	0,046	1,028	16,876
РЯ-2	0,848	0,811	0,221	3,260
Взаимодействие Группа*Время				
РЯ-1	1,196	<0,001	1,115	1,282
РЯ-2	0,876	0,005	0,798	0,961

5.3.3.2 Инсулин

До операции уровень инсулина в крови у женщин с РЯ был почти в два раза выше, чем в контрольной группе, но при этом не выходил за рамки нормы. На старте исследования показатели составили $21,41 \pm 1,68$ мкМЕ/мл в группе РЯ-1 и $21,53 \pm 1,40$ мкМЕ/мл в группе РЯ-2. В группе РЯ-1 изменения уровня инсулина оставались стабильными и не имели статистической значимости по сравнению с первым визитом на протяжении первых трех месяцев наблюдения. Далее у женщин, получающих комплексную «активную» реабилитацию, этот показатель неуклонно уменьшался, достигнув на 3-м году наблюдения $15,49 \pm 2,18$ мкМЕ/мл. Несмотря на то, что у женщин получающих «пассивную» реабилитацию уровень инсулина значимо начал снижаться уже с 3-го месяца наблюдения, на последующих сроках наблюдения уменьшение концентрации инсулина в крови носило менее выраженный характер, чем в группе РЯ-1: его содержание в плазме крови на 3-м году наблюдения составило $18,61 \pm 0,99$ мкМЕ/мл

Содержание инсулина в крови у представительниц обеих групп сравнения хотя и находилось в пределах нормы, но превышало таковое в контрольной группе.

По-видимому, это отражает формирование инсулинорезистентности у пациенток с РЯ, значительная часть которых имеет повышенный вес и увеличение ИМТ.

Анализ данных смешанной модели выявил четкую тенденцию к снижению уровня инсулина в сыворотке крови на протяжении всего периода наблюдения как в группе пациенток с РЯ, получавших комплексную «активную» реабилитацию, так и среди тех, кто проходил «пассивную» реабилитацию. Однако интенсивность этого процесса существенно различалась между группами. В частности, у женщин из группы РЯ-1, задействованных в программе комплексной «активной» реабилитации, динамика снижения инсулина оказалась более чем в два раза выше по сравнению с теми, кто получал «пассивную» реабилитацию (группа РЯ-2). Это подчеркивает значительное влияние выбранного метода реабилитации на метаболические процессы в организме (Таблица 5.12).

Таблица 5.12 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения уровня инсулина в крови у пациенток с РЯ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,469	<0,001	0,356	0,582
Возраст, на 1 год	0,032	0,261	-0,024	0,087
Время, на 1 мес.	-0,003	0,754	-0,023	0,016
Группа (Контроль=реф)				
РЯ-1	5,791	<0,001	4,331	7,250
РЯ-2	5,908	<0,001	4,442	7,374
Взаимодействие Группа*Время				
РЯ-1	-0,219	<0,001	-0,252	-0,186
РЯ-2	-0,095	<0,001	-0,129	-0,061

В течение всего периода наблюдения только у одной пациентки из группы РЯ-1 уровень инсулина превысил норму через 1 месяц и 24 месяца восстановительного периода после хирургического вмешательства по поводу РЯ, что составило 2,1% и 4,3%, соответственно (вследствие различий в общем количестве пациенток данной группы на указанных сроках наблюдения). Ни у одной женщины из группы РЯ-2 уровень инсулина не превышал норму в течение всего срока наблюдения. В контрольной группе у 1 (1,3%) женщины на 3-м визите он был ниже нормы, у 1 пациентки на 1-м и 2-м (1,3%), у 2-х пациенток на 3-м – 7 визитах (2,5–4,3%) он превышал норму.

5.3.3.3 НОМА-IR

Индекс инсулинорезистентности у пациенток с РЯ в течение всего срока наблюдения превышал норму, составляя до хирургического вмешательства $5,35 \pm 0,86$ и $5,49 \pm 0,67$ в группах РЯ-1 и РЯ-2, соответственно. В группе РЯ-1 в первые три месяца после операции колебания показателя НОМА-IR не достигали статистической значимости по сравнению с исходным уровнем. Однако с 6-го месяца началось устойчивое снижение, которое продолжалось до самого конца наблюдения. Продемонстрировав заметную динамику на более поздних этапах восстановления, к 36-му месяцу значение НОМА-IR уменьшилось до $3,22 \pm 0,65$.

У пациенток из группы РЯ-2 значимым образом повысившись до $5,68 \pm 0,59$ в течение 1-й недели после хирургического вмешательства, НОМА-IR на 1-м году восстановительного периода существенно не изменялся, и только через 24 и 36 месяцев было зафиксировано его значимое снижение по сравнению с первоначальным уровнем: на этих сроках индекс инсулинорезистентности у получающих «пассивную» реабилитацию составлял $4,99 \pm 0,42$ и $5,00 \pm 0,62$, соответственно, оставаясь, таким образом, выше, чем у получающих комплексную «активную» реабилитацию (Рисунок 5.1).

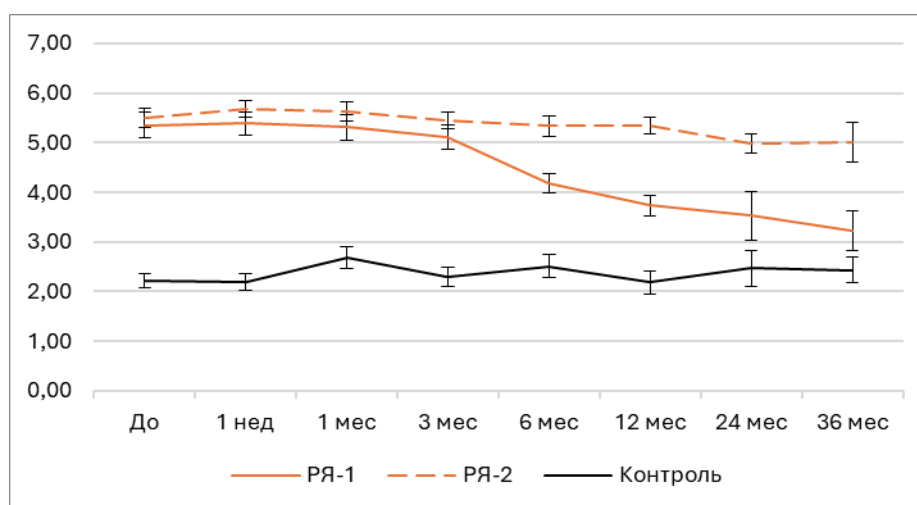


Рисунок 5.1 – Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) у пациенток с РЯ и у женщин из контрольной группы

Данные смешанной модели показали статистически значимое снижение индекса НОМА-IR у пациенток обеих групп с РЯ на протяжении всего наблюдения. Однако в группе с комплексной «активной» реабилитацией этот процесс происходил более чем в 3,2 раза быстрее по сравнению с теми, кто получал пассивную реабилитацию (Таблица 5.13).

Таблица 5.13 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения НОМА-IR у пациенток с РЯ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,558	<0,001	0,446	0,671
Возраст, на 1 год	0,010	0,220	-0,006	0,027
Время, на 1 мес.	0,002	0,426	-0,003	0,008
Группа (Контроль=реф)				
РЯ-1	1,143	<0,001	0,737	1,549
РЯ-2	1,465	<0,001	1,047	1,884
Взаимодействие Группа*Время				
РЯ-1	-0,075	<0,001	-0,085	-0,066
РЯ-2	-0,023	<0,001	-0,033	-0,014

В группе РЯ-1 пациентки с нормальным НОМА-IR отсутствовали в течение первых трех месяцев исследования, затем начиная с 6-го месяца доля женщин с нормальным НОМА-IR возрастала с 2,1% до 23,1% на 3-м году наблюдения. При этом НОМА-IR в группе РЯ-2 оставался выше нормы у всех пациенток в течение всего срока наблюдения. В течение всего срока наблюдения имелась статистически значимая вероятность достичь нормы по НОМА-IR у пациенток группы РЯ-1, в то время как она отсутствовала для пациенток из группы РЯ-2 (Таблица 5.14).

Таблица 5.14 – Результаты смешанной модели логистической регрессии для анализа доли пациенток с РЯ, достигших нормы по НОМА-IR

Фактор	OR	p	95% ДИ для OR	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,284	<0,001	0,165	0,490
Возраст, на 1 год	0,979	0,475	0,923	1,038
Время, на 1 мес.	0,997	0,801	0,972	1,022
Группа (Контроль=реф)				
РЯ-1	0,022	<0,001	0,003	0,161
РЯ-2	-	-	-	-
Взаимодействие Группа*Время				
РЯ-1	1,152	<0,001	1,082	1,227
РЯ-2	-	-	-	-

5.3.4 Маркеры воспаления

5.3.4.1 Лептин

Как в контрольной группе, так и в группах пациенток с РЯ, средний уровень лептина в сыворотке крови не превышал референсных значений (7–27 нг/мл). В группе РЯ-1 его уровень до хирургического вмешательства составлял $25,96 \pm 5,00$ нг/мл, далее он неуклонно снижался на всех сроках наблюдения, хотя статистически значимо по сравнению с концентрацией на первом визите он начинал меняться только с 3 месяцев наблюдения, когда концентрация снижалась до $22,41 \pm 4,50$ нг/мл и далее к концу наблюдения – до $15,15 \pm 2,92$, что даже меньше, чем у женщин контрольной группы на этом же сроке наблюдения.

Содержание лептина в плазме крови у пациенток из группы РЯ-2 в течение всего срока наблюдения варьировало в пределах $23,65 \pm 2,61$ – $26,85 \pm 4,60$ в течение всего исследования, оставаясь выше, чем в контрольной группе (Рисунок 5.2).

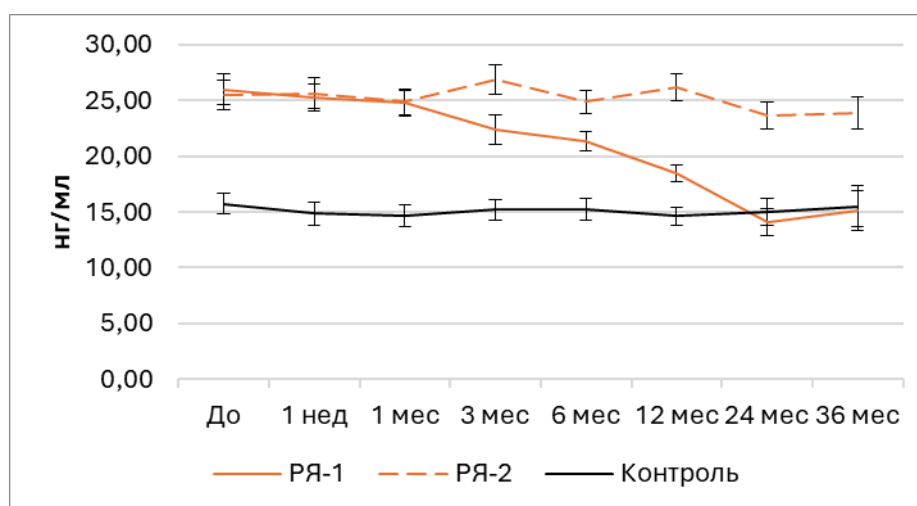


Рисунок 5.2 – Уровень лептина в крови у пациенток с РЯ и у женщин контрольной группы

Смешанная модель подтвердила, что у женщин, участвовавших в программе комплексной «активной» реабилитации, уровень лептина в крови снижался значимо и последовательно на протяжении всего исследования. В то же время в

группе с «пассивной» реабилитацией динамика изменений сывороточных концентраций лептина была минимальной и статистически неотличимой от таковой в контрольной группе. (Таблица 5.15).

Таблица 5.15 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения уровня лептина в крови у пациенток с РЯ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,414	<0,001	0,349	0,480
Возраст, на 1 год	-0,041	0,168	-0,100	0,018
Время, на 1 мес.	-0,001	0,960	-0,033	0,032
Группа (Контроль=реф)				
РЯ-1	4,930	<0,001	3,803	6,057
РЯ-2	6,370	<0,001	5,269	7,472
Взаимодействие Группа*Время				
РЯ-1	-0,383	<0,001	-0,438	-0,328
РЯ-2	-0,055	0,057	-0,111	0,002

На начальном этапе наблюдения среди женщин из группы РЯ-2 нормальный уровень лептина в крови был выявлен у 59,6% участниц. В течение первого года показатель прошел через значительные колебания: снижение до 44,7% на третьем месяце и рост до 78,7% на шестом. На более поздних сроках доля пациенток с нормальным уровнем лептина продолжила увеличиваться, достигнув 85,7% на 24-м месяце и 91,7% на 36-м месяце.

Т.о., хотя положительная динамика в отношении доли пациенток с содержанием лептина в пределах нормы отмечалась в обеих группах сравнения, у получающих «комплексную» активную реабилитацию она имела место гораздо раньше и была выражена в большей степени, нежели у получающих «пассивную» реабилитацию: уже к 6-му месяцу наблюдений доля пациенток из группы РЯ-1 с нормальной концентрацией лептина достигла 100%, в то время как среди пациенток из группы РЯ-2 максимальная доля в 91,7% отмечалась только на 36-м месяце исследования.

Результаты построения смешанной модели логистической регрессии демонстрируют, что у пациенток с комплексной «активной» реабилитацией есть статистически значимая вероятность достичь нормы по содержанию лептина в крови в течение исследования, в то время как среди пациенток, получавших

«пассивную» реабилитацию, данная тенденция к нормализации не является статистически значимой (Таблица 5.16).

Таблица 5.16 – Результаты смешанной модели логистической регрессии для анализа доли пациенток с РЯ, достигших нормы по показателю уровня лептина в крови

Фактор	OR	p	95% ДИ для OR	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,861	<0,001	0,801	0,923
Возраст, на 1 год	1,005	0,807	0,965	1,046
Время, на 1 мес.	1,044	0,375	0,949	1,149
Группа (Контроль=реф)				
РЯ-1	0,222	0,023	0,060	0,816
РЯ-2	0,230	0,020	0,067	0,793
Взаимодействие Группа*Время				
РЯ-1	1,684	<0,001	1,379	2,056
РЯ-2	0,997	0,953	0,903	1,101

5.3.4.2 Фактор некроза опухоли альфа

У пациенток с РЯ уровень ФНО- α в сыворотке крови на протяжении всего исследования оставался значительно выше референсных значений, что может сигнализировать о повышенной воспалительной активности. В отличие от них, женщины из контрольной группы демонстрировали стабильные показатели ФНО- α , которые варьировались от $6,62 \pm 2,46$ до $7,06 \pm 2,79$ пг/мл и не выходили за границы нормы на всех этапах наблюдения.

В группе с комплексной «активной» реабилитацией (РЯ-1) начальный уровень ФНО- α составлял $24,53 \pm 5,04$ пг/мл, что значительно превышало норму. Далее наблюдалось его постепенное снижение: к первому месяцу он уменьшился до $23,28 \pm 5,10$ пг/мл, а к концу третьего года наблюдения достиг значения $11,76 \pm 4,12$ пг/мл. Однако даже к этому времени показатели остались выше референсных значений, что может указывать на незавершенность восстановительных процессов или наличие хронизации воспаления (Рисунок 5.3).

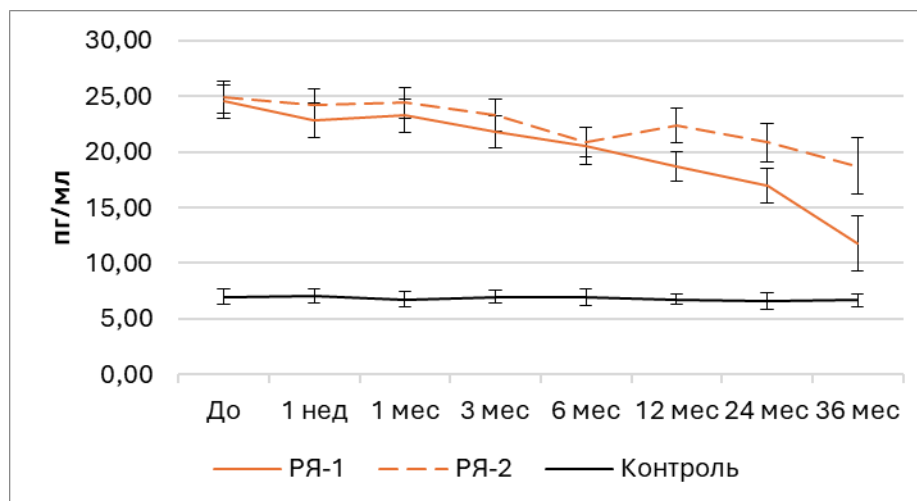


Рисунок 5.3 – Сывороточная концентрация ФНО-α у пациенток с РЯ и у женщин из контрольной группы

У получающих «пассивную» реабилитацию динамика снижения уровня ФНО-α была менее выраженной: если на первом визите уровень ФНО-α составлял $24,95 \pm 4,95$ пг/мл, статистически значимое снижение уровня ФНО-α начало фиксироваться только через полгода после операции. К завершению исследования средний показатель в крови достиг значения $18,72 \pm 4,01$ пг/мл.

Результаты построения смешанной модели подтвердили наличие выраженной динамики снижения ФНО-α в обеих группах пациенток с РЯ (Таблица 5.17). При этом в группе, задействованной в программе комплексной «активной» реабилитации, темпы снижения оказались почти в два раза выше, чем у пациенток с «пассивной» реабилитацией.

Таблица 5.17 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения уровня ФНО-α в крови у пациенток с РЯ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,378	<0,001	0,306	0,451
Возраст, на 1 год	0,022	0,502	-0,042	0,085
Время, на 1 мес.	-0,008	0,626	-0,039	0,024
Группа (Контроль=реф)				
РЯ-1	9,771	<0,001	8,173	11,370
РЯ-2	10,435	<0,001	8,820	12,050
Взаимодействие Группа*Время				
РЯ-1	-0,303	<0,001	-0,356	-0,250
РЯ-2	-0,160	<0,001	-0,214	-0,106

Доля женщин с сывороточным уровнем ФНО- α в пределах нормы среди получающих комплексную «активную» реабилитацию варьировала от 2,1% на 1-й неделе и 3-м месяце исследования до 7,7% к концу наблюдения. Тем не менее, в абсолютных значениях это составляло 1–2 пациентки из 47 в начале и 13 – в конце исследования, что не позволяет с уверенностью говорить о тенденции к увеличению доли таких пациенток. Вместе с этим, среди получающих «пассивную» реабилитацию в течение всего срока наблюдения не было ни одной с показателями содержания ФНО- α в пределах нормы.

5.3.4.3 Интерлейкин-6

До хирургического вмешательства уровень ИЛ-6 в крови у пациенток из группы РЯ-1 составлял $26,24 \pm 6,77$ пг/мл, группы РЯ-2 – $25,84 \pm 6,61$ пг/мл, в значительной мере превышая нормальные значения и показатели контрольной группы.

Далее у получающих комплексную «активную» реабилитацию уровень ИЛ-6 в крови значимо снижался с 1-го месяца после хирургического вмешательства, составив к концу наблюдения $12,90 \pm 5,31$ пг/мл. К концу наблюдения в группе РЯ-2 его концентрация в крови составила $23,92 \pm 5,31$ пг/мл, при этом различия с концентрацией до хирургического вмешательства на подавляющем большинстве сроков наблюдения были статистически недостоверными (Рисунок 5.4).

В контрольной группе доля женщин с нормальным уровнем ИЛ-6 в течение всего исследования составляла от 28,8% до 100,0% на разных сроках наблюдения. Количество пациенток с не превышающей норму концентрацией ИЛ-6 в сыворотке крови в группах РЯ-1 и РЯ-2 в течение всего периода наблюдения было сопоставимым – не более чем 1-2 пациентки на большинстве сроков наблюдения: в РЯ-1 у 1 женщины до хирургического вмешательства, на 1-й неделе, 3-м, 6-м, 12-м и 36-м месяцах наблюдения, при этом на 1-м месяце нормальный уровень ИЛ-6 имел место у 2-х, а на 24-м – ни у одной пациентки; в группе РЯ-2 нормальный уровень ИЛ-6 был у одной женщины на протяжении первого года наблюдения.

Когда она покинула исследование, среди оставшихся участниц уже не было ни одной с нормальными показателями этого провоспалительного маркера — на всех последующих этапах его уровень оставался повышенным у всех пациенток.

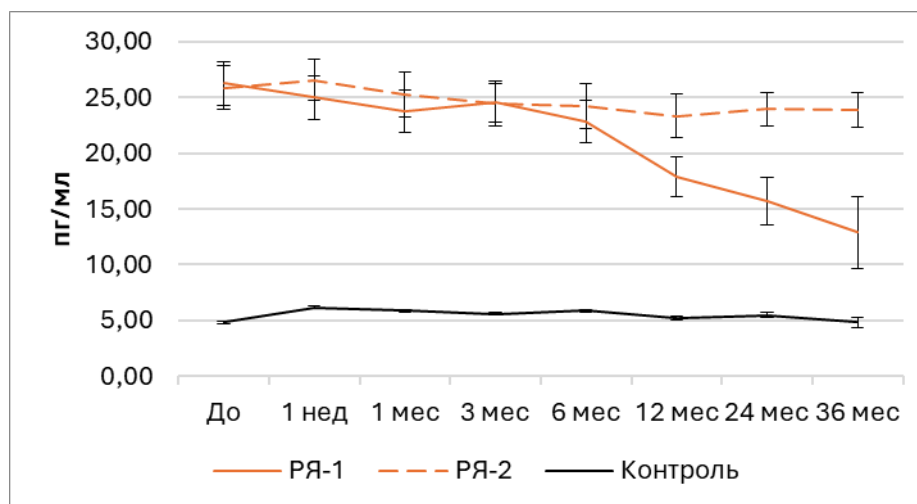


Рисунок 5.4 – Уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) в крови у пациенток с РЯ и у женщин контрольной группы

Результаты построения смешанной модели демонстрируют значимую динамику снижения ИЛ-6 в течение всего срока наблюдения в группе пациенток, получающих комплексную «активную» реабилитацию, однако в группе получающих «пассивную» реабилитацию динамика была минимальной и не носила статистически значимый характер (Таблица 5.18).

Таблица 5.18 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения уровня ИЛ-6 в крови у пациенток с РЯ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,282	<0,001	0,223	0,343
Возраст, на 1 год	-0,015	0,635	-0,077	0,047
Время, на 1 мес.	-0,018	0,381	-0,058	0,022
Группа (Контроль=реф)				
РЯ-1	13,139	<0,001	11,532	14,745
РЯ-2	13,520	<0,001	11,947	15,094
Взаимодействие Группа*Время				
РЯ-1	-0,376	<0,001	-0,444	-0,308
РЯ-2	-0,034	0,210	-0,088	0,019

5.3.5 Липидный профиль

5.3.5.1 Общий холестерин

У женщин с РЯ до хирургического вмешательства уровень холестерина в плазме крови составлял $6,30 \pm 0,87$ ммоль/л в группе РЯ-1 и $6,27 \pm 0,92$ ммоль/л в группе РЯ-2. К третьему месяцу реабилитации у женщин, которые получали комплексную «активную» программу реабилитации, уровень холестерина снизился ниже 6 ммоль/л, остановившись на уровне $5,74 \pm 0,82$ ммоль/л. Именно с этого момента изменения стали статистически значимыми в сравнении с исходным уровнем.

У женщин из группы РЯ-2 уровень холестерина стал формально меньше 6 ммоль/л через 6 месяцев наблюдения, составив $5,98 \pm 0,95$ ммоль/л., однако на 12 и 24 месяцах наблюдения он вновь превысил 6 ммоль/л, и только через 36 месяцев после хирургического вмешательства уменьшился до $5,92 \pm 0,94$ ммоль/л. При этом все означенные выше колебания в группе РЯ-2 не носили статистически значимый характер относительно уровня общего холестерина в сыворотке крови до хирургического вмешательства.

В контрольной группе доля женщин с уровнем холестерина в крови в пределах нормы на всех сроках наблюдения составляла от 71,3 до 83,8%. У 3,8–20,8% женщин он на том или ином сроке был ниже нормы, а у 4,2–22,5% – превышал ее. Первый месяц после операции характеризовался падением доли пациенток с нормальным уровнем холестерина до минимальных значений. В группе РЯ-1 этот показатель сократился с 40,4% до 27,7%, тогда как в группе РЯ-2 он снизился с 44,7% до 38,3%. Это изменение демонстрировалось за счет увеличения доли пациенток с повышенным содержанием общего холестерина в крови, которое на 1-м месяце после хирургического вмешательства составило, соответственно, 72,3 и 61,7% в группах РЯ-1 и РЯ-2. В группе РЯ-1 далее доля пациенток с повышенным уровнем данного показателя снижалась до 4,3% к 12-му месяцу исследования, и далее ни у одной получавшей комплексную «активную»

реабилитацию уровень общего холестерина не был повышенным. Следует отметить, что доля пациенток с уровнем холестерина ниже нормы значительно росла на 12-м – 26-м месяцах наблюдения: если в течение первых 6 месяцев ни у одной пациентки из группы РЯ-1 содержание общего холестерина не было ниже 3,0 ммоль/л., то на 12-м месяце их было 12,8%, на 24-м – 214,7%, и на 36-м – 46,2%. По-видимому, это связано с использованием медикаментозной терапии для контроля массы тела и продолжением следованию диете.

В группе РЯ-2 на сроке 12 месяцев количество женщин с повышенным уровнем общего холестерина составило 57,4%, после чего доля несколько снижалась, но к концу наблюдения у трети пациенток уровень данного показателя оставался увеличенным относительно нормальных значений. Значений ниже нормы не отмечалось ни у одной пациентки группы РЯ-2, ни на одном сроке наблюдения.

5.3.5.2 Триглицериды

Хотя уровень триглицеридов в крови снижался как в группе РЯ-1, так и в группе РЯ-2, статистически значимые изменения были отмечены только среди женщин, проходивших комплексную «активную» реабилитацию. В группе РЯ-1 уровень триглицеридов уменьшился с $2,34 \pm 0,66$ до операции до $1,43 \pm 0,16$ на третьем году наблюдения ($p < 0,0001$), подчеркивая преимущество активного подхода к восстановительным мероприятиям. В группе РЯ-2 средние значения уровня триглицеридов в плазме крови были сопоставимы: до хирургического вмешательства – $2,28 \pm 0,54$ ммоль/л, на 3-м году наблюдения – $2,02 \pm 0,12$ ммоль/л ($p = 0,143$).

Во всех группах у подавляющего большинства участниц исследования уровень триглицеридов находился в пределах нормы: в контрольной группе доля женщин с нормальным содержанием триглицеридов в крови была на разных сроках наблюдения 93,6%–100,0%; в группах РЯ-1 и РЯ-2 – 93,6%–100,0%. При этом уровень триглицеридов у всех 100% пациенток из РЯ-1 через 6 месяцев после

хирургического вмешательства соответствовал норме, в то время как в группе РЯ-2 – только через 24 месяца.

5.3.5.3 Липопротеиды высокой плотности

В группе активной реабилитации уровень ЛПВП достоверно увеличился к 6-му месяцу с $1,26 \pm 0,20$ до $1,35 \pm 0,18$ ммоль/л. После этого он слегка снизился до $1,28 \pm 0,21$ – $1,30 \pm 0,21$ ммоль/л, не демонстрируя значимых отличий от первоначальных данных.

В группе пациенток, получающих «пассивную» реабилитацию, изменения концентрации ЛПВП в сыворотке крови на разных сроках были разнонаправленными: если до хирургического вмешательства уровень ЛПВП был $1,31 \pm 0,21$ ммоль/л, то через 1 и 3 месяца он увеличивался до $1,33 \pm 0,20$ и $1,37 \pm 0,19$ ммоль/л, соответственно, далее снижался до минимума в $1,17 \pm 0,14$ на 12-м месяце наблюдения, что было значимо ниже, чем в начале наблюдения, после чего происходило новое увеличение его концентрации в крови до $1,29 \pm 0,15$ ммоль/л на 36-м месяце наблюдения, при этом к 24-му и 36-му месяцам различия с уровнем ЛПВП в крови до хирургического вмешательства уже не были статистически значимыми.

Доля женщин с уровнем ЛПВП в пределах нормы среди участниц контрольной группы в течение всего периода наблюдения варьировала от 89,4 до 98,8%. В группах РЯ-1 и РЯ-2 доля таких пациенток на разных сроках наблюдения составляла от 89,4 до 97,9%.

5.3.5.4 Липопротеиды низкой плотности

Содержание ЛПНП в крови у женщин с РЯ в начале исследования было увеличенным: до хирургического вмешательства оно составляло $4,58 \pm 0,76$ ммоль/л в группе РЯ-1 и $4,42 \pm 0,66$ ммоль/л в группе РЯ-2. У получающих комплексную «активную» реабилитацию концентрация ЛПНП несколько возрастала на 1-й

неделе и 1-м месяце восстановительного периода ($4,63 \pm 0,78$ и $4,68 \pm 0,74$ ммоль/л, соответственно), после чего начинала снижаться. Данные различия приобретали статистическую значимость в сравнении с первоначальным значением только на 12-м месяце наблюдения, когда данный показатель составил $3,75 \pm 0,67$ ммоль/л, и на последующих сроках наблюдения пришел в норму ($2,90 \pm 0,86$ и $3,11 \pm 0,78$ ммоль/л на 24-м и 36-м месяцах наблюдения, соответственно).

В группе получающих «пассивную» реабилитацию на 3-м, 6-м и 12-м месяцах восстановительного периода, напротив, отмечалось статистически значимое повышение уровня ЛПНП в крови относительно первоначального значения: если до хирургического вмешательства он был $4,42 \pm 0,66$ ммоль/л, то на данных сроках наблюдения – $4,66 \pm 0,78$, $4,95 \pm 0,79$ и $4,85 \pm 0,71$ ммоль/л, соответственно. Последующая динамика хотя и носила положительный характер, не была статистически значимой, и в конце наблюдения уровень ЛПНП в крови у пациенток группы РЯ-2 даже несколько превышал первоначальный, составив $4,49 \pm 0,73$ ммоль/л.

В контрольной группе доля женщин с нормальным содержанием ЛПНП в плазме крови находилась в пределах диапазона 78,8–90,0%. В группе РЯ-1 до хирургического вмешательства, в течение 1 недели и через 1 месяц после него доля пациенток с концентрацией ЛПНП в крови в пределах нормы снижалась с первоначальных 48,9% до 40,4%, однако затем увеличивалась, достигнув к 36 месяцу наблюдения 100%. В группе РЯ-2 наибольшее количество пациенток с уровнем ЛПНП в пределах нормы было до хирургического вмешательства (59,6%), а на последующих сроках наблюдения она не превышала 57,1%. В частности, на 36-м месяце наблюдения доля получавших «пассивную» реабилитацию пациенток, имеющих нормальные значения содержания ЛПНП в сыворотке крови, составила 50,0%, т. е. в два раза меньше, чем среди пациенток, получавших комплексную «активную» реабилитацию после радикального хирургического вмешательства по поводу ранней стадии РЯ.

5.3.5.5 Индекс атерогенности

В группах РЯ-1 и РЯ-2 до хирургического вмешательства ИА превышал норму, составляя $3,71 \pm 0,85$ и $3,43 \pm 0,67$, соответственно. У пациенток, получающих комплексную «активную» реабилитацию, он снижался, достигнув нормы к 12 месяцу реабилитации ($2,99 \pm 0,69$). Далее он продолжал оставаться в диапазоне нормальных значений, составляя через 24 месяца после хирургического вмешательства $2,29 \pm 0,71$, через 36 месяцев – $2,46 \pm 0,77$ (различия статистически достоверны по сравнению с ИА до хирургического вмешательства). При этом в группе РЯ-2 в течение всего срока наблюдения ИА продолжал оставаться выше нормы, с минимумом до хирургического вмешательства ($3,43 \pm 0,67$), и последующим увеличением: диапазон на различных сроках наблюдения составил от $3,53 \pm 0,78$ до $4,08 \pm 0,75$ (Рисунок 5.5).

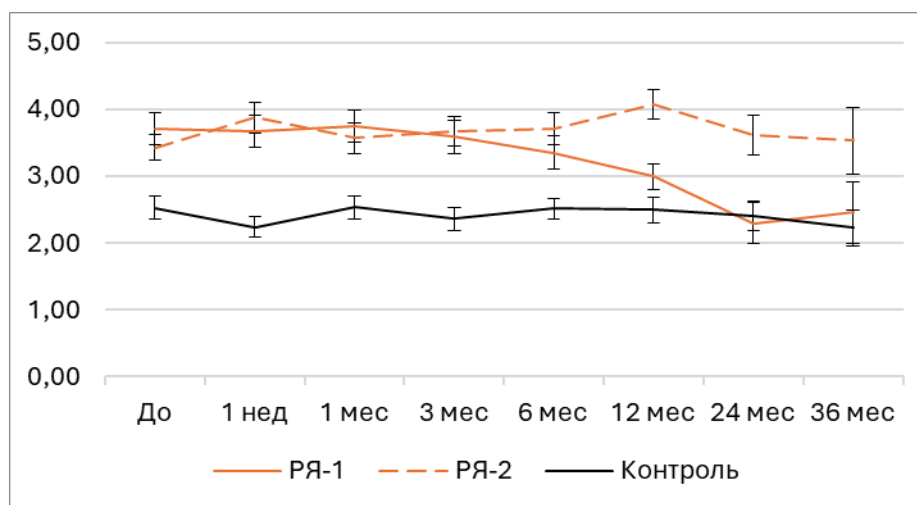


Рисунок 5.5 – Показатель ИА у пациенток с РЯ и у женщин контрольной группы

Смешанная модель подтвердила, что снижение ИА было статистически значимым только в группе пациенток с комплексной «активной» реабилитацией. У женщин, получавших пассивную реабилитацию, изменения ИА не выходили за пределы вариабельности контрольной группы и оставались статистически незначимыми (Таблица 5.19).

Таблица 5.19 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения ИА в крови у пациенток с РЯ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,201	<0,001	0,144	0,258
Возраст, на 1 год	-0,004	0,368	-0,013	0,005
Время, на 1 мес.	-0,003	0,367	-0,010	0,004
Группа (Контроль=реф)				
РЯ-1	0,968	<0,001	0,808	1,127
РЯ-2	1,031	<0,001	0,878	1,184
Взаимодействие Группа*Время				
РЯ-1	-0,044	<0,001	-0,056	-0,032
РЯ-2	0,005	0,407	-0,007	0,017

В группе контроля ИА был в пределах нормальных значений на разных сроках наблюдения у 78,8–90,0% женщин. Изначально доля пациенток с нормальным ИА в группе РЯ-1 составляла 23,4%, что значительно уступало показателю группы РЯ-2 (42,6%). Однако в процессе наблюдения тенденции изменились. В группе РЯ-1 доля женщин с нормальным ИА постепенно возрастала, достигнув 84,6% к концу исследования. В группе РЯ-2, напротив, этот показатель снижался в течение первого года, опустившись до 12,8% на 12-м месяце, а затем хотя и немного увеличился до 41,7%, но так и не достиг начальных значений.

Результаты построения смешанной модели логистической регрессии демонстрируют, что у пациенток из группы РЯ-1 вероятность достичь нормальных значений ИА в течение исследования есть, и она статистически значимая, тогда как среди пациенток, получавших «пассивную» реабилитацию отмечается статистически незначимая тенденция к отрицательной динамике (Таблица 5.20).

Таблица 5.20 – Результаты смешанной модели логистической регрессии для анализа доли пациенток с РЯ, достигших нормальных значений ИА

Фактор	OR	p	95% ДИ для OR	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,632	<0,001	0,527	0,757
Возраст, на 1 год	1,015	0,321	0,986	1,045
Время, на 1 мес.	1,004	0,746	0,980	1,029
Группа (Контроль=реф)				
РЯ-1	0,136	<0,001	0,084	0,221
РЯ-2	0,143	<0,001	0,090	0,227
Взаимодействие Группа*Время				
РЯ-1	1,143	<0,001	1,088	1,201
РЯ-2	0,986	0,478	0,949	1,025

5.3.6 Уровень магния в плазме крови

Содержание магния в сыворотке крови у женщин с РЯ перед хирургическим вмешательством оказалось значительно ниже нормативных показателей. Так, в группе РЯ-1 средний уровень магния достигал лишь $0,70 \pm 0,11$ ммоль/л, у больных из группы РЯ-2 – $0,69 \pm 0,14$ ммоль/л, что говорит о выраженном снижении его концентрации. Однако в группе РЯ-1 уже через 1 месяц она составила $0,76$ ммоль/л, значимо отличаясь от первоначального значения, и в дальнейшем продолжала увеличиваться, достигнув к 3-му месяцу $0,84 \pm 0,03$ ммоль/л и в дальнейшем варьируя от $0,83 \pm 0,04$ до $0,86 \pm 0,03$ ммоль/л., т.е. оставаясь в пределах нормы (Рисунок 5.6).

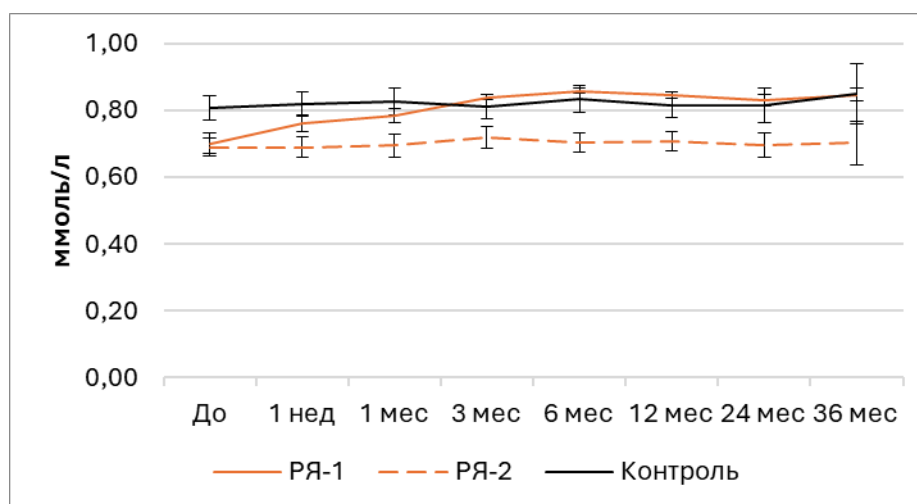


Рисунок 5.6 – Уровень магния в крови у пациенток с РЯ и у женщин контрольной группы

В группе РЯ-2 отмечалось в течение всего периода наблюдения отклонения концентрации магния в сыворотке крови от уровня до хирургического вмешательства не носили статистически значимый характер, варьируя от $0,69 \pm 0,18$ до $0,72 \pm 0,18$ ммоль/л, что свидетельствовало о сохраняющемся его дефиците.

Результаты анализа смешанной модели показали, что у женщин, задействованных в программе активной реабилитации, наблюдался стабильный и значимый рост уровня магния в крови на протяжении всего наблюдения (Таблица

5.21). В группе с пассивной реабилитацией (РЯ-2) темпы увеличения этого показателя были в четыре раза ниже и не достигли статистической значимости в сравнении с контрольной группой.

Таблица 5.21 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения уровня магния в крови у пациенток с РЯ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,828	<0,001	0,768	0,888
Возраст, на 1 год	0,000	0,802	-0,002	0,002
Время, на 1 мес.	-0,001	0,016	-0,002	-0,000
Группа (Контроль=реф)				
РЯ-1	0,051	<0,001	0,026	0,077
РЯ-2	-0,023	0,074	-0,049	0,002
Взаимодействие Группа*Время				
РЯ-1	0,004	<0,001	0,002	0,005
РЯ-2	0,001	0,052	-0,000	0,002

При норме $>0,80$ ммоль/л ДМ в сыворотке крови имел место у 42,5–53,8% женщин из группы контроля. Доля женщин с ДМ среди пациенток группы РЯ-1 составляла 80,9% до хирургического вмешательства и 66,0% в течение 1 недели после него. Через 1 месяц после хирургического вмешательства доля пациенток с ДМ снизилась до 51,1%, и далее в течение года колебалась в диапазоне от 0 до 12,8%. Доля женщин с дефицитом магния в группе активной реабилитации уверенно снижалась: на 24-м месяце в группе РЯ-1 она составила 8,7%, а к 36-му месяцу опустилась до 7,7%.

В группе РЯ-2 ситуация была иной: до операции доля пациенток с ДМ достигала 76,6%, а затем колебалась между 66,0% и 83,3%, оставаясь значительно выше, чем в группе РЯ-1, на всех этапах, начиная с первого месяца после лечения.

Результаты анализа смешанной модели логистической регрессии продемонстрировали, что у женщин с комплексной «активной» реабилитацией (группа РЯ-1) шансы нормализовать уровень магния были статистически значимыми (Таблица 5.22). А у пациенток с «пассивной» реабилитацией (группа РЯ-2), хотя и наблюдался некоторый прогресс, вероятность достичь нормы стать значимой так и не смогла.

Таблица 5.22 – Результаты смешанной модели логистической регрессии для анализа доли пациенток с РЯ, достигших нормы по показателю уровня магния в крови

Фактор	OR	p	95% ДИ для OR	
Исходный уровень, на 1 ед.	Inf	<0,001	Inf	Inf
Возраст, на 1 год	0,967	0,304	0,906	1,031
Время, на 1 мес.	0,982	0,283	0,951	1,015
Группа (Контроль=реф)				
РЯ-1	3,477	0,007	1,400	8,636
РЯ-2	0,484	0,120	0,195	1,207
Взаимодействие Группа*Время				
РЯ-1	1,430	<0,001	1,280	1,596
РЯ-2	1,033	0,273	0,975	1,094

5.3.7 Уровень гомоцистеина в плазме крови

Среди женщин с РЯ до хирургического лечения средний уровень гомоцистеина был повышен: в группе РЯ-1 он составлял $25,28 \pm 10,03$, в группе РЯ-2 – $26,42 \pm 9,88$ мкмоль/л, что указывало на высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний и, в частности, ВТЭ. Несколько увеличившись в течение 1-й недели после хирургического вмешательства в обеих группах сравнения (в РЯ-1 до $25,85 \pm 10,08$, в группе РЯ-2 – $27,17 \pm 10,02$ мкмоль/л), у пациенток, получающих комплексную «активную» реабилитацию он далее снижался, к 6-му месяцу достигнув уровня $<22,0$ мкмоль/л, что свидетельствовало о снижении риска ВТО в 2,99 раза, а к 24 месяцу – уровня <17 мкмоль/л ($16,03 \pm 7,76$ мкмоль/л на 36-м месяце наблюдения), что означает снижение уровня риска сердечно-сосудистых заболеваний с высокого до среднего (Рисунок 5.7).

В группе РЯ-2 уровень гомоцистеина в сыворотке крови в течение всего срока наблюдения оставался ≥ 22 мкмоль/л, что означает увеличение риска ВТЭ в 2,99 раза по сравнению с пациентками, у которых этот показатель меньше 22 мкмоль/л. Более того, уровень гомоцистеина значимо увеличивался по сравнению с первоначальным значением, полученным до хирургического вмешательства: так, на 24-м и 36-м месяцах средний уровень гомоцистеина у получающих «пассивную» реабилитацию пациенток поднялся до $28,61 \pm 10,85$ и $27,03 \pm 10,38$ мкмоль/л, соответственно, что свидетельствует о наличии высокого уровня риска развития

сердечно-сосудистых заболеваний и риска ВТЭ в 2,99 раз выше, чем у представительниц группы РЯ-1 на тех же сроках наблюдения.

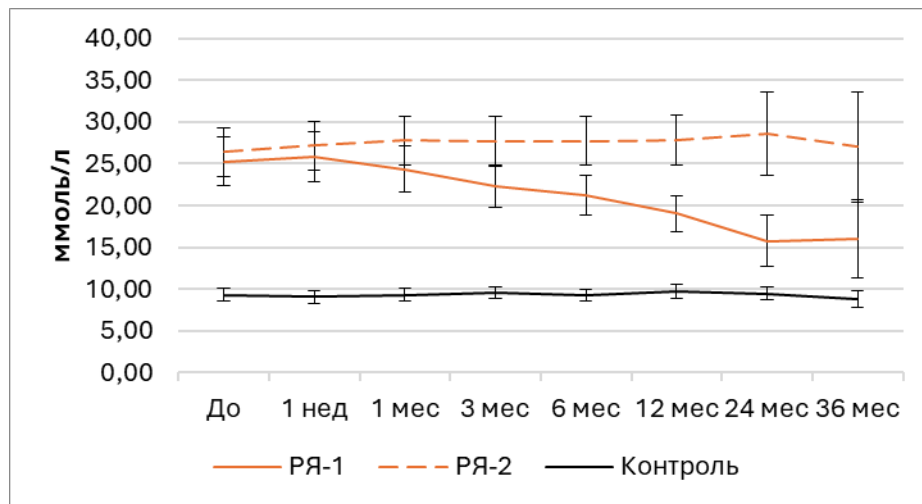


Рисунок 5.7 – Уровень гомоцистеина в крови у пациенток с РЯ и у женщин контрольной группы

Результаты анализа смешанной модели продемонстрировали, что у женщин, проходивших комплексную «активную» реабилитацию, наблюдалась выраженная и статистически значимая тенденция к снижению уровня гомоцистеина в крови на протяжении всего периода наблюдения. Этот процесс свидетельствует о положительном влиянии активных реабилитационных мероприятий на метаболические показатели пациенток.

В то же время у женщин, получавших «пассивную» реабилитацию, динамика изменения уровня гомоцистеина демонстрировала противоположную тенденцию: вместо снижения отмечалось его повышение. Более того, эти изменения не достигли статистической значимости и практически полностью совпадали с показателями контрольной группы, где специфическая реабилитация не применялась. Это подчеркивает ограниченную эффективность «пассивного» подхода в сравнении с активными методами восстановления, т.е. «пассивный» подход к восстановительным мероприятиям оказывает минимальное влияние на метаболические процессы (Таблица 5.23).

Таблица 5.23 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения уровня гомоцистеина в крови у пациенток с РЯ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,942	<0,001	0,922	0,962
Возраст, на 1 год	0,012	0,443	-0,019	0,044
Время, на 1 мес.	0,023	<0,001	0,012	0,035
Группа (Контроль=реф)				
РЯ-1	-0,093	0,722	-0,606	0,421
РЯ-2	1,972	<0,001	1,449	2,496
Взаимодействие Группа*Время				
РЯ-1	-0,282	<0,001	-0,302	-0,263
РЯ-2	0,014	0,172	-0,006	0,034

В группе контроля доля женщин с уровнем гомоцистеина в крови >22 мкмоль/л не превышала 1,3% в течение всего срока наблюдения. Если в начале исследования доля пациенток с содержанием гомоцистеина в крови ≥ 22 мкмоль/л (т.е. имеющих в 2,99 раза больший риск ВТЭ, чем у пациенток с содержанием <22 мкмоль/л) составляла 57,4% в группе РЯ-1 и 61,7% в группе РЯ-2, то к концу наблюдения в группе РЯ-1 она снизилась до 23,1%, а в группе РЯ-2, напротив, возросла до 66,7%.

Результаты построения смешанной модели логистической регрессии показывают, что шансы достичь нормальных значений содержания гомоцистеина в плазме крови у получавших комплексную «активную» реабилитацию были почти в два раза выше, нежели чем у пациенток с «пассивной» реабилитацией, причем у последних изменение доли не имело статистической значимости (Таблица 5.24).

Таблица 5.24 – Результаты смешанной модели логистической регрессии для анализа доли пациенток с РЯ, достигших нормы по показателю уровня гомоцистеина в крови

Фактор	OR	p	95% ДИ для OR	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,154	0,005	0,041	0,571
Возраст, на 1 год	0,955	0,770	0,699	1,304
Время, на 1 мес.	1,025	0,698	0,907	1,158
Группа (Контроль=реф)				
РЯ-1	0,010	0,032	0,000	0,665
РЯ-2	0,019	0,036	0,000	0,777
Взаимодействие Группа*Время				
РЯ-1	1,678	0,008	1,145	2,458
РЯ-2	0,856	0,209	0,672	1,091

5.3.8 Уровень фолиевой кислоты в плазме крови

Исходные показатели концентрации фолиевой кислоты в плазме крови у пациенток группы РЯ-1 ($8,64 \pm 7,23$ нг/мл) и группы РЯ-2 ($7,81 \pm 6,97$ нг/мл) были близки, однако их динамика в процессе наблюдения оказалась принципиально разной. В группе РЯ-1 наблюдалось значительное повышение уровня фолиевой кислоты: к 24-му месяцу он достиг $12,43 \pm 4,13$ нг/мл, а к 36-му месяцу немного снизился, оставшись на уровне $12,10 \pm 4,18$ нг/мл.

В группе РЯ-2 содержание фолиевой кислоты оставалось существенно ниже: средние значения варьировали в пределах $7,25 \pm 5,43$ – $9,36 \pm 5,80$ нг/мл, не достигая значительного роста. Т.о., в обеих группах сравнения средняя концентрация фолиевой кислоты в течение всего периода наблюдения находилась в диапазоне нормальных значений, хотя в группе РЯ-1 она увеличивалась к концу исследования вследствие ее контролируемой дотации женщинам с установленным дефицитом (Рисунок 5.8).

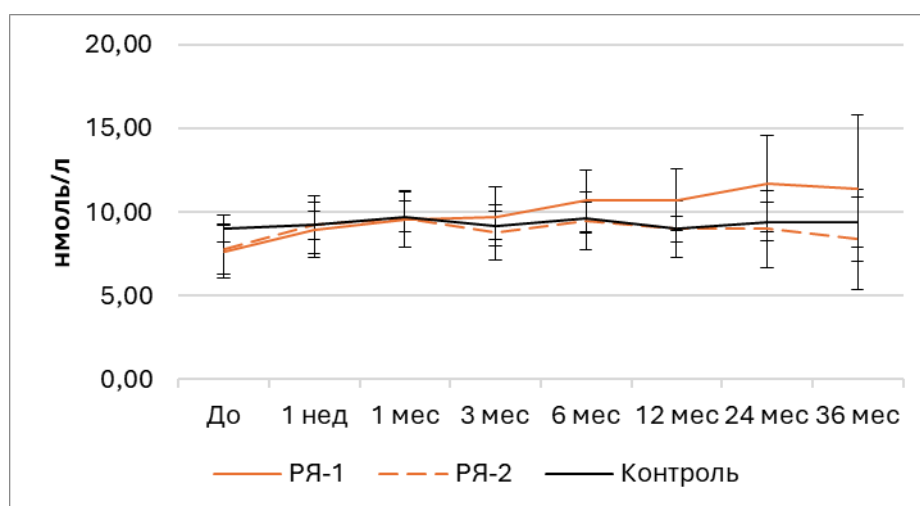


Рисунок 5.8 – Уровень фолиевой кислоты в крови у пациенток с РЯ и у женщин контрольной группы

Согласно результатам построения смешанной модели, уровень фолиевой кислоты в крови у женщин, задействованных в программе комплексной «активной» реабилитации, демонстрировал значительный и статистически

обоснованный рост на всех этапах исследования. В то же время у пациенток из группы РЯ-2 изменения практически полностью совпадали с данными контрольной группы и не достигли статистической значимости. (Таблица 5.25).

Таблица 5.25 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения уровня фолиевой кислоты в крови у пациенток с РЯ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	1,010	<0,001	0,958	1,062
Возраст, на 1 год	-0,004	0,866	-0,053	0,045
Время, на 1 мес.	-0,004	0,448	-0,014	0,006
Группа (Контроль=реф)				
РЯ-1	1,186	0,001	0,507	1,866
РЯ-2	0,842	0,014	0,169	1,514
Взаимодействие Группа*Время				
РЯ-1	0,097	<0,001	0,079	0,114
РЯ-2	0,007	0,422	-0,010	0,025

После радикального хирургического лечения ранних стадий РЯ среди женщин, проходивших комплексную «активную» реабилитацию, доля пациенток с нормальным уровнем фолиевой кислоты значительно увеличилась за первую неделю — с 38,3% до 55,3%. Впоследствии этот показатель продолжил умеренно расти, оставаясь в пределах 59,6–61,7% до завершения исследования. Однако доля женщин с дефицитом фолиевой кислоты сократилась только наполовину — с 59,6% до 30,8%, а доля тех, у кого уровень превышал норму, увеличилась лишь с 2,1% до 7,7%. Эти данные демонстрируют недостаточный уровень динамического контроля, влекущий за собой ограниченную эффективность текущего подхода к контролю уровня фолиевой кислоты, несмотря на общую положительную динамику.

В группе РЯ-2 доля женщин с дефицитом фолиевой кислоты до лечения составила 57,4%, на последнем сроке наблюдения – 41,7%. Доля пациенток с повышенным содержанием фолиевой кислоты в крови в первый год варьировала от 2,1% до 6,4%, но уменьшилась в этой группе до 0% начиная со 2-го года наблюдения.

5.4 Динамическая оценка качества жизни

5.4.1 Шкала функциональной оценки качества жизни онкологических больных с расширением для рака яичников (ФАСТ-О)

В контрольной группе динамика суммарного балла по шкале ФАСТ-О не продемонстрировала статистической значимости по сравнению с исходным значением, всегда оставаясь в пределах $137,3 \pm 4,5$ – $139,6 \pm 4,7$ баллов.

У женщин из группы РЯ-1 КЖ по шкале ФАСТ-О достигло своего минимума в первый месяц после хирургического вмешательства. На этом этапе баллы снизились почти на 20 пунктов относительно исходного уровня, опустившись до $75,5 \pm 4,9$ баллов. Далее КЖ по ФАСТ-О значимо по сравнению с первоначальным уровнем увеличивался от визита к визиту, достигнув к концу исследования $115,6 \pm 6,9$ баллов, т. е. значимо выше, чем до хирургического вмешательства (Таблица 5.26).

У пациенток из группы РЯ-2 КЖ по ФАСТ-О с первоначальных $94,1 \pm 6,3$ баллов в течение 1-й недели после хирургического вмешательства снижалось до $74,7 \pm 7,1$ балл, далее на 1-м и 3-м месяцах отмечался подъем КЖ до $75,8 \pm 8,3$ баллов, после чего на последующих сроках наблюдения имела место коррекция – уровень КЖ по ФАСТ-О не выходил за пределы диапазона $71,5 \pm 5,4$ – $73,4 \pm 7,6$ баллов, т.е. оставался статистически значимо ниже, нежели до хирургического вмешательства.

Таблица 5.26 – Суммарный балл по опроснику ФАСТ-О у пациенток с РЯ и у женщин контрольной группы

Группа	Параметр	До операции	1 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
РЯ-1	N	47	47	47	47	47	47	23	13
	M	93,7	75,7	75,5	82,3	96,6	112,3	113,5	115,6
	SD	5,0	7,7	4,9	7,5	7,3	6,3	7,0	6,9
	95 % ДИ	(92,3; 95,2)	(73,5; 78,0)	(74,1; 77,0)	(80,1; 84,5)	(94,5; 98,8)	(110,5; 114,2)	(110,5; 116,5)	(111,4; 119,8)
	Min	83	62	65	67	81	102	104	109
	Max	103	94	85	99	108	125	131	130
	Me	94	74	76	82	97	111	113	113

Продолжение Таблицы 5.26

	Q1	90	70	72	78	92	107	108	109
	Q3	98	82	79	88	103	118	116	119
	P(pai- red t)	-	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1
РЯ-2	N	47	47	47	47	47	47	21	12
	M	94,1	74,7	75,6	75,8	72,9	71,5	73,4	72,8
	SD	6,3	7,1	5,8	8,3	5,5	5,4	7,6	5,5
	95 % ДИ	(92,3; 96,0)	(72,6; 76,8)	(73,9; 77,3)	(73,4; 78,3)	(71,3; 74,5)	(70,0; 73,1)	(69,9; 76,9)	(69,4; 76,3)
	Min	80	62	64	60	62	61	60	64
	Max	107	90	88	94	84	83	85	83
	Me	96	77	75	76	72	72	76	71,5
	Q1	90	69	71	68	69	67	67	69
	Q3	99	79	78	82	77	75	78	77,5
	P(pai- red t)	-	<0,000 1	<0,000 1	0,0003	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1
Кон- троль	N	20	20	20	20	20	20	12	5
	M	137,5	137,3	139,6	137,4	138,6	138,0	137,6	135,6
	SD	4,8	4,5	4,7	4,2	7,0	4,2	5,7	5,9
	95 % ДИ	(135,3; 139,7)	(135,2; 139,3)	(137,4; 141,8)	(135,5; 139,3)	(135,3; 141,8)	(136; 139,9)	(133,9; 141,2)	(128,2; 143)
	Min	130	129	132	131	127	130	130	126
	Max	144	145	149	144	151	147	147	141
	Me	139	138	140	137	138	138	138,5	136
	Q1	133	135	136	134	133	135	133	135
	Q3	141,5	140	143,5	141,5	145	140,5	142,5	140
	P(pai- red t)	-	0,836	0,158	0,943	0,627	0,748	0,684	1,000

5.4.2 Шкала дистресса Международного общества психосоциальной онкологии (IPOS)

До хирургического вмешательства у всех женщин с РЯ-1 оценка по шкале IPOS указывала на наличие сильного и сверхсильного эмоционального напряжения, находясь в диапазоне 6 баллов и выше ($6,1 \pm 0,6$ и $6,1 \pm 0,9$ в группах РЯ-1 и РЯ-2, соответственно). Далее в группе РЯ-1 оценка снизилась до нормативных в ситуации онкологического лечения значений уже в течение 1 недели после хирургического вмешательства, в то время как в группе РЯ-2 – только на 1-м месяце наблюдений (Рисунок 5.9).

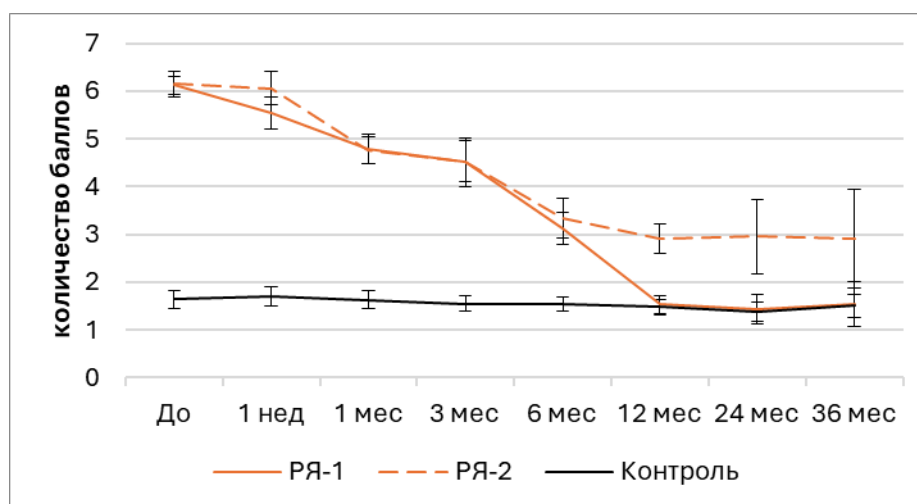


Рисунок 5.9 – Оценка уровня дистресса по шкале IPOS у пациенток с РЯ и у женщин контрольной группы

На последующих сроках наблюдения уровень дистресса по IPOS снижался в обеих группах сравнения, но с более существенной динамикой снижение имело место у женщин, получающих комплексную «активную» реабилитацию, достигнув на 3-м году наблюдения уровня $1,5 \pm 0,8$ баллов в группе РЯ-1 и $2,9 \pm 1,6$ баллов в группе РЯ-2. Хотя в обеих группах различия с первоначальным уровнем были статистически достоверны, но только в группе РЯ-1 начиная с 12-го месяца наблюдения уровень дистресса по IPOS достиг показателей контрольной группы, в то время как в группе РЯ-2 данный показатель был двукратно более высоким.

5.4.3 Индекс женской сексуальной функции (FSFI)

Сексуальная дисфункция имела место у всех женщин с РЯ как до хирургического вмешательства, так и в восстановительном периоде, значимо уменьшаясь относительно первоначальных значений в течение 1 месяца после хирургического вмешательства с первоначальных $23,12 \pm 3,38$ до $4,89 \pm 1,34$ баллов в группе РЯ-1 и с $23,07 \pm 3,06$ до $4,03 \pm 1,02$ баллов в группе РЯ-2. На последующих сроках наблюдения отмечалась положительная динамика на 1-м году восстановительного периода, когда к 12 месяцам наблюдения суммарный балл по FSFI у получающих комплексную «активную» реабилитацию достиг $22,87 \pm 2,86$, в

то время как у получающих «пассивную» реабилитацию – только $17,41 \pm 4,04$, т.е. динамика снижения проявлений сексуальной дисфункции среди женщин из группы РЯ-1 была существенно более выраженная, нежели чем среди пациенток из группы РЯ-2. На втором году наблюдения в группе РЯ-1 суммарная оценка по FSFI увеличилась до $25,32 \pm 1,48$ баллов, а к третьему году наблюдалась небольшая корректировка до $24,96 \pm 1,40$ баллов. Несмотря на это, значения оставались в пределах более высоких показателей, в то время как в группе РЯ-2 корректировалась, снизившись до $16,44 \pm 1,23$ и $16,64 \pm 1,47$ на 2-м и 3-м годах наблюдения, соответственно (Рисунок 5.10).

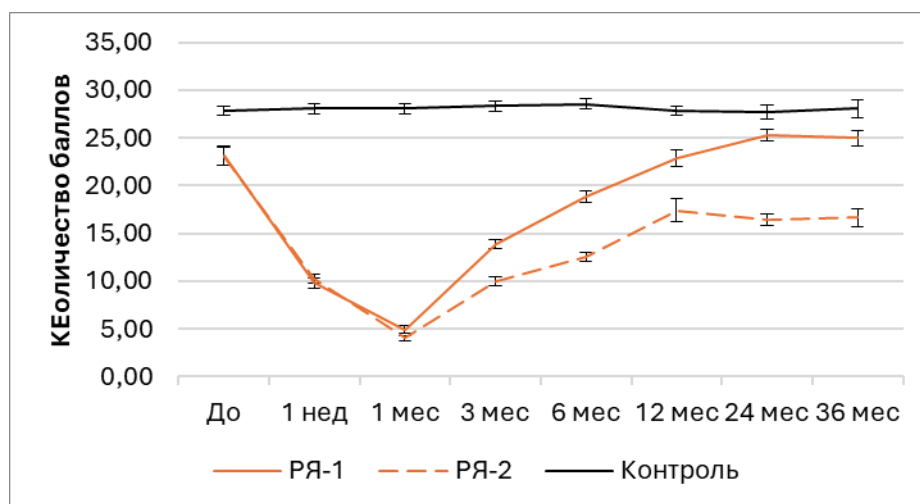


Рисунок 5.10 – Суммарный балл по опроснику FSFI у пациенток с РЯ и у женщин из контрольной группы

5.4.4 Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)

До хирургического вмешательства у пациенток из группы РЯ-1 балльная оценка тревоги находилась на субклиническом уровне ($10,6 \pm 1,3$ балла), после чего начиная с 1-й недели после хирургического лечения она продолжала снижаться, а с 6-го месяца и до конца исследования – соответствовала норме (Рисунок 5.11).

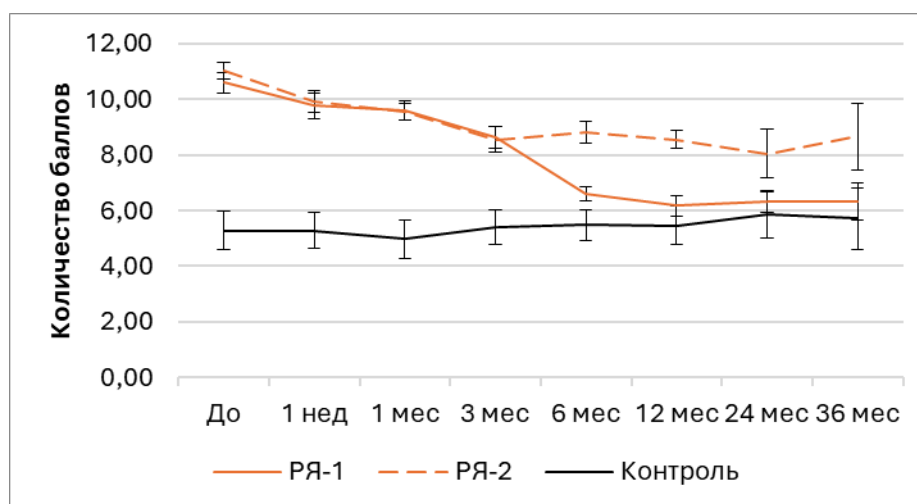


Рисунок 5.11 – Балльная оценка уровня тревоги по HADS у пациенток с РЯ и у женщин контрольной группы

В группе РЯ-2 с пограничного между субклинически и клинически выраженной тревогой уровня ($11,0 \pm 1,0$ баллов) до хирургического вмешательства она снижалась до субклинического уровня ($9,9 \pm 1,3$ баллов) начиная с 1-й недели после хирургического вмешательства, продолжая оставаться на нем до конца исследования (колебания в диапазоне $8,0 \pm 2,0$ – $9,6 \pm 1,0$ баллов).

В обеих группах пациенток с РЯ до хирургического вмешательства имела место субклинически выраженная депрессия: балльная оценка составила $10,6 \pm 1,4$ и $10,3 \pm 1,6$ в группах РЯ-1 и РЯ-2, соответственно. В группе РЯ-1 оценка на 1-й неделе значимо не отличалась от таковой до хирургического вмешательства, в то время как в группе РЯ-2 значимо повысилась до $10,9 \pm 1,1$ балла. Далее в группе получающих комплексную «активную» реабилитацию уровень депрессии снижался и к 6-му месяцу достигал нормы, оставаясь до конца наблюдения в пределах $5,9 \pm 1,3$ – $6,2 \pm 1,5$ баллов. В группе РЯ-2 продолжала диагностироваться субклиническая депрессия: балльная оценка депрессии по HADS в этой группе оставалась в пределах $9,5 \pm 1,2$ – $10,8 \pm 1,3$ баллов, при этом показатели на 24-м и 36-м месяцах наблюдения вновь возрастали, перестав статистически значимо отличаться от изначального уровня до хирургического вмешательства (Рисунок 5.12).

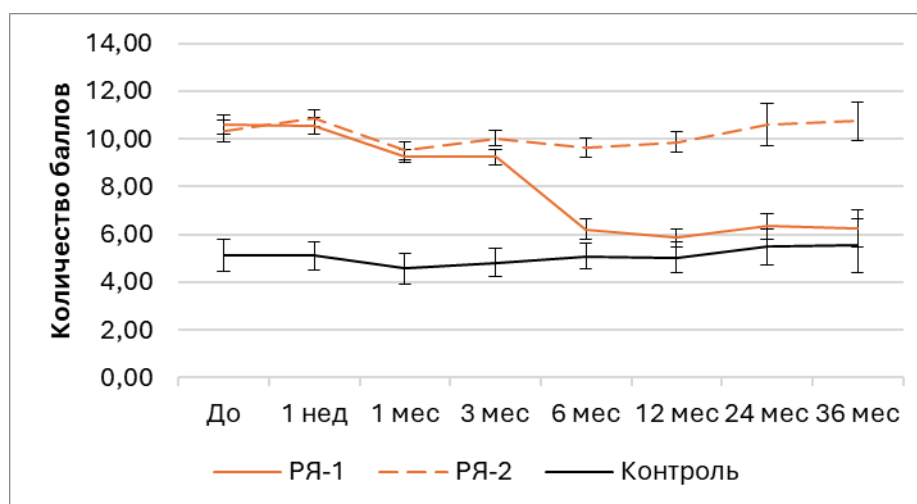


Рисунок 5.12 – Балльная оценка уровня депрессии по HADS у пациенток с РЯ и у женщин контрольной группы

5.4.5 Модифицированный менопаузальный индекс Куппермана-Уваровой

В группе РЯ-1 и РЯ-2 до хирургического вмешательства оценка по ММИ составила $13,9 \pm 5,3$ и $13,1 \pm 6,0$ баллов, соответственно («легкое течение климактерического синдрома»). В течение 1-го месяца после хирургического вмешательства в обеих группах отмечалось резкое увеличение до $35,3 \pm 6,5$ баллов в группе РЯ-1 и $36,5 \pm 4,6$ баллов в группе РЯ-2, что означает среднюю тяжесть климактерического синдрома (Рисунок 5.13).

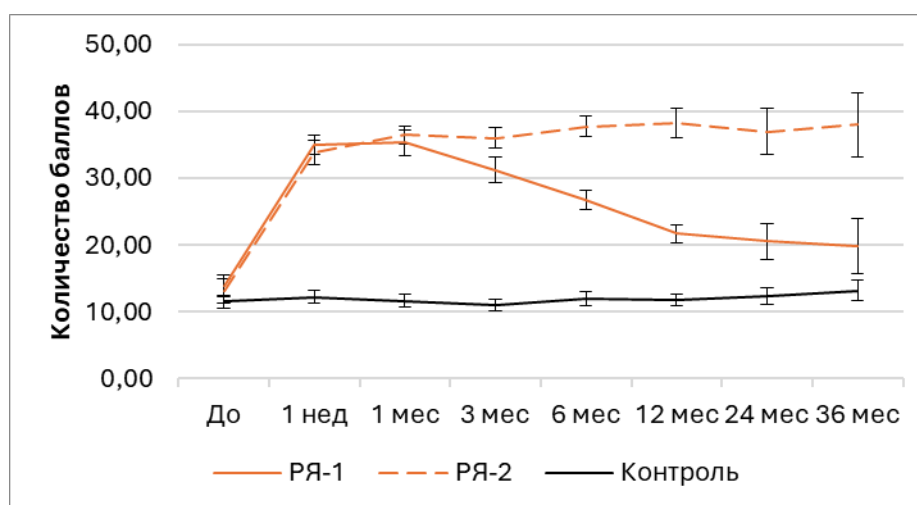


Рисунок 5.13 – Суммарный балл по опроснику ММИ у пациенток с РЯ и у женщин контрольной группы

Далее в группе получающих комплексную «активную» реабилитацию оценка по опроснику ММИ к 3-му месяцу наблюдения снижалась до значений $31,2 \pm 6,6$ баллов («легкое течение климактерического синдрома»), и далее продолжала неуклонно уменьшаться до $19,8 \pm 6,8$ баллов к концу исследования. В группе получающих «пассивную» реабилитацию она продолжала находиться до окончания исследования в пределах $36,0 \pm 5,4$ – $38,2 \pm 7,7$ баллов.

5.4.6 Опросник «Самочувствие-Активность-Настроение» (САН)

Изначально средняя оценка самочувствия по шкале САН у женщин с РЯ находилась на уровне, характеризующем неблагоприятное состояние: $3,90 \pm 1,44$ балла в группе РЯ-1 и $3,71 \pm 1,14$ балла в группе РЯ-2. После операции показатели резко ухудшились, опустившись до минимума на первой неделе — $1,98 \pm 0,62$ и $2,01 \pm 0,57$ балла соответственно, затем началось постепенное улучшение. В группе РЯ-1 исходные значения были превышены лишь к 6-му месяцу восстановления, достигнув $4,52 \pm 1,32$ балла, а в группе РЯ-2 — только через 1 год после хирургического вмешательства, составив $3,91 \pm 0,59$ баллов (Таблица 5.27). Далее оценка самочувствия по САН у пациенток, получавших комплексную «активную» реабилитацию, соответствовала норме, не выходя за пределы $5,07 \pm 1,55$ – $5,15 \pm 1,45$ баллов, в то время как у получавших «пассивную» реабилитацию — оставалась ниже нормы ($4,10 \pm 0,70$ и $4,31 \pm 0,83$ баллов на 24-м и 36-м месяцах наблюдения, соответственно).

Оценка по домену «активность», изначально находясь в диапазоне «неблагоприятное состояние» (до хирургического вмешательства — $3,74 \pm 1,18$ и $3,80 \pm 1,33$ баллов в группах РЯ-1 и РЯ-2, соответственно), активность еще в большей степени снижалась в первую неделю после хирургического вмешательства, после чего в обеих группах отмечалось ее постепенное увеличение.

Таблица 5.27 – Оценка по домену «самочувствие» опросника САН у пациенток с РЯ и у женщин контрольной группы

Группа	Параметр	До операции	1 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
РЯ-1	N	47	47	47	47	47	47	22	13
	M	3,90	1,98	2,41	3,34	4,52	5,07	5,15	5,13
	SD	1,44	0,62	0,63	1,09	1,32	1,55	1,45	1,48
	95 % ДИ	(3,47; 4,32)	(1,80; 2,17)	(2,22; 2,60)	(3,02; 3,67)	(4,13; 4,91)	(4,62; 5,53)	(4,51; 5,80)	(4,24; 6,03)
	Min	1,9	1,1	1,3	1,3	1,3	2,4	2,0	2,4
	Max	7,0	3,1	3,4	5,4	7,0	7,0	7,0	7,0
	Me	3,9	1,9	2,4	3,4	4,5	5,4	5,4	4,8
	Q1	2,4	1,3	1,9	2,8	3,4	3,4	4,1	4,3
	Q3	5,1	2,6	2,9	3,9	5,7	6,7	6,4	6,6
	P(paired t)	-	<0,0001	<0,0001	0,0010	0,0210	0,0001	0,0196	0,101
РЯ-2	N	47	47	47	47	47	47	21	12
	M	3,71	2,01	2,45	2,79	3,47	3,91	4,10	4,31
	SD	1,14	0,57	0,66	0,62	0,60	0,59	0,70	0,83
	95 % ДИ	(3,37; 4,04)	(1,84; 2,18)	(2,26; 2,65)	(2,61; 2,97)	(3,29; 3,65)	(3,73; 4,08)	(3,78; 4,41)	(3,78; 4,83)
	Min	1,9	1,1	1,4	1,8	2,3	2,9	3,0	3,0
	Max	5,9	3,1	3,4	3,8	4,3	4,9	5,1	5,6
	Me	3,7	1,9	2,5	2,7	3,6	3,9	4,2	4,4
	Q1	2,8	1,5	1,9	2,3	3,0	3,4	3,4	3,6
	Q3	4,6	2,5	3,0	3,3	4,0	4,5	4,7	4,9
	P(paired t)	-	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0212	0,056	0,153	0,159
Контроль	N	80	80	80	80	80	80	47	24
	M	5,32	5,29	5,46	5,29	5,18	5,21	5,40	5,36
	SD	1,09	1,06	0,98	1,03	0,93	0,97	1,07	1,06
	95 % ДИ	(5,07; 5,56)	(5,06; 5,53)	(5,24; 5,68)	(5,06; 5,52)	(4,97; 5,39)	(4,99; 5,42)	(5,09; 5,72)	(4,92; 5,81)
	Min	2,4	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,7
	Max	6,9	7,0	7,0	7,0	6,8	7,0	7,0	7,0
	Me	5,4	5,1	5,5	5,3	5,2	5,1	5,6	5,5
	Q1	4,4	4,4	4,8	4,5	4,3	4,4	4,3	4,5
	Q3	6,3	6,3	6,3	6,2	5,9	5,9	6,3	6,3
	P(paired t)	-	0,897	0,434	0,888	0,372	0,501	0,923	0,513

У женщин с комплексной «активной» реабилитацией в течение восстановительного периода после радикального лечения РЯ балльная оценка по данной шкале входила в диапазон «благоприятное состояние» начиная с 6-го месяца наблюдения ($4,18 \pm 1,10$ баллов), а на 2-м и 3-м годах наблюдения являла

собой норму ($5,40 \pm 1,56$ и $5,52 \pm 1,47$ баллов на 24-м и 36-м месяцах наблюдения, соответственно).

В группе получающих «пассивную» реабилитацию она достигала «благоприятного» уровня только к концу исследования, составив через 36 месяцев после хирургического вмешательства $4,10 \pm 0,63$ баллов (Таблица 5.28).

Таблица 5.28 – Оценка по домену «активность» опросника САН у пациенток с РЯ и у женщин контрольной группы

Группа	Параметр	До операции	1 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
РЯ-1	N	47	47	47	47	47	47	23	13
	M	3,74	3,20	3,42	3,67	4,18	4,71	5,40	5,52
	SD	1,18	0,67	0,58	0,63	1,10	1,46	1,56	1,47
	95 % ДИ	(3,40; 4,09)	(3,01; 3,40)	(3,25; 3,59)	(3,49; 3,86)	(3,86; 4,50)	(4,28; 5,14)	(4,73; 6,08)	(4,64; 6,41)
	Min	1,9	2,2	2,5	2,2	2,2	2,2	2,2	2,7
	Max	6,0	4,2	4,5	4,7	6,2	7,0	7,0	7,0
	Me	3,7	3,0	3,4	3,7	4,2	4,7	5,8	5,9
	Q1	2,6	2,5	2,9	3,2	3,4	3,5	4,1	4,3
	Q3	4,4	3,9	4,0	4,0	5,0	6,0	6,9	6,8
	P(paired t)	-	<0,0001	0,0021	0,451	0,0103	<0,0001	0,0007	0,0031
РЯ-2	N	47	47	47	47	47	47	21	12
	M	3,80	3,16	3,53	3,67	3,77	3,94	3,78	4,10
	SD	1,33	0,54	0,64	0,57	0,55	0,63	0,67	0,63
	95 % ДИ	(3,41; 4,19)	(3,00; 3,32)	(3,34; 3,71)	(3,50; 3,84)	(3,61; 3,93)	(3,76; 4,13)	(3,48; 4,09)	(3,70; 4,50)
	Min	1,4	2,2	2,1	2,6	2,8	2,9	2,9	2,9
	Max	6,2	4,1	4,5	4,6	5,0	5,0	5,0	5,0
	Me	3,9	3,2	3,6	3,6	3,8	3,9	3,7	4,1
	Q1	2,5	2,7	3,1	3,1	3,4	3,4	3,1	3,7
	Q3	4,9	3,6	4,0	4,2	4,3	4,5	4,3	4,7
	P(paired t)	-	<0,0001	0,056	0,301	0,819	0,244	0,668	0,254
Контроль	N	80	80	80	80	80	80	47	24
	M	5,30	5,34	5,37	5,49	5,46	5,27	5,38	5,54
	SD	0,86	0,99	0,96	0,96	0,95	0,88	1,00	1,03
	95 % ДИ	(5,11; 5,49)	(5,12; 5,56)	(5,16; 5,59)	(5,28; 5,70)	(5,25; 5,67)	(5,08; 5,47)	(5,08; 5,67)	(5,11; 5,98)
	Min	3,9	3,9	2,9	2,4	3,9	3,9	3,9	3,9
	Max	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
	Me	5,3	5,4	5,5	5,5	5,3	5,2	5,4	5,7
	Q1	4,7	4,5	4,5	4,8	4,7	4,6	4,5	4,5
	Q3	5,9	6,2	6,3	6,3	6,3	5,9	6,4	6,6
	P(paired t)	-	0,768	0,602	0,180	0,260	0,851	0,440	0,215

Как в группе контроля, так и в группах женщин с РЯ имела место тенденция к снижению настроения на 2-м и 3-м годах наблюдения. У женщин с РЯ оценка по домену «настроение» демонстрировала тенденцию к его улучшению сразу же после выполнения хирургического вмешательства (Таблица 5.29).

Таблица 5.29 – Оценка по домену «настроение» опросника САН у пациенток с РЯ и у женщин контрольной группы

Группа	Параметр	До операции	1 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
РЯ-1	N	47	47	47	47	47	47	23	13
	M	3,89	4,03	4,51	4,73	4,92	5,75	5,40	5,27
	SD	1,00	0,65	0,63	0,52	0,48	0,57	0,86	0,63
	95 % ДИ	(3,59; 4,18)	(3,83; 4,22)	(4,33; 4,70)	(4,58; 4,88)	(4,78; 5,06)	(5,59; 5,92)	(5,03; 5,77)	(4,89; 5,65)
	Min	2,5	2,9	3,4	3,8	4,0	4,6	3,2	4,1
	Max	6,0	5,1	5,4	5,5	5,7	7,0	7,0	6,4
	Me	3,6	4,0	4,6	4,7	5,0	5,8	5,6	5,3
	Q1	3,1	3,4	3,9	4,3	4,6	5,4	4,7	4,9
	Q3	4,5	4,6	5,1	5,1	5,3	6,2	6,0	5,7
	P(paired t)	-	0,064	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0014
РЯ-2	N	47	47	47	47	47	47	21	12
	M	4,24	4,07	4,04	3,98	4,11	4,14	4,10	4,08
	SD	1,12	1,18	1,25	1,17	1,13	1,35	0,98	1,52
	95 % ДИ	(3,91; 4,57)	(3,72; 4,41)	(3,67; 4,40)	(3,63; 4,32)	(3,78; 4,45)	(3,74; 4,53)	(3,65; 4,55)	(3,12; 5,05)
	Min	2,4	2,0	2,0	2,1	2,0	2,0	2,3	2,1
	Max	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,7	5,7	6,0
	Me	4,4	4,2	4,0	3,9	4,3	4,3	4,0	4,1
	Q1	3,3	3,0	3,0	2,9	3,1	2,7	3,4	2,6
	Q3	5,2	4,9	5,3	5,1	5,2	5,4	4,8	5,6
	P(paired t)	-	0,0335	0,0173	0,0016	0,097	0,311	0,948	0,826
Контроль	N	80	80	80	80	80	80	47	24
	M	5,48	5,41	5,60	5,48	5,43	5,55	5,38	5,22
	SD	0,94	0,87	0,88	0,89	0,93	1,02	1,08	0,88
	95 % ДИ	(5,27; 5,69)	(5,21; 5,60)	(5,41; 5,80)	(5,28; 5,68)	(5,23; 5,64)	(5,33; 5,78)	(5,06; 5,70)	(4,85; 5,59)
	Min	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	3,1	2,4	4,0
	Max	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
	Me	5,4	5,4	5,8	5,4	5,5	5,8	5,4	5,2
	Q1	4,6	4,7	5,0	4,7	4,6	4,7	4,6	4,6
	Q3	6,3	6,1	6,3	6,3	6,3	6,4	6,2	5,8
	P(paired t)	-	0,593	0,406	0,994	0,740	0,642	0,977	0,568

До хирургического вмешательства в группе РЯ-1 данный показатель демонстрировал минимальное значение — $3,89 \pm 1,00$ балла, что характеризовало состояние участниц исследования из этой группы как «неблагоприятное». Уже через неделю после хирургического вмешательства наблюдался рост значений: показатель увеличился до $4,03 \pm 0,65$ балла, превысив отметку в 4 балла., далее с 12-го месяца настроение находилось в диапазоне нормальных значений по САН ($5,75 \pm 0,57$ баллов на 12-м месяце, но $5,27 \pm 0,63$ балла – на 36-м). В группе РЯ-2 в течение всего срока наблюдения балльная оценка по домену «настроение» опросника САН была равной или выше 4-х баллов, однако начиная с 6 месяцев наблюдения достоверных различий с уровнем до хирургического вмешательства, составлявшем $4,24 \pm 1,12$ баллов не отмечалось, что свидетельствовало о возвращении настроения практически к дооперационному показателю.

5.4.7 Опросник для выявления дефицита магния (MDQ)

Высокий уровень ДМ сохранялся у женщин с РЯ как до операции, так и на протяжении первой недели после хирургического вмешательства. По данным шкалы MDQ, средние значения до операции составили $62,0 \pm 24,6$ балла в группе РЯ-1 и $58,1 \pm 26,6$ балла в группе РЯ-2, а в течение 1 недели после – $60,0 \pm 23,5$ и $59,6 \pm 28,7$ баллов, соответственно, демонстрируя тяжелый ДМ (различия с первоначальным уровнем статистически значимы).

Несмотря на дотацию магния, через 1 месяц оценка по MDQ у женщин из группы РЯ-1 все еще демонстрировала наличие среднего ДМ, составив $38,5 \pm 18,1$ балл, и только начиная с 3-го месяца наблюдения было идентифицировано отсутствие ДМ при оценке по MDQ у женщин с комплексной «активной» реабилитацией: начиная с этого срока и до конца исследования балльная оценка по MDQ находилась в пределах $22,3 \pm 6,5$ – $24,6 \pm 7,3$ баллов (Рисунок 5.14).

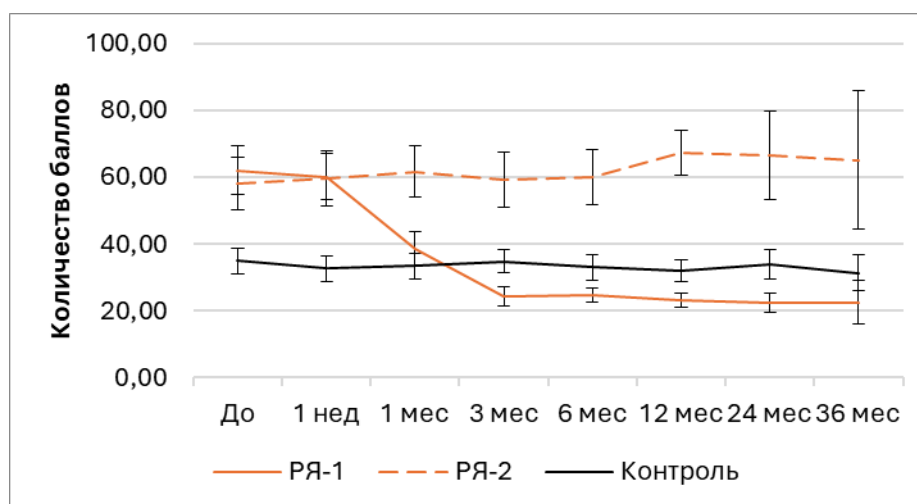


Рисунок 5.14 – Балльная оценка по MDQ у пациенток с РЯ и у женщин контрольной группы.

В группе РЯ-2, в течение всего периода восстановления после хирургического вмешательства идентифицировались симптомы тяжелого ДМ ($59,1 \pm 28,0$ – $67,3 \pm 22,4$ балла).

5.4.8 Тест оценки дефицита магния (ТОДМ)

ТОДМ продемонстрировал схожую с MDQ динамику. До хирургического вмешательства средний балл в группе пациенток, получавших комплексную «активную» реабилитацию после радикального хирургического вмешательства по поводу ранней стадии РЯ (РЯ-1) составил $14,3 \pm 4,8$ баллов – «умеренный ДМ», а в группе получавших реабилитацию в «пассивном» режиме (РЯ-2) – $15,2 \pm 5,5$ баллов – «выраженный ДМ»). Далее в группе РЯ-1 начиная с 1-го месяца восстановительного периода отмечалось постепенное снижение балльной оценки по ТОДМ: начиная с 3-го месяца наблюдения балльная оценка по ТОДМ демонстрировала нормальные значения, варьируясь в диапазоне значений $4,2 \pm 1,5$ – $6,6 \pm 3,6$ баллов, что соответствует отсутствию ДМ (Рисунок 5.15).

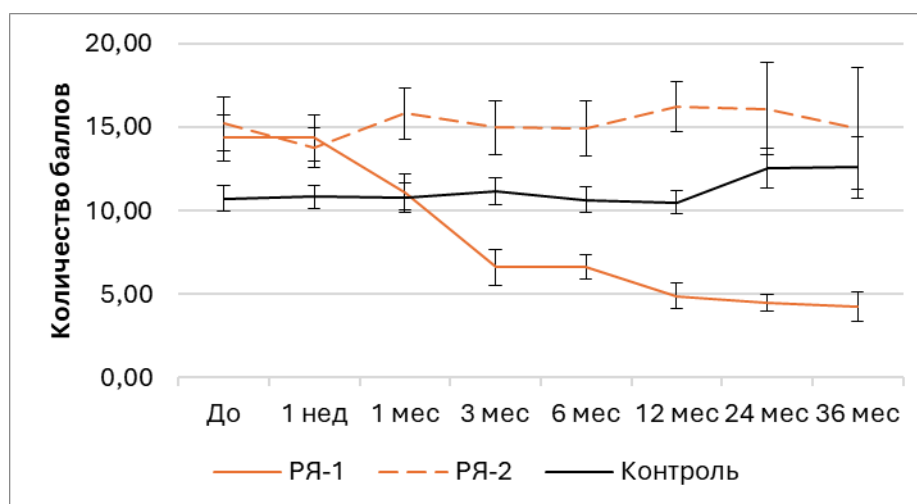


Рисунок 5.15 – Балльная оценка по ТОДМ у пациенток с РЯ и у женщин из контрольной группы

Балльная оценка по ТОДМ в группе РЯ-2 же, напротив, к 1-му месяцу наблюдения достигла $15,8 \pm 5,3$ баллов («выраженный ДМ»), и в последующем оставалась в пределах $14,9 \pm 5,8$ – $16,2 \pm 5,0$ баллов, т.е. на разных сроках наблюдения у женщин с «пассивной» реабилитацией продолжали иметь место клинические проявления умеренного, либо выраженного ДМ.

5.4.9 Уровень возврата к трудовой деятельности (УВТД)

В первый месяц наблюдения группа получавших комплексную «активную» реабилитацию демонстрировала почти двукратное превосходство по количеству вернувшихся к труду пациенток: 23,4% в группе РЯ-1 против 12,8% в группе РЯ-2. Спустя год динамика усилилась — к трудовой деятельности вернулись 97,9% женщин из группы РЯ-1 и лишь 51,1% из группы РЯ-2.

К третьему году доля работающих женщин в группе РЯ-1 составила 92,3%, тогда как в группе РЯ-2 она не превысила 58,3%. В абсолютных значениях это выглядело так: из 13 женщин группы РЯ-1 работали 12, а из 12 женщин группы РЯ-2 — только 7.

5.4.10 Коэффициент трудовой реабилитации (КТР)

Непосредственно после операции — в первую неделю и первый месяц — все пациентки, вернувшиеся к труду, продолжили работать на прежних позициях. Однако позже доля женщин, вернувшихся именно к прежней профессиональной деятельности, стало сокращаться, особенно заметно к концу наблюдения. Различия между группами к этому времени оказались существенными: в группе активной реабилитации (РЯ-1) к прежней работе вернулись 84,6% участниц, в то время как в группе пассивной реабилитации (РЯ-2) этот показатель не превысил 58,3%.

5.5 Оценка безопасности и выживаемости

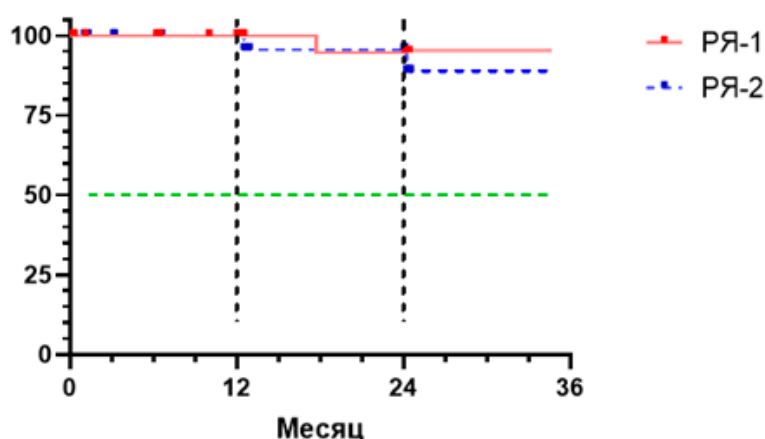
У пациенток с РЯ ни на одном из сроков наблюдения не было зарегистрировано НЯ и СНЯ, имеющих причинно-следственную связь с применением входящих в программы реабилитации вмешательств. Т.о., программа комплексной «активной» реабилитации после хирургического лечения РЯ обладает высокой безопасностью. По причине послеоперационных осложнений на 1-м году наблюдения выбыли 2 женщины из группы РЯ-1 и 1 – из группы РЯ-2. Еще у одной пациентки из группы РЯ-2 на первом году наблюдения имел место активный инфекционный и/или воспалительный процесс, что явилось причиной исключения из исследования. Рецидив ЗНО репродуктивной системы на 1-м году после хирургического вмешательства имел место у одной, на втором году – еще у одной пациентки из группы РЯ-2 (итого 2 пациентки, 3,6%). Среди получавших комплексную «активную» реабилитацию рецидив РЯ имел место на 2-м году после хирургического вмешательства у одной пациентки, которая была исключена из РР-популяции ранее на 1-м году наблюдения по причине некомплаентности (отказ от продолжения программы реабилитации). Остальные причины выбывания пациенток из исследования распределились следующим образом: в группе РЯ-1 33 женщины прекратили участие добровольно, как и 32 пациентки из группы РЯ-2.

Ещё 4 участницы из РЯ-1 и 5 из РЯ-2 не смогли завершить исследование из-за сложностей с заполнением анкет. Дополнительно по 2 пациентки из каждой группы (РЯ-1 и РЯ-2) выбыли из-за невозможности подтвердить диагноз и обеспечить непрерывный мониторинг в соответствии с требованиями исследования. Статистически значимых различий в количестве участниц, выбывших из исследования, не было.

Поскольку ни одна из трех имевших рецидив пациенток не погибла, ОВ в обеих группах сравнения составила 100%. БРВ в группе РЯ-1 составила 100% на 1-м году, 97,9% – на 2-м, 95,7 – на 3-м году наблюдения. БРВ в группе РЯ-2 на 1-м году составила 100%, на 2-м – 97,9%, на 3-м – 90,5% (Таблица 5.30, Рисунок 5.16). Так как показатель во всех случаях не пересекал уровень 50%, рассчитать мВБП было невозможно.

Таблица 5.30 – Оценка БРВ у пациенток с РЯ

Группа	За 1 год			За 2 года			За 3 года		
	Всего пациенток	Пациенток с рецидивом	БРВ, %	Всего пациенток	Пациенток с рецидивом	БРВ, %	Всего пациенток	Пациенток с рецидивом	БРВ, %
РЯ-1	54	0	100,0	47	1	97,9	23	1	95,7
РЯ-2	55	0	100,0	47	1	97,9	21	2	90,5



По оси ОХ – время после хирургического вмешательства (мес.); по оси ОУ – БРВ (%)

Рисунок 5.16 – График Каплана-Майера БРВ у пациенток с РЯ

ГЛАВА 6. РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОК С РАКОМ ВУЛЬВЫ

6.1 Клинико-анамнестическая характеристика

Средний возраст женщин в группах РВ-1 и РВ-2 составлял 55,2 (диапазон от 35 до 69) и 54,0 (диапазон от 32 до 68) лет, соответственно. В контрольной группе средний возраст был младше – 48,3 года (диапазон от 30 до 68 лет). Различия в возрасте пациенток были статистически значимы (Таблица 6.1).

Таблица 6.1 – Описательная статистика возраста пациенток с РВ и в контрольной группе (лет)

Параметр	РВ-1	РВ-2	Контроль
N	36	36	80
M	55,2	54,0	48,3
SD	8,2	9,8	5,3
95 % ДИ	(52,4; 58)	(50,6; 57,3)	(47,2; 49,5)
Min	35	32	30
Max	69	68	68
Me	55,5	55,5	48
Q1	49,5	46,5	46
Q3	62	62	51
P(ANOVA)	<0,0001		

Семейный статус пациенток сравниваемых групп также отличался, однако различия не носили статистически значимый характер. Так, в группе РВ-1 меньшее количество женщин, чем в РВ-2 состояло в официальном браке, но большее количество состояло в гражданском (Таблица 6.2).

Таблица 6.2 – Данные по семейному статусу пациенток с РВ и в контрольной группе

Семейный статус	РВ-1	РВ-2	Контроль
Замужем	12 (33,3%)	15 (41,7%)	26 (32,5%)
Гражданский брак	11 (30,6%)	7 (19,4%)	14 (17,5%)
Одинокая	4 (11,1%)	5 (13,9%)	12 (15,0%)
Разведенная	6 (16,7%)	5 (13,9%)	20 (25,0%)
Вдова	3 (8,3%)	4 (11,1%)	8 (10,0%)
Суммарно	36 (100,0%)	36 (100,0%)	80 (100,0%)
P(Fisher)	0,795		

Детородная функция не была реализована у 8,3% пациенток из группы РВ-1, 5,6% – из группы РВ-2 и у 8,8% участниц контрольной группы. В группе РВ-1 равное количество пациенток имели по одному или двух детей (44,4%). В группе РВ-2 больше половины женщин имели по 1 ребенку, в то время как большая часть участниц контрольной группы были матерями 2-х детей (Таблица 6.3). При этом отмечаемые различия не носили статистически значимый характер.

Таблица 6.3 – Данные по количеству детей у пациенток с РВ и в контрольной группе

Количество детей	РВ-1	РВ-2	Контроль
0	3 (8,3%)	2 (5,6%)	7 (8,8%)
1	16 (44,4%)	19 (52,8%)	24 (30,0%)
2	16 (44,4%)	10 (27,8%)	38 (47,5%)
3	1 (2,8%)	4 (11,1%)	8 (10,0%)
4	0 (0,0%)	1 (2,8%)	3 (3,8%)
Суммарно	36 (100,0%)	36 (100,0%)	80 (100,0%)
P(Fisher)	0,272		

Среди пациенток с РВ курили больше женщин, чем в контрольной группе (30,6% в группе РВ-1, 27,8% в группе РВ-2, но 16,3% в контрольной). Тем не менее, идентифицированные различия не были статистически достоверными (Таблица 6.4).

Таблица 6.4 – Данные по статусу курения пациенток с РВ и в контрольной группе

Курит	РВ-1	РВ-2	Контроль
1-нет	25 (69,4%)	26 (72,2%)	67 (83,8%)
2-да	11 (30,6%)	10 (27,8%)	13 (16,3%)
Суммарно	36 (100,0%)	36 (100,0%)	80 (100,0%)
P(χ^2)	0,156		

В большинстве случаев (61,1% и 58,3% в группах РВ-1 и РВ-2, соответственно) у пациенток имел место микроинвазивный РВ с инвазией 1–2 мм. У 39,9% пациенток из группы РВ-1 и 41,7% из группы РВ-2 имел место РВ с инвазией 3–5 мм (Таблица 6.5).

Таблица 6.5 – Данные по степени инвазии у пациенток с РВ

Степень инвазии	РВ-1	РВ-2	Суммарно
1–2 мм	14 (38,9%)	12 (33,3%)	26 (36,1%)
2–3 мм	6 (16,7%)	6 (16,7%)	12 (16,7%)
3–4 мм	8 (22,2%)	11 (30,6%)	19 (26,4%)
4–5 мм	6 (16,7%)	4 (11,1%)	10 (13,9%)
In situ	2 (5,6%)	3 (8,3%)	5 (6,9%)
Суммарно	36 (100,0%)	36 (100,0%)	72 (100,0%)
P(Fisher)	0,862		

У большинства пациенток в обеих группах был плоскоклеточный ороговевающий, либо плоскоклеточный неороговевающий РВ, в то время как базально-клеточный РВ имел место у 5,6% и 8,3% пациенток из групп РВ-1 и РВ-2, соответственно (Таблица 6.6).

Таблица 6.6 – Данные по типу гистологии РВ

Тип гистологии	РВ-1	РВ-2	Суммарно
1-неороговевающий	16 (44,4%)	15 (41,7%)	31 (43,1%)
2-ороговевающий	18 (50,0%)	18 (50,0%)	36 (50,0%)
3-базально-клеточный	2 (5,6%)	3 (8,3%)	5 (6,9%)
Суммарно	36 (100,0%)	36 (100,0%)	72 (100,0%)
P(Fisher)	1,000		

У половины пациенток из группы РВ-1 был РВ 1-й стадии по FIGO/TNM, у второй половины – 2-й стадии. В группе РВ-2 соотношение составило 55,6% и 44,4%, соответственно. Пациенткам с РВ I стадии выполнялась консервативная вульвэктомия, при РВ II стадии – консервативная вульвэктомия с удалением «сторожевого» лимфоузла.

Все различия между группами сравнения в клинико-анамнестических характеристиках, за исключением возраста, не имели статистической значимости и не носили клинически значимый характер, поэтому группы были признаны сопоставимыми, в отношении возраста применялась соответствующая поправка при построении математической модели.

6.2 Оценка качества жизни до хирургического вмешательства

Исходно, до хирургического вмешательства, у женщин с РВ идентифицировано существенное снижение КЖ. Суммарная балльная оценка КЖ по шкале FACT-V составила $119,2 \pm 9,0$ в группе РВ-1 и $117,8 \pm 9,7$ в группе РВ-2, ниже, чем в группе контроля, где данный показатель составлял $137,5 \pm 4,8$ баллов на этом же сроке наблюдения.

Оценка уровня дистресса по IPOS демонстрировала наличие сильного и сверхсильного дистресса в обеих группах женщин с РВ: у пациенток из группы РВ-1 она составляла $6,9 \pm 1,1$ баллов, из группы РВ-2 – $6,8 \pm 1,1$ баллов. Оценка по IPOS женщин из контрольной группы при этом составляла $1,6 \pm 0,9$ баллов, т. е. находилась в пределах нормы.

Оценка по опроснику FSFI у женщин с РВ до хирургического вмешательства выявила наличие сексуальной дисфункции: суммарный балл в группах РВ-1 и РВ-2 составил $24,36 \pm 2,53$ и $24,60 \pm 2,42$ балла, соответственно. Суммарный балл по FSFI у женщин контрольной группы на этом же сроке составил $27,89 \pm 2,05$ баллов.

Результаты оценки по шкале HADS продемонстрировали, что пациентки обеих групп испытывали высокий уровень тревожности: в группе РВ-1 он составил $11,8 \pm 1,2$ балла, а в группе РВ-2 — $11,9 \pm 1,6$ балла, что соответствует клинически выраженной тревоге. Уровень депрессии также превышал норму, достигая $10,7 \pm 1,3$ и $10,9 \pm 1,4$ балла соответственно, что соответствует субклинической депрессии. У женщин контрольной группы эти показатели составили $5,3 \pm 3,0$ и $5,1 \pm 3,0$, соответственно, что не выходит за пределы нормального диапазона значений.

Суммарная оценка по ММИ у пациенток из группы РВ-1 до хирургического вмешательства составила $17,0 \pm 6,9$ баллов, из группы РВ-2 – $16,3 \pm 9,3$ балла, что соответствует легкому течению климактерического синдрома. При этом в контрольной группе суммарный балл по ММИ составлял $11,5 \pm 4,0$ баллов, т. е. не превышал нормальных значений, хотя и находился близко к верхней границе нормы.

Суммарный балл по шкале EORTC-QLQ-30 у пациенток из группы РВ-1 до хирургического вмешательства составил $55,56 \pm 4,81$ балла, у женщин из группы РВ-2 – $56,52 \pm 3,33$ балла. Это – наименьший балл за весь период наблюдений, т. е. КЖ у женщин с РВ на временном интервале от постановки диагноза до хирургического лечения было снижено в наибольшей степени.

По шкале САН самочувствие и активность у пациенток из групп РВ-1 и РВ-2 расценивались как благоприятные, составив более 4-х баллов по каждому из доменов (Таблица 6.7). Свое настроение пациентки с РВ на временном интервале от постановки диагноза до хирургического лечения расценивали, напротив, как неблагоприятное: в группе РВ-1 оценка по данному домену составила $2,19 \pm 0,81$, в группе РВ-2 – $1,99 \pm 0,59$ баллов. Балльная оценка по всем доменам шкалы САН у представительниц контрольной группы на этом же сроке наблюдения превышала 5 баллов, что соответствует нормальным значениям.

Таблица 6.7 – Оценка пациенток с РВ до хирургического вмешательства и женщин из контрольной группы по шкале САН

Группа	Параметр	Самочувствие	Активность	Настроение
РВ-1	N	36	36	36
	M	4,17	4,11	2,19
	SD	1,61	0,91	0,81
	95 % ДИ	(3,63; 4,72)	(3,81; 4,42)	(1,92; 2,47)
	Min	1,2	2,6	1,0
	Max	6,7	6,0	3,7
	Me	4,8	4,3	2,2
	Q1	2,7	3,4	1,6
	Q3	5,5	4,8	2,8
РВ-2	N	36	36	36
	M	4,22	4,14	1,99
	SD	1,44	0,83	0,59
	95 % ДИ	(3,73; 4,70)	(3,86; 4,42)	(1,79; 2,19)
	Min	2,1	2,8	1,1
	Max	6,6	5,4	3,2
	Me	4,4	4,3	1,9
	Q1	2,7	3,4	1,5
	Q3	5,3	5,0	2,5
Контроль	N	80	80	80
	M	5,32	5,30	5,48
	SD	1,09	0,86	0,94
	95 % ДИ	(5,07; 5,56)	(5,11; 5,49)	(5,27; 5,69)
	Min	2,4	3,9	4,0

Продолжение Таблицы 6.7

	Max	6,9	7,0	7,0
	Me	5,4	5,3	5,4
	Q1	4,4	4,7	4,6
	Q3	6,3	5,9	6,3

Таким образом, на временном интервале от установления диагноза РВ до хирургического вмешательства установлено выраженное снижение КЖ, включая высокий уровень дистресса, наличие сексуальной дисфункции, клинически выраженных тревоги и депрессии. Хотя самочувствие и активность у женщин с РВ находились в диапазоне благоприятных значений, уровень настроения расценивался как неблагоприятный.

6.3 Динамическая оценка эффективности реабилитации инструментальными и лабораторными методами

6.3.1 Антропометрические показатели

Масса тела. Изначально масса тела в группе РВ-1 равнялась $71,9 \pm 9,5$ кг, а в группе РВ-2 — $69,9 \pm 10,4$ кг. В первую неделю после операции вес снизился в обеих группах: до $70,4 \pm 9,5$ кг в РВ-1 и до $68,6 \pm 10,1$ кг в РВ-2. Затем в группе с «активной» реабилитацией процесс похудения продолжился, и к концу исследования масса тела у участниц снизилась до $61,9 \pm 13,6$ кг. Это означает, что за три года наблюдения женщины в среднем потеряли около 10 кг. У женщин из группы «пассивной» реабилитации не отмечалось динамики в первые три месяца после хирургического вмешательства, когда вес составлял 68,6 кг. На последующих сроках наблюдения отмечалось его неуклонное увеличение, и к концу исследования вес составил $72,7 \pm 10,3$ кг, т. е. рост массы тела составил порядка 2,8 кг. Все различия были статистически достоверны относительно первоначальных значений.

Индекс массы тела и степень ожирения. ИМТ у пациенток в группе РВ-1 до хирургического вмешательства составлял $26,62 \pm 2,55$, в группе РВ-2 – $27,05 \pm 3,65$ кг/м². В течение 1 недели после хирургического вмешательства ИМТ в обеих группах значительно снизился (за счет снижения массы тела в этот же период) до $26,07 \pm 2,58$ кг/м² в группе РВ-1 и $26,52 \pm 3,55$ кг/м² в группе РВ-2 (Таблица 22). Далее динамика была разнонаправленной: в группе получающих комплексную «активную» реабилитацию ИМТ неуклонно снижался на всех сроках наблюдения, достигнув $23,19 \pm 4,93$ кг/м² через 3 года. В группе получающих «пассивную» реабилитацию – оставался практически без динамики в течение 3-х месяцев, находясь в диапазоне $26,49 \pm 3,77$ – $26,53 \pm 3,60$ кг/м², после чего отмечалась тенденция к повышению ИМТ. На 2-м и 3-м году исследования он практически сравнился с первоначальным ИМТ у женщин этой группы, составив $27,16 \pm 3,90$ и $27,80 \pm 3,49$ кг/м² соответственно ($p > 0,05$ в сравнении с показателем на 1-м визите) (Таблица 6.8).

Таблица 6.8 – ИМТ у пациенток с РЯ в анамнезе и у женщин контрольной группы (кг/м²)

Группа	Параметр	До операции	1 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
РВ-1	N	36	36	36	36	36	36	18	7
	M	26,62	26,07	25,83	24,44	24,10	23,76	23,39	23,19
	SD	2,55	2,58	2,63	3,23	3,03	2,61	3,38	4,93
	95 % ДИ	(25,76; 27,49)	(25,19; 26,94)	(24,94; 26,72)	(23,35; 25,53)	(23,08; 25,13)	(22,88; 24,65)	(21,71; 25,07)	(18,62; 27,75)
	Min	23,4	22,1	22,1	19,6	20,0	19,2	17,9	18,3
	Max	34,2	34,2	33,5	33,5	33,8	29,4	29,0	33,5
	Me	25,9	25,3	24,9	23,7	23,5	23,4	23,4	21,9
	Q1	24,8	24,4	24,0	21,7	22,4	21,7	21,1	20,6
	Q3	27,4	26,7	27,2	26,2	25,6	25,3	27,0	24,1
	P(paired t)	-	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	<0,000 1	0,0135
РВ-2	N	36	36	36	36	36	36	19	7
	M	27,05	26,52	26,53	26,49	26,66	26,71	27,16	27,80
	SD	3,65	3,55	3,60	3,77	3,66	3,72	3,90	3,49
	95 % ДИ	(25,82; 28,28)	(25,32; 27,72)	(25,31; 27,75)	(25,22; 27,77)	(25,42; 27,89)	(25,46; 27,97)	(25,28; 29,04)	(24,58; 31,02)
	Min	19,2	19,6	18,4	18,8	18,8	18,8	19,2	23,6
	Max	37,0	36,2	36,4	36,8	36,4	37,0	36,8	34,1
	Me	26,4	26,0	25,9	25,8	26,1	26,3	26,4	27,6

Продолжение Таблицы 6.8

	Q1	24,7	24,2	24,4	24,1	24,4	24,5	25,5	25,2
	Q3	28,4	27,6	28,1	27,6	27,6	28,0	28,3	29,8
	P(paired t)	-	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0002	0,0194	0,503	0,705
Кон- троль	N	80	80	80	80	80	80	47	24
	M	26,35	26,28	26,11	26,00	26,24	26,51	26,64	27,22
	SD	5,13	5,14	5,12	5,12	5,13	5,14	5,37	5,92
	95 % ДИ	(25,20; 27,49)	(25,13; 27,42)	(24,97; 27,25)	(24,86; 27,14)	(25,10; 27,38)	(25,36; 27,65)	(25,06; 28,21)	(24,72; 29,72)
	Min	17,5	17,5	17,5	16,9	17,8	17,8	18,7	19,0
	Max	40,3	39,9	39,9	40,3	40,3	40,8	41,7	44,3
	Me	25,2	25,2	25,1	24,9	25,2	25,5	25,7	26,8
	Q1	22,7	22,7	22,5	22,1	22,5	22,9	22,5	23,0
	Q3	29,8	29,5	29,7	29,7	30,1	29,9	30,1	30,2
	P(paired t)	-	0,085	<0,0001	<0,0001	0,130	0,0004	<0,0001	<0,0001

Недостаточная масса тела имела место у минимального количества женщин контрольной группы: если на первом году наблюдения таких было 1,3–3,8% на разных сроках, то на 2-м и 3-м году наблюдения недостаточная масса тела не была зафиксирована ни у одной женщины. У женщин с РВ в первый год наблюдения недостаточной массы тела не было ни у одной участницы, однако на 2-м году наблюдения недостаточная масса тела была идентифицирована у 2-х пациенток из группы РВ-1, которым проводили коррекционные мероприятия. В итоге на последнем сроке наблюдения недостаточная масса тела имела место у одной пациентки из данной группы.

У большинства пациенток с РВ до хирургического вмешательства было идентифицировано предожирение: доля больных с предожирением на первом визите составила 52,8% в группе РВ-1 и 55,6% в группе РВ-2. Далее в группе РВ-1 снижалась доля пациенток с предожирением и ожирением 1-й степени и увеличивалась доля женщин с нормальным ИМТ. К моменту завершения исследования в группе РВ-1 удалось достичь полного отсутствия случаев предожирения, а доля женщин с нормальным ИМТ возросла с 36,1% до 71,4%. В группе РВ-2 картина оказалась противоположной: количество пациенток с

предожирением достигло 71,4%, а доля женщин с нормальным ИМТ снизилась с 33,3% до 14,3%.

Объем талии и бедер. С 3-го месяца у женщин с активной реабилитацией (группа РВ-1) отмечалось снижение ОТ и ОБ. Напротив, в группе пассивной реабилитации (группа РВ-2) наблюдался их рост, а в контрольной группе значения практически не менялись.

Рассчитанное отношение ОТ к ОБ демонстрирует эту динамику (Таблица 6.9). Если в начале исследования данный индекс превышал 0,86 в группах РВ-1 и РВ-2, означая принадлежность пациенток к группе риска, то уже через 6 месяцев у получающих комплексную «активную» реабилитацию он вошел в границы «среднего» диапазона, а на 24-х и 36 месяцах наблюдения данное отношение можно было расценивать как «хорошее». В группе РВ-1 начиная с 1 месяца наблюдения различия по данному показателю были статистически достоверны по сравнению с первоначальным значением.

В группе получающих «пассивную» реабилитацию женщины продолжали находиться в группе риска в течение всего исследования: отношение ОТ к ОБ увеличивалось начиная с 3-го месяца наблюдения, достигнув к концу исследования показателя $0,92 \pm 0,06$.

Таблица 6.9 – Отношение талии к объему бедер у пациенток с РВ в анамнезе и у женщин из контрольной группы

Группа	Параметр	До операции	1 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
РВ-1	N	36	36	36	36	36	36	18	7
	M	0,88	0,88	0,87	0,86	0,81	0,81	0,79	0,78
	SD	0,06	0,06	0,06	0,06	0,08	0,11	0,12	0,08
	95 % ДИ	(0,86; 0,90)	(0,86; 0,90)	(0,85; 0,89)	(0,84; 0,89)	(0,79; 0,84)	(0,77; 0,85)	(0,73; 0,85)	(0,71; 0,86)
	Min	0,77	0,77	0,75	0,74	0,69	0,59	0,58	0,69
	Max	0,99	0,99	0,98	0,98	0,99	1,08	0,97	0,94
	Me	0,88	0,88	0,87	0,87	0,82	0,83	0,81	0,78
	Q1	0,84	0,84	0,82	0,82	0,75	0,74	0,67	0,72
	Q3	0,92	0,92	0,92	0,91	0,86	0,90	0,89	0,81
	P(paired t)	-	0,986	0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001	0,0007	0,0115

Продолжение Таблицы 6.9

PB-2	N	36	36	36	36	36	36	19	7
	M	0,89	0,89	0,89	0,90	0,90	0,91	0,91	0,92
	SD	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
	95 % ДИ	(0,87; 0,91)	(0,87; 0,91)	(0,87; 0,91)	(0,88; 0,92)	(0,87; 0,92)	(0,88; 0,93)	(0,88; 0,94)	(0,87; 0,98)
	Min	0,75	0,75	0,76	0,75	0,78	0,77	0,82	0,80
	Max	1,00	1,00	1,02	1,03	1,05	1,04	1,01	0,96
	Me	0,90	0,90	0,90	0,90	0,91	0,91	0,91	0,95
	Q1	0,84	0,84	0,84	0,86	0,85	0,86	0,85	0,88
	Q3	0,94	0,93	0,93	0,94	0,94	0,95	0,96	0,96
	P(paired t)	-	0,326	0,391	0,0075	0,0378	<0,0001	0,262	0,303
Контроль	N	80	80	80	80	80	80	47	24
	M	0,81	0,81	0,83	0,82	0,82	0,81	0,81	0,83
	SD	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,06	0,07
	95 % ДИ	(0,80; 0,83)	(0,80; 0,83)	(0,81; 0,84)	(0,80; 0,83)	(0,80; 0,83)	(0,79; 0,82)	(0,79; 0,83)	(0,80; 0,85)
	Min	0,65	0,66	0,66	0,68	0,65	0,63	0,68	0,70
	Max	1,06	1,08	1,09	1,09	1,09	1,07	0,98	0,97
	Me	0,81	0,82	0,83	0,82	0,82	0,81	0,82	0,83
	Q1	0,77	0,77	0,79	0,78	0,78	0,76	0,75	0,78
	Q3	0,84	0,85	0,86	0,85	0,85	0,84	0,85	0,87
	P(paired t)	-	0,254	<0,0001	0,0086	0,0007	0,0159	0,108	0,0002

Тем не менее, идентифицированный рост отношения ОТ к ОБ в группе PB-2 на сроках 24 и 36 месяцев не носил статистически значимый характер по сравнению с первоначальным значением, поэтому справедливо утверждать лишь об имеющейся тенденции к увеличению данного показателя. В любом случае динамика в группах PB-1 и PB-2 была разнонаправленной, что демонстрирует эффективность комплексной «активной» реабилитации.

6.3.2 pH среды влагалища

У пациенток с РВ до хирургического вмешательства pH среды влагалища составлял в группе PB-1 $6,03 \pm 0,79$, в группе PB-2 – $5,86 \pm 0,81$. Далее в группе PB-1 данный показатель снизился до $4,14 \pm 0,18$ к концу наблюдения, достигнув, таким образом, нормальных значений.

В группе РВ-2 рН влагалища неуклонно возрастал на протяжении всего исследования. Статистическая достоверность различий с первоначальными значениями была установлена на 6, 12 и 24 месяцах после операции, когда рН среды составлял $6,09 \pm 0,62$ $6,18 \pm 0,63$ $6,43 \pm 0,73$, соответственно. На последнем сроке наблюдения за счет некоторого снижения данного значения и уменьшения количества пациенток рН среды уже значимо не отличался от первоначального, составив $6,30 \pm 0,61$.

Количество пациенток с нормальным (3,8–4,5) рН среды влагалища в группе РВ-1 составляло всего 5,6% до хирургического лечения, но увеличивалось до 100% на 1 и 2 годах после лечения. В группе РВ-2 до хирургического лечения количество пациенток с нормальным рН среды влагалища также составляло 5,6%, продолжало оставаться таковым в течение 3-х месяцев после хирургического вмешательства, и Позже в этой группе нормальные значения рН влагалищной среды перестали встречаться: у всех женщин без исключения рН среды влагалища оказался выше нормы.

6.3.3 Биоценоз влагалища

В группе получавших комплексную «активную» реабилитацию после радикального хирургического вмешательства по поводу ранней стадии РВ (РВ-1) доля женщин с нормоценозом существенно возросла — с 30,6% до 55,6% к концу исследования. Уровень умеренного дисбиоза оставался в границах 27,8–36,1%. Одновременно наблюдалось значительное снижение числа случаев выраженного дисбиоза, который уменьшился с 41,7% до 13,9%. В группе получавших реабилитацию в «пассивном» режиме (РВ-2) ситуация развивалась в обратном направлении: число случаев умеренного и выраженного дисбиоза постепенно увеличилось — с 27,8% до 33,3% и с 44,4% до 47,2%, а доля нормоценоза снизилась с 27,8% до 19,4%, соответственно.

6.3.4 Углеводный профиль

6.3.4.1 Глюкоза

У пациенток с РВ уровень глюкозы несколько превышал норму до хирургического вмешательства, составляя в группе РВ-1 $5,89 \pm 0,52$ ммоль/л., в группе РВ-2 – $5,88 \pm 0,51$ ммоль/л). В течение 1 недели после хирургического вмешательства уровень глюкозы в крови поднялся в обеих группах сравнения, достигнув значений $6,10 \pm 0,52$ ммоль/л в группе РВ-1 и $6,11 \pm 0,52$ ммоль/л в группе РВ-2.

Далее в группе РВ-1 уровень глюкозы снижался, достоверными различия становились с 3-го месяца наблюдений, когда он составил $5,65 \pm 0,58$ ммоль/л. На последующих сроках наблюдения концентрация глюкозы в крови у пациенток с комплексной «активной» реабилитацией уже соответствовала верхней границе нормы, оставаясь в диапазоне $5,22 \pm 0,62$ – $5,54 \pm 0,97$ ммоль/л.

В группе РВ-2 в течение 1-36 месяца наблюдений уровень глюкозы в крови в течение всего срока наблюдения не снижался меньше 6 ммоль/л, составив на последнем визите $6,50 \pm 0,26$ ммоль/л. Следует отметить, что вследствие снижения количества обследованных пациенток на последнем визите с изначальных 36 до 7 в каждой группе различия с первоначальным уровнем данного показателя переставали иметь статистическую значимость, но тенденция к приближению к норме в группе РВ-1 и существенному превышению нормативных значений содержания глюкозы в группе РВ-2 была, тем не менее, очевидной.

Результаты анализа смешанной модели дополнительно подкрепляют выводы, показывая устойчивое и значимое снижение концентрации глюкозы в крови на всех этапах исследования у пациенток, получавших комплексную «активную» реабилитацию (группа РВ-1), в то время как у получающих «пассивную» реабилитацию – статистически значимой динамики не отмечалось (Таблица 6.10).

Таблица 6.10 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения уровня глюкозы в крови у пациенток с РВ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,972	<0,001	0,931	1,012
Возраст, на 1 год	-0,002	0,261	-0,005	0,001
Время, на 1 мес.	0,006	<0,001	0,003	0,008
Группа (Контроль=реф)				
РВ-1	-0,337	<0,001	-0,416	-0,258
РВ-2	0,013	0,735	-0,064	0,091
Взаимодействие Группа*Время				
РВ-1	-0,030	<0,001	-0,035	-0,026
РВ-2	0,002	0,476	-0,003	0,006

Изначально нормальный уровень глюкозы был зафиксирован лишь у 27,8% участниц группы РВ-1 и 33,3% группы РВ-2. Спустя 12 месяцев после операции в группе комплексной «активной» реабилитации (группа РВ-1) доля таких пациенток увеличилась до 69,4%. Однако к 24 месяцам наблюдения этот показатель сократился до 50,0%, а к 36 месяцам после хирургического вмешательства — до 42,9%. В группе пассивной реабилитации (группа РВ-2) положение было менее благоприятным: к 12 месяцу после операции только 8,3% женщин имели нормальный уровень глюкозы. На более поздних сроках наблюдения нормальные значения полностью исчезли — у всех 100% участниц группы РВ-2 уровень глюкозы оказался выше нормы.

Результаты построения смешанной модели логистической регрессии демонстрируют, что у пациенток с комплексной «активной» реабилитацией вероятность достичь нормы по содержанию глюкозы в крови в течение исследования существенно выше, чем у пациенток, получавших «пассивную» реабилитацию (Таблица 6.11).

Таблица 6.11 – Результаты смешанной модели логистической регрессии для анализа доли пациенток с РВ, достигших нормы по показателю уровня глюкозы в крови

Фактор	OR	p	95% ДИ для OR	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,002	<0,001	0,001	0,005
Возраст, на 1 год	1,011	0,578	0,971	1,055
Время, на 1 мес.	0,974	0,136	0,941	1,008
Группа (Контроль=реф)				
РВ-1	13,078	<0,001	5,736	29,816
РВ-2	1,651	0,199	0,768	3,547

Продолжение Таблицы 6.11

Взаимодействие Группа*Время				
PB-1	1,184	<0,001	1,110	1,263
PB-2	0,840	0,015	0,731	0,966

6.3.4.2 Инсулин

Перед хирургическим вмешательством уровень инсулина у женщин с РВ превышал значения контрольной группы почти в два раза, тем не менее оставаясь в рамках нормы. В частности, при первом обследовании в группе РВ-1 средняя концентрация инсулина в крови составила $21,71 \pm 2,14$ мкМЕ/мл, в группе РВ-2 – $21,83 \pm 1,57$ мкМЕ/мл. Далее у пациенток из группы РВ-1 уровень инсулина снижался, достигнув на 3-м году наблюдения $12,00 \pm 1,23$ мкМЕ/мл, в то время как в группе РВ-2 содержание инсулина в плазме крови понизилось только до $18,45 \pm 1,28$ мкМЕ/мл на этом же сроке наблюдения. Тем не менее, в обеих группах пациенток уровень инсулина оставался выше, чем в контрольной, где на этом же сроке он составил $10,53 \pm 1,87$ мкМЕ/мл. Различия с первоначальными показателями в группе РВ-1 были достоверны начиная с 6-го месяца и до конца исследования, в группе РВ-2 – начиная с первого месяца и до конца исследования.

Результаты работы со смешанной моделью продемонстрировали явную и значимую тенденцию к постепенному снижению содержания инсулина в крови в течение всего срока наблюдения в обеих группах, однако в группе получающих комплексную «активную» реабилитацию (группа РВ-1) она была более чем в 4 раза выше, чем у получающих «пассивную» реабилитацию (Таблица 6.12).

Среди женщин из группы РВ-1 у одной пациентки (2,8%) уровень инсулина был выше нормы до и в течение 1 месяца после хирургического вмешательства, после чего он вошел в пределы нормы. Т.о., далее у всех пациенток из группы РВ-1 содержание инсулина в крови не превышало норму. В течение всего периода наблюдения у всех женщин из группы РВ-2 уровень инсулина не превышал норму. В контрольной группе у 1 (1,3%) женщины на 3-м визите он был ниже нормы, у 1 пациентки на 1-м и 2-м (1,3%), у 2-х пациенток на 3-м – 7 визитах (2,5–4,3%) он

превышал норму. Это может быть связано с наличием у этих пациенток соответствующих коморбидных заболеваний и состояний (инсулинорезистентность, сахарный диабет).

Таблица 6.12 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения уровня инсулина в крови у пациенток с РВ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,474	<0,001	0,354	0,593
Возраст, на 1 год	0,005	0,822	-0,038	0,047
Время, на 1 мес.	-0,003	0,764	-0,024	0,018
Группа (Контроль=реф)				
РВ-1	5,297	<0,001	3,704	6,890
РВ-2	5,494	<0,001	3,899	7,089
Взаимодействие Группа*Время				
РВ-1	-0,391	<0,001	-0,432	-0,350
РВ-2	-0,090	<0,001	-0,130	-0,050

6.3.4.3 НОМА-IR

У пациенток с РВ, в отличие от женщин из группы контроля, индекс инсулинорезистентности всегда превышал норму, хотя и весьма близко приближался к ней в группе РВ-1 на 24-м и 36-м месяцах наблюдения.

У получавших комплексную «активную» реабилитацию НОМА-IR до хирургического вмешательства и в течение 1 месяца после нее значимо не изменялся, после чего отмечалось его снижение с первоначальных $5,69 \pm 0,77$ до $2,93 \pm 0,45$ на 3-м году наблюдения (Рисунок 6.1). В группе получавших «пассивную» реабилитацию НОМА-IR не снижался менее чем до $5,31 \pm 0,52$, при этом различия с первоначальным значением до хирургического вмешательства ($5,71 \pm 0,69$) на большинстве сроков наблюдения не были статистически достоверны.

Результаты построения смешанной модели демонстрируют значимую динамику снижения НОМА-IR в течение всего срока наблюдения в обеих группах пациенток, однако в группе получающих комплексную «активную» реабилитацию она была в 5,8 раза выше, чем у получающих «пассивную» реабилитацию (Таблица 6.13).

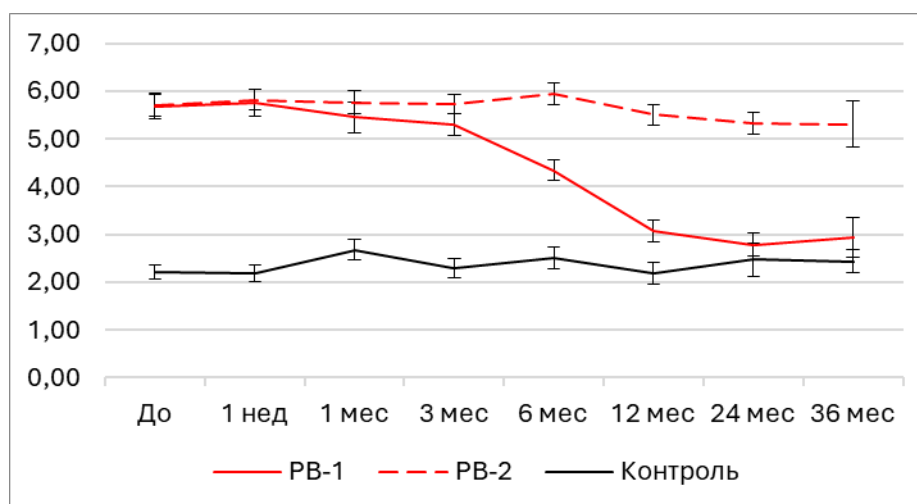


Рисунок 6.1 – Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) у пациенток с РВ и у женщин контрольной группы

Таблица 6.13 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения НОМА-IR у пациенток с РВ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,560	<0,001	0,435	0,685
Возраст, на 1 год	0,005	0,420	-0,007	0,167
Время, на 1 мес.	0,002	0,453	-0,004	0,008
Группа (Контроль=реф)				
РВ-1	1,122	<0,001	0,637	1,608
РВ-2	1,490	<0,001	1,003	1,976
Взаимодействие Группа*Время				
РВ-1	-0,121	<0,001	-0,132	-0,110
РВ-2	-0,021	<0,001	-0,032	-0,010

В контрольной группе доля женщин с нормальным НОМА-IR снизилась с 85,0% до операции до 66,7% к концу наблюдения, что объясняется ростом числа пациенток с повышенной инсулинорезистентностью. В группе РВ-1 картина была следующей: до операции нормальные значения НОМА-IR полностью отсутствовали; лишь одна пациентка (2,8%) продемонстрировала норму на 1-й неделе и 1-м месяце после вмешательства, однако к 3-му и 6-му месяцам нормальные показатели снова не идентифицировались. На 12-м месяце наблюдения пациенток с нормальным НОМА-IR было 30,6%, на 24-м – 38,9%, и на 36-м – 42,9%. При этом НОМА-IR в группе РВ-2 оставался выше нормы у всех пациенток в течение всего исследования. Результаты смешанной модели логистической регрессии для анализа доли пациенток с РВ, достигших нормы по

НОМА-IR, это подтверждают: в модели была установлена статистически значимая ($p < 0.001$) вероятность положительной динамики по данному показателю только в группе РВ-1 (Таблица 6.14).

Таблица 6.14 – Результаты смешанной модели логистической регрессии для анализа доли пациенток с РВ, достигших нормы по НОМА-IR

Фактор	OR	p	95% ДИ для OR	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,325	<0,001	0,201	0,525
Возраст, на 1 год	0,993	0,769	0,948	1,041
Время, на 1 мес.	0,997	0,807	0,973	1,022
Группа (Контроль=реф)				
РВ-1	0,163	0,042	0,028	0,934
РВ-2	-	-	-	-
Взаимодействие Группа*Время				
РВ-1	1,154	<0,001	1,091	1,222
РВ-2	-	-	-	-

6.3.5 Маркеры воспаления

6.3.5.1 Лептин

У пациенток, получавших комплексную «активную» реабилитацию, не превышая референсных значений, но находясь выше, чем у представительниц контрольной группы в течение всего периода наблюдения, уровень лептина в первый месяц был в диапазоне $25,24 \pm 5,60$ – $25,43 \pm 5,08$ нг/мл, после чего начинал статистически значимо снижаться, достигнув $14,06 \pm 3,52$ нг/мл к концу исследования (Рисунок 6.2). Концентрация лептина у пациенток с «пассивной» реабилитацией (группа РВ-2) демонстрировала заметную динамику роста. В течение первой недели после операции она увеличилась с $25,15 \pm 3,86$ нг/мл до $26,77$ нг/мл ($p = 0,0150$), а к 6-му месяцу достигла $27,28 \pm 4,20$ нг/мл ($p = 0,0011$), превышая референсные значения. На последующих временных интервалах наблюдения уровень лептина вернулся в пределы нормы, не демонстрируя значимых отличий от начальных показателей и продолжая оставаться выше $24,04 \pm 2,86$ нг/мл.

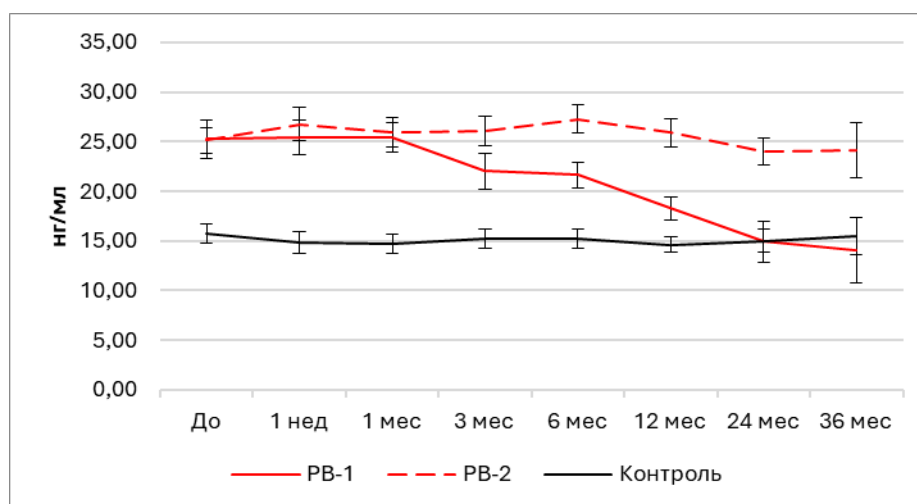


Рисунок 6.2 – Уровень лептина в крови у пациенток с РВ и у женщин контрольной группы

Результаты анализа смешанной модели подтвердили, что снижение уровня лептина в крови было статистически значимым только у представительниц группы РВ-1 (получающих «активную» реабилитацию). У пациенток группы РВ-2 (получающих реабилитацию в пассивном режиме) динамика изменений этого показателя оказалась практически идентичной контрольной группе и не продемонстрировала достоверных отличий (Таблица 6.15).

Таблица 6.15 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения уровня лептина в крови у пациенток с РВ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,540	<0,001	0,469	0,612
Возраст, на 1 год	-0,006	0,769	-0,050	0,037
Время, на 1 мес.	-0,000	0,978	-0,032	0,031
Группа (Контроль=реф)				
РВ-1	4,442	<0,001	3,301	5,584
РВ-2	6,204	<0,001	5,077	7,332
Взаимодействие Группа*Время				
РВ-1	-0,403	<0,001	-0,464	-0,342
РВ-2	-0,056	0,068	-0,117	0,004

Если в группе РВ-1 до хирургического вмешательства доля пациенток с нормальным уровнем лептина составила 58,3%, то уже в течение полугода восстановительного периода она прогрессивно выросла, составив на 6-м и 12-м

месяцах 94,4%, а на 24-м и 36-м месяцах наблюдения – 100%, как и в контрольной группе на данных сроках наблюдения.

В группе пациенток с «пассивной» реабилитацией доля женщин с нормальным уровнем лептина до хирургического вмешательства была больше, чем в группе РВ-1, составив 75,0%. В течение первого года наблюдения она снижалась, составив через 6 месяцев 44,4%, а 12 месяцев 61,1%. На 24-м месяце наблюдения она превысила первоначальное значение, достигнув 84,2%, и только к концу исследования достигла 100%. Т.о., динамика возрастания доли пациенток с нормальным уровнем лептина гораздо более интенсивная в группе получающих комплексную «активную» реабилитацию.

Построение смешанной модели логистической регрессии позволило подтвердить, что у женщин, получавших активную реабилитацию (группа РВ-1), имеются статистически значимые шансы достичь нормы по уровню лептина. В отличие от них, у пациенток с пассивной реабилитацией (группа РВ-2) такая тенденция минимальна, оставаясь статистически незначимой (Таблица 6.16).

Таблица 6.16 – Результаты смешанной модели логистической регрессии для анализа доли пациенток с РВ, достигших нормы по показателю уровня лептина в крови

Фактор	OR	p	95% ДИ для OR	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,892	0,133	0,769	1,035
Возраст, на 1 год	1,006	0,616	0,983	1,030
Время, на 1 мес.	1,048	0,384	0,943	1,165
Группа (Контроль=реф)				
РВ-1	0,123	0,034	0,018	0,851
РВ-2	0,082	0,010	0,012	0,553
Взаимодействие Группа*Время				
РВ-1	1,361	0,017	1,056	1,756
РВ-2	1,002	0,977	0,896	1,120

6.3.5.2 Фактор некроза опухоли альфа

Уровень ФНО-α в сыворотке крови у женщин с РВ в течение всего срока наблюдения существенно превышал референсные значения, в то время как в контрольной группе оставался в их пределах.

До хирургического вмешательства уровень ФНО- α в крови составлял $24,13 \pm 4,22$ пг/мл в группе РВ-1 и $23,42 \pm 4,99$ пг/мл в группе РВ-2, соответственно. У получающих комплексную «активную» реабилитацию он далее статистически значимо снижался до $11,74 \pm 2,51$ пг/мл на 3-м году наблюдения, тем не менее не достигнув референсных значений (Рисунок 6.3).

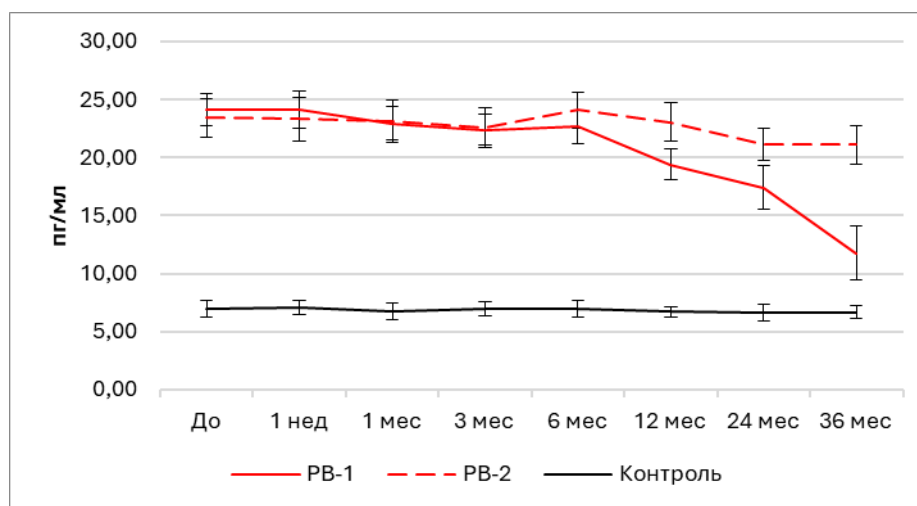


Рисунок 6.3 – Сывороточная концентрация ФНО- α у пациенток с РВ и у женщин контрольной группы

У получающих «пассивную» реабилитацию динамика снижения уровня ФНО- α была гораздо менее выраженной: к концу исследования уровень ФНО- α в сыворотке крови составил $21,08 \pm 4,96$ пг/мл, при этом различия с первоначальным уровне приобретали статистическую значимость только на 24-м и 36-м месяцах исследования ($p=0,048$ на обоих сроках).

Результаты построения смешанной модели демонстрируют значимую динамику снижение ФНО- α в течение всего срока наблюдения в обеих группах, однако в группе получающих комплексную «активную» реабилитацию она была почти в 5 раз выше, чем у получающих «пассивную» реабилитацию (Таблица 6.17).

В течение всего периода наблюдения в группе РВ-1 ни у одной женщины уровень ФНО- α в сыворотке крови не находился в пределах нормы. В группе РВ-2 нормальное содержание ФНО- α в крови отмечалось у 1 пациентки (2,8%) до и в течение 1 недели после хирургического вмешательства, после чего на

последующих сроках наблюдения у всех пациенток уровень ФНО- α в крови превышал референсный интервал.

Таблица 6.17 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения уровня ФНО- α в крови у пациенток с РВ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,404	<0,001	0,330	0,477
Возраст, на 1 год	-0,012	0,551	-0,051	0,027
Время, на 1 мес.	-0,008	0,596	-0,037	0,021
Группа (Контроль=реф)				
РВ-1	10,024	<0,001	8,551	11,496
РВ-2	9,925	<0,001	8,503	11,346
Взаимодействие Группа*Время				
РВ-1	-0,306	<0,001	-0,358	-0,243
РВ-2	-0,062	0,004	-0,104	-0,020

6.3.5.3 Интерлейкин-6

До хирургического вмешательства концентрация ИЛ-6 в крови у женщин группы РВ-1 составляла $25,91 \pm 6,19$ пг/мл, группы РВ-2 – $25,38 \pm 6,60$ пг/мл, существенно превышая референсные значения.

Далее у получающих комплексную «активную» реабилитацию уровень ИЛ-6 в крови неуклонно снижался, составив к концу наблюдения $10,83 \pm 5,75$ пг/мл ($p=0,0029$ по сравнению с первоначальным уровнем). У пациенток с «пассивной» реабилитацией значимого снижения сывороточного уровня ИЛ-6 не было: к концу наблюдения его концентрация в крови составила $24,86 \pm 5,33$ пг/мл, при этом ни на одном из сроков наблюдения его различия с концентрацией до хирургического вмешательства не были статистически достоверными (Рисунок 6.4).

Результаты построения смешанной модели свидетельствуют о выраженной динамике уменьшения концентрации ИЛ-1 в крови в течение всего срока наблюдения в группе пациенток, получающих комплексную «активную» реабилитацию (группа РВ-1), тогда как динамика изменения его концентрации у получающих «пассивную» реабилитацию (группа РВ-2) не носит статистически значимый характер (Таблица 6.18).

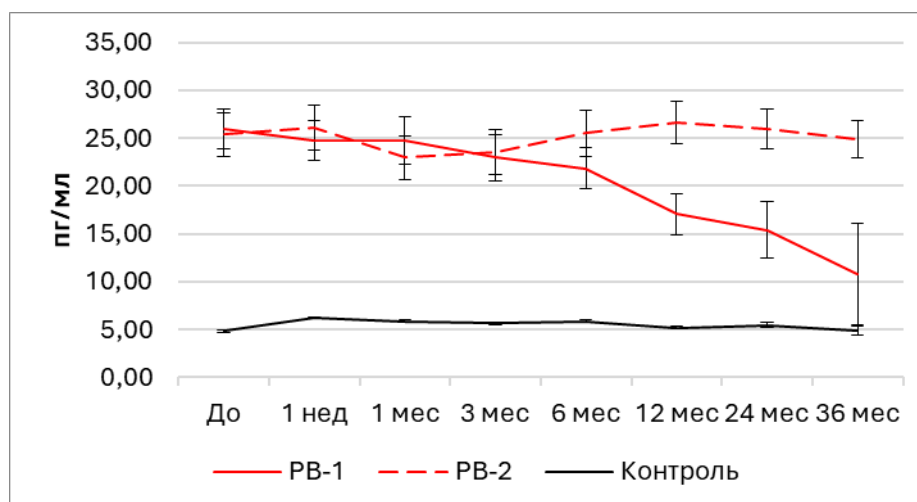


Рисунок 6.4 – Уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) у крови у пациенток с РВ и у женщин контрольной группы

Таблица 6.18 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения уровня ИЛ-6 в крови у пациенток с РВ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,309	<0,001	0,241	0,377
Возраст, на 1 год	-0,013	0,546	-0,054	0,029
Время, на 1 мес.	-0,018	0,370	-0,057	0,021
Группа (Контроль=реф)				
РВ-1	12,632	<0,001	10,907	14,357
РВ-2	12,984	<0,001	11,307	14,661
Взаимодействие Группа*Время				
РВ-1	-0,437	<0,001	-0,513	-0,361
РВ-2	0,039	0,177	-0,018	0,097

В контрольной группе доля женщин с нормальным уровнем ИЛ-6 варьировала в широких пределах в течение всего исследования: от 28,8% до 100,0% на разных сроках наблюдения. В группе получающих комплексную «активную» реабилитацию (РВ-1) нормальный уровень ИЛ-6 до операции и в первую неделю после неё был зафиксирован только у одной пациентки. Через 1 и 3 месяца таких женщин стало две (5,6%), а к 6 месяцам снова осталась одна. На 1-м и 2-м годах наблюдения нормальных значений не наблюдалось, но к концу исследования количество пациенток с таковыми увеличилось до 2-х, что составило 28,6%. В группе РВ-2 в течение первого полугодия была 1 пациентка с ИЛ-6 в крови в пределах нормы (2,8%); на последующих сроках наблюдения таковых не было.

6.3.6 Липидный профиль

6.3.6.1 Общий холестерин

В группе пациенток с РВ (группы РВ-1 и РВ-2) до операции средний показатель содержания общего холестерина в крови был равен $6,39 \pm 0,96$ ммоль/л и $6,18 \pm 0,91$ ммоль/л соответственно. У тех, кто проходил программу «активной» реабилитации, содержание холестерина в сыворотке крови снизилось ниже 6 ммоль/л уже через полгода, составив $4,83 \pm 0,86$ ммоль/л. К завершению наблюдения этот показатель уменьшился до $4,15 \pm 0,90$ ммоль/л. Различия с первоначальным уровнем статистически достоверны начиная с 6 месяца и до конца наблюдения, более того, на этом сроке уровень общего холестерина в крови сравнился с таковым в контрольной группе, где он составил $4,15 \pm 1,18$ ммоль/л.

У больных, проходивших базовую («пассивную») реабилитацию, снижение общего холестерина ниже 6 ммоль/л наблюдалось лишь спустя 24 месяца после операции, достигнув значения $5,98 \pm 1,93$ ммоль/л. Однако динамика изменений холестерина не демонстрировала статистически значимых отличий от исходных показателей на всех этапах наблюдения., т. е. здесь представляется возможным говорить только о некоторой тенденции к его снижению.

В контрольной группе доля женщин с уровнем общего холестерина в крови в пределах нормы на всех сроках наблюдения составляла от 71,3 до 83,8%. Среди пациенток с РВ уровень общего холестерина в крови ниже нормы имел место у 5,6% пациенток группы РВ-1 через 12, у 33,3% – через 24 и у 14,3% – через 36 месяцев после хирургического вмешательства. Среди пациенток, проходивших комплексную программу «активной» реабилитации (группа РВ-1), исходно лишь 33,3% имели нормальный уровень холестерина в крови. Однако в процессе восстановления этот показатель стабильно рос, достигнув 88,9% к 6 и 12 месяцу наблюдения. В дальнейшем отмечалась коррекция до 66,7% на двухлетнем сроке, после чего к концу третьего года доля женщин с нормальными значениями холестерина вновь возросла до 85,7%. В группе РВ-2 доля женщин с содержанием

общего холестерина в крови в пределах нормы до хирургического вмешательства составляла 47,2. Снизившись в течение 1 недели после хирургического вмешательства до 27,8%, на последующих сроках наблюдения она варьировала в пределах 33,3–57,9%, т. е. была меньше, нежели в группе РВ-1.

6.3.6.2 Триглицериды

Уровень триглицеридов в плазме крови у пациенток с РВ снижался в обеих группах сравнения: в группе РВ-1 он составлял $2,38 \pm 0,75$ ммоль/л до хирургического вмешательства и $1,45 \pm 0,14$ ммоль/л на 3-м году наблюдения. Различия с уровнем триглицеридов в крови до хирургического вмешательства становились статистически достоверными начиная с 3-го месяца наблюдения.

В группе РВ-2 средние значения содержания триглицеридов в сыворотке крови были следующими: до хирургического вмешательства – $2,30 \pm 0,46$ ммоль/л, на 3-м году наблюдения – $2,09 \pm 0,12$ ммоль/л. Однако, в этой группе колебания уровня триглицеридов в крови не имели статистически достоверных различий с первоначальным уровнем ни на одном из сроков наблюдения.

Во всех группах у подавляющего большинства участниц исследования уровень триглицеридов находился в пределах нормы: в контрольной группе доля женщин с нормальным содержанием триглицеридов в крови была на разных сроках наблюдения 93,6–100,0%; в группе РВ-1 – 94,4–100,0%, в группе РВ-2 – 86,1–100,0%.

6.3.6.3 Липопротеиды высокой плотности

Среди пациенток, получающих комплексную «активную» реабилитацию, уровень ЛПВП в плазме крови значимо увеличивался на 6-м месяце наблюдения: если до хирургического вмешательства он составлял $1,31 \pm 0,22$ ммоль/л, то на 6-м месяце реабилитации он был $1,42 \pm 0,21$ ммоль/л. Далее вследствие тенденции к снижению уровня триглицеридов в крови и меньшего количества пациенток на

сроках 24 и 36 месяцев после хирургического вмешательства статистическая значимость теряется, при этом средний уровень ЛПВП на этих сроках был даже ниже, чем до хирургического вмешательства, составив $1,26 \pm 0,19$ и $1,24 \pm 0,19$ ммоль/л, соответственно. Несмотря на то, что уровень ЛПВП в крови продолжал оставаться в пределах нормы, негативная динамика диктует необходимость организации более тщательного нутрициального и медикаментозного контроля липидного профиля в отдаленном восстановительном периоде после лечения РВ.

В группе РВ-2 тенденция к снижению концентрации ЛПВП в сыворотке крови имела место преимущественно в первые два года наблюдения: если до хирургического вмешательства уровень ЛПВП был $1,30 \pm 0,19$ ммоль/л, то через 12 месяцев – $1,18 \pm 0,14$ ммоль/л, и через 24 месяца – $1,19 \pm 0,16$ ммоль/л. На последнем сроке наблюдения уровень ЛПВП практически возвращался к первоначальному, составив $1,29 \pm 0,09$ ммоль/л. Статистически значимые различия в группе РВ-2 отсутствовали на всех этапах исследования, за исключением данных, полученных через год после операции.

В контрольной группе нормальный уровень ЛПВП сохранялся у 89,4–98,8% женщин на протяжении всего периода наблюдения. Среди пациенток группы РВ-1 этот показатель колебался в пределах 85,7–100%, а в группе РВ-2 – 88,9–100% в зависимости от срока обследования.

6.3.6.4 Липопротеиды низкой плотности

Содержание ЛПНП в крови у пациенток с РВ в начале исследования было увеличенным: до хирургического вмешательства уровень ЛПНП составлял $4,30 \pm 0,65$ ммоль/л в группе РВ-1 и $4,69 \pm 0,72$ ммоль/л в группе РВ-2. Содержание ЛПНП в плазме крови пациенток, получающих комплексную «активную» реабилитацию, статистически значимо начинало уменьшаться только к 12-му месяцу наблюдения, составив на этом сроке $3,94 \pm 0,80$ ммоль/л ($p=0,0429$). На последующих сроках наблюдения за пациентками группы РВ-1 оно продолжало значимо снижаться, достигнув нормальных значений к 24-му месяцу ($3,03 \pm 0,90$

ммоль/л). На финальном этапе наблюдений концентрация ЛПНП у больных РВ-1 достигла $3,04 \pm 0,82$ ммоль/л, демонстрируя устойчивую статистическую значимость по сравнению с начальными значениями.

В группе РВ-2 (получавших комплексную «активную» реабилитацию после радикального хирургического вмешательства по поводу ранних стадий РВ) снижение концентрации ЛПНП относительно первоначального уровня не носило статистически значимый характер ни на одном из сроков наблюдения. Так, к концу исследования уровень ЛПНП в сыворотке крови составил $4,30 \pm 0,65$ ммоль/л ($p=0,731$).

В контрольной группе доля женщин с нормальным содержанием ЛПНП в плазме крови находилась в пределах диапазона 78,8–90,0%. В группе РВ-1 таковая составляла на разных сроках наблюдения 77,8–94,4% (сопоставимо с контрольной группой), а в группе РВ-2 – 69,4–85,7% (ниже, чем в контрольной группе и в группе РВ-1).

6.3.6.5 Индекс атерогенности

В группах получавших комплексную «активную» реабилитацию (РВ-1) и реабилитацию в «пассивном» режиме (РВ-2) после радикального хирургического вмешательства по поводу ранней стадии РВ ИА превышал норму до хирургического вмешательства, составляя $3,40 \pm 0,81$ и $3,69 \pm 0,86$, соответственно (Рисунок 6.5). У пациенток, получающих комплексную «активную» реабилитацию, он достиг нормальных значений на 6-м месяце наблюдения ($3,07 \pm 0,76$), и далее значимо в сравнении с первоначальным показателем продолжал демонстрировать снижение, составив через 24 месяца после хирургического вмешательства $2,42 \pm 0,75$, через 36 месяцев – $2,49 \pm 0,72$ ммоль/л, (различия статистически достоверны по сравнению с ИА до хирургического вмешательства на 12-36 месяцах наблюдения).

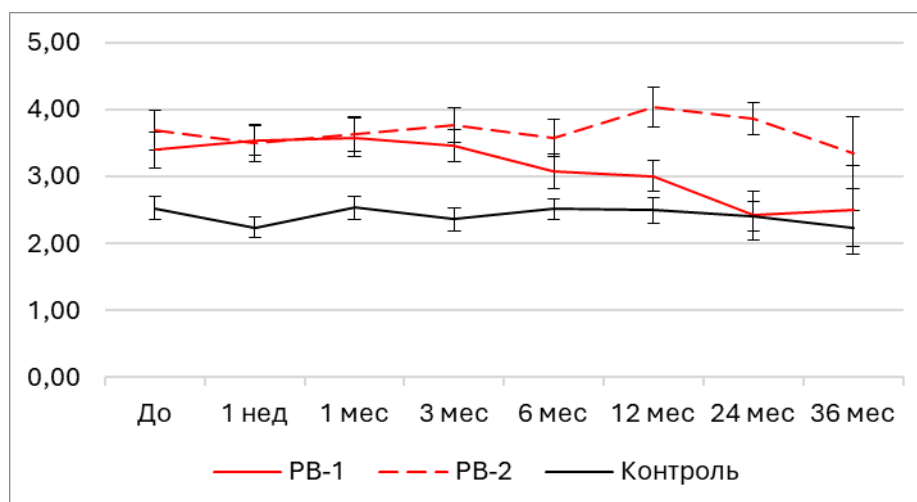


Рисунок 6.5 – Показатель ИА у пациенток с РВ и у женщин контрольной группы

В группе пациенток, получавших после радикального хирургического вмешательства по поводу РВ ранней стадии реабилитацию в «пассивном» режиме, на протяжении всего исследования сохранялись повышенные значения ИА в пределах $3,35 \pm 0,58$ - $4,04 \pm 0,89$ ммоль/л, при этом статистически значимых отличий от исходных показателей выявлено не было.

Анализ с использованием смешанной модели выявил: значимое снижение ИА у пациенток, проходивших активную реабилитационную программу; отсутствие значимых изменений данного показателя в группе пассивной реабилитации по сравнению с контрольной группой (Таблица 6.19). Распределение нормальных значений ИА в контрольной группе составляло 78,8-90,0% случаев в разные периоды наблюдения. В группе пациенток, получавших комплексную «активную» реабилитацию после радикального хирургического вмешательства по поводу ранней стадии РВ до операции нормальные значения зафиксированы лишь у 52,8% обследуемых, после чего доля пациенток с нормальным ИА снижалась на 1-й неделе, 1-м и 3-м месяцах после хирургического вмешательства до 33,3–38,9%, но затем неуклонно увеличивалась, достигнув к 2-му и 3-му годам наблюдения 83,3% и 85,7%, соответственно, став, таким образом, сопоставимой с контрольной группой.

Таблица 6.19 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения ИА в крови у пациенток с РВ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,228	<0,001	0,170	0,285
Возраст, на 1 год	0,001	0,751	-0,005	0,007
Время, на 1 мес.	-0,003	0,352	-0,010	0,004
Группа (Контроль=реф)				
РВ-1	0,831	<0,001	0,672	0,989
РВ-2	0,941	<0,001	0,778	1,105
Взаимодействие Группа*Время				
РВ-1	-0,036	<0,001	-0,049	-0,023
РВ-2	0,010	0,126	-0,003	0,023

В группе РВ-2 доля пациенток с ИА в пределах нормы до хирургического вмешательства составила 30,6%. На последующих сроках наблюдения она изменялась в широких пределах, от 10,5 до 42,9%, сохранив к концу наблюдения практически двукратное отставание от контрольной группы и группы РВ-1 (Таблица 6.20).

Таблица 6.20 – Результаты смешанной модели логистической регрессии для анализа доли пациенток с РВ, достигших нормальных значений ИА

Фактор	OR	p	95% ДИ для OR	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,583	<0,001	0,486	0,699
Возраст, на 1 год	0,999	0,925	0,980	1,018
Время, на 1 мес.	1,004	0,747	0,980	1,029
Группа (Контроль=реф)				
РВ-1	0,206	<0,001	0,129	0,330
РВ-2	0,182	<0,001	0,112	0,295
Взаимодействие Группа*Время				
РВ-1	1,078	0,001	1,029	1,130
РВ-2	0,967	0,136	0,925	1,011

Построение смешанной модели логистической регрессии со своей стороны подтверждает эти данные: в то время как вероятность достичь нормальных показателей ИА среди участниц группы РВ-1 была статистически значимой, в группе РВ-2 данный рассчитанный показатель статистической значимостью не обладал.

6.3.7 Уровень магния в плазме крови

До проведения хирургического вмешательства у больных из группы РВ-1 зафиксирована концентрация магния в крови на уровне $0,71 \pm 0,11$ ммоль/л, у больных из группы РВ-2 – $0,72 \pm 0,08$ ммоль/л. В течение 1 недели после хирургического вмешательства в обеих группах сравнения концентрация магния значительно возросла, составив $0,74 \pm 0,10$ и $0,74 \pm 0,09$ ммоль/л в группе РВ-1 и РВ-2, соответственно. На последующих сроках наблюдения она в большей степени увеличивалась у пациенток, получающих комплексную «активную» реабилитацию, достигнув нормы, т. е. не выходя за пределы $0,81 \pm 0,08$ – $0,90 \pm 0,06$ ммоль/л.

В группе РВ-2 она на последующих сроках наблюдения варьировала в пределах $0,69 \pm 0,07$ – $0,76 \pm 0,10$ ммоль/л, находясь тем самым ниже предписанных РОАГ значений нормы (Рисунок 6.6).

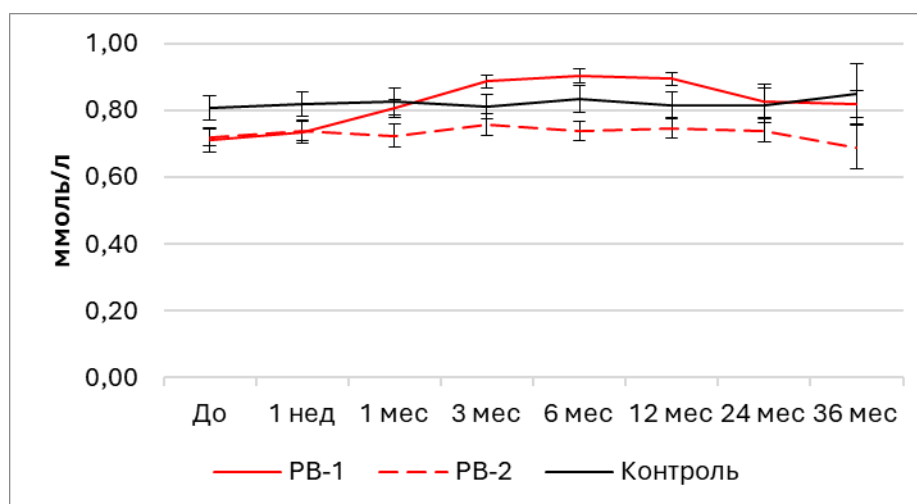


Рисунок 6.6 – Уровень магния в крови у пациенток с РВ и у женщин контрольной группы

Согласно данным смешанной регрессионной модели, программа комплексной «активной» реабилитации обеспечивала достоверное увеличение содержания магния в крови пациенток группы РВ-1 ($p < 0,05$), тогда как при

стандартном восстановительном подходе (группа РВ-2) этот процесс протекал в 4 раза медленнее (Таблица 6.21).

Таблица 6.21 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения уровня магния в крови у пациенток с РВ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,853	<0,001	0,805	0,901
Возраст, на 1 год	0,001	0,103	-0,000	0,002
Время, на 1 мес.	-0,001	0,013	-0,002	-0,000
Группа (Контроль=реф)				
РВ-1	0,061	<0,001	0,041	0,080
РВ-2	-0,016	0,093	-0,036	0,003
Взаимодействие Группа*Время				
РВ-1	0,004	<0,001	0,002	0,005
РВ-2	0,001	0,026	0,000	0,003

При норме $>0,80$ ммоль/л ДМ в сыворотке крови имел место у 42,5–53,8% женщин из группы контроля. Доля женщин с ДМ среди пациенток группы РВ-1 составляла 80,6% до хирургического вмешательства и 75,0% в течение 1 недели после него. Через 1 месяц после хирургического вмешательства доля пациенток с ДМ снизилась до 41,7%, и далее в течение года наблюдения не превышала 2,8%. На последующих сроках наблюдения вновь демонстрировался умеренный рост доли пациенток с ДМ: на 24-м месяце наблюдения этот показатель в группе РВ-1 составил 11,1%, на 36-м – 14,3%. Доля пациенток с ДМ в сыворотке крови в группы РВ-2 до хирургического вмешательства составила 86,1%, а в течение 1 недели после него – 77,8%. На последующих сроках наблюдения она варьировала в пределах между 66,7 и 85,7%, существенным образом отличаясь от группы РВ-1, получавшей органические соли магния в комбинации с пиридоксином для восполнения его дефицита.

6.3.8 Уровень гомоцистеина в плазме крови

У пациенток с РВ до хирургического лечения средний уровень гомоцистеина был повышен: в группе РВ-1 он составлял $19,47 \pm 8,69$, в группе РВ-2 – $20,49 \pm 8,76$ мкмоль/л, что указывало на высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний. В

группе РВ-1 он с течением времени неуклонно снижался, к 12-му месяцу достигнув уровня $<17,0$ мкмоль/л, т.о. риск сердечно-сосудистых заболеваний снизился до среднего уровня. К концу исследования у женщин, получавших комплексную «активную» реабилитацию, содержание гомоцистеина в сыворотке крови составило $13,66 \pm 7,44$ мкмоль/л, при этом на всех сроках наблюдения различия с первоначальным значением носили статистически достоверных характер.

В группе РВ-2 уровень гомоцистеина в сыворотке крови в течение всего срока наблюдения оставался выше 17 мкмоль/л, т. е. риск развития сердечно-сосудистых заболеваний оставался на высоком уровне. Более того, на последнем сроке наблюдения содержание гомоцистеина в крови у получавших «пассивную» реабилитацию превысило 22 мкмоль/л, составив $23,91 \pm 6,82$ мкмоль/л, что означает увеличение риска ВТЭ у пациенток группы РВ-2 на этом сроке в 2,99 раза. Различия носили статистически значимый характер в сравнении с уровнем гомоцистеина до хирургического вмешательства у пациенток данной группы на всех сроках наблюдения, за исключением 36 месяцев (Рисунок 6.7).

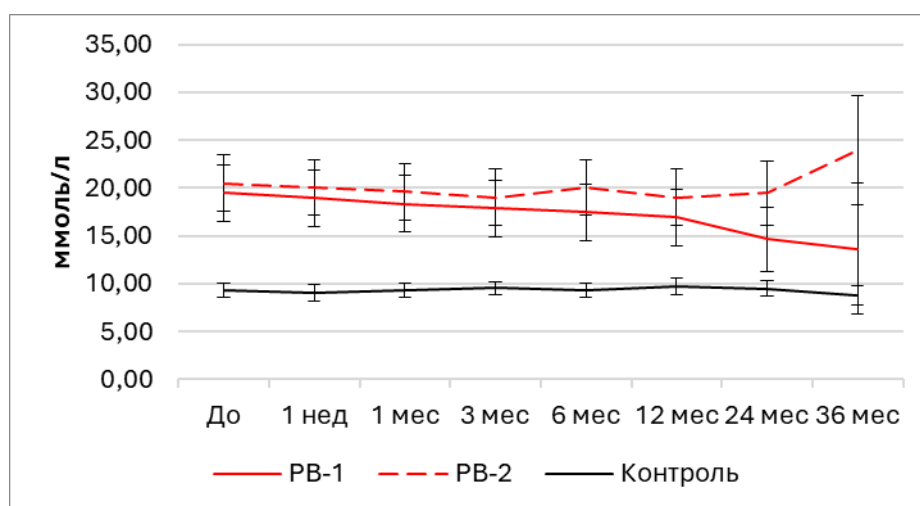


Рисунок 6.7 – Уровень гомоцистеина в крови у пациенток с РВ и у женщин контрольной группы

Результаты построения смешанной модели свидетельствуют о значимой динамике снижения уровня гомоцистеина в крови как у пациенток, получавших комплексную «активную» реабилитацию, в течение всего срока наблюдения, так и

у пациенток, получавших «пассивную» реабилитацию. Однако скорость снижения в группе РВ-1 была более чем в 4 раза выше, чем в группе РВ-2 (Таблица 6.22).

Таблица 6.22 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения уровня гомоцистеина в крови у пациенток с РВ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,990	<0,001	0,980	1,000
Возраст, на 1 год	-0,011	0,015	-0,020	-0,002
Время, на 1 мес.	0,023	<0,001	0,017	0,030
Группа (Контроль=реф)				
РВ-1	-0,590	<0,001	-0,800	-0,380
РВ-2	-0,504	<0,001	-0,716	-0,293
Взаимодействие Группа*Время				
РВ-1	-0,142	<0,001	-0,155	-0,129
РВ-2	-0,034	<0,001	-0,046	-0,021

Среди участниц контрольной группы доля женщин с уровнем гомоцистеина в плазме крови в пределах нормы составляла 95,5–100,0% в течение всего исследования.

Динамика уровня гомоцистеина при разных подходах к реабилитации была следующей. В группе комплексной «активной» реабилитации (РВ-1): доля пациенток с нормальными показателями гомоцистеина исходно составляла 22,2%, после реабилитации: 57,1% (увеличение в 2,6 раза); доля с повышенным уровнем: исходно составляла 77,8%, после реабилитации: 42,9% (снижение на 44,9%). В группе «пассивной» реабилитации (РВ-2): нормальный уровень гомоцистеина исходно имели 25,0% пациенток, в ходе наблюдения их доля снижалась до 0% (полное исчезновение); повышенный уровень исходно имели 75,0%, демонстрируя далее абсолютный рост до 100% в динамике.

Построение смешанной модели логистической регрессии выявило, что у женщин с активной реабилитацией шансы нормализовать уровень гомоцистеина в крови были статистически значимыми. В то же время среди участников пассивной реабилитации изменения данного показателя не продемонстрировали никакой динамики (Таблица 6.23).

Таблица 6.23 – Результаты смешанной модели логистической регрессии для анализа доли пациенток с РВ, достигших нормы по показателю уровня гомоцистеина в крови

Фактор	OR	p	95% ДИ для OR	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,343	<0,001	0,226	0,521
Возраст, на 1 год	0,987	0,845	0,865	1,126
Время, на 1 мес.	1,024	0,690	0,912	1,148
Группа (Контроль=реф)				
РВ-1	0,008	0,001	0,000	0,131
РВ-2	0,036	0,023	0,002	0,633
Взаимодействие Группа*Время				
РВ-1	1,217	0,016	1,037	1,429
РВ-2	0,993	0,928	0,845	1,166

6.3.9 Уровень фолиевой кислоты в плазме крови

В группе пациенток, получавших комплексную «активную» реабилитацию после радикального хирургического вмешательства по поводу ранней стадии РВ (группа РВ-1) содержание фолиевой кислоты в крови до хирургического вмешательства составило $7,51 \pm 4,80$ нг/мл, в группе РВ-2 – $8,45 \pm 5,24$ нг/мл. В дальнейшем в группе РВ-1 концентрация фолиевой кислоты неуклонно увеличивалась, достигнув на 36 месяце наблюдения $11,15 \pm 5,58$ нг/мл., соответственно. При этом на всех сроках наблюдения уровень фолиевой кислоты статистически значимо различался с первоначальным значением.

Концентрация фолиевой кислоты в сыворотке крови пациенток из группы женщин, получавших после радикального хирургического вмешательства по поводу ранней стадии РВ в «пассивном» режиме (группа РВ-2) была ниже: в течение всего периода наблюдения она находилась в диапазоне значений $8,09 \pm 4,68$ – $9,23 \pm 5,34$ нг/мл. Различия с первоначальным значением имели статистическую значимость только на 1-м и на 6-м месяцах наблюдения. Т.о., в обеих группах сравнения средняя концентрация фолиевой кислоты в течение всего периода наблюдения находилась в диапазоне нормальных значений, хотя в группе РВ-1 она увеличивалась к концу исследования вследствие ее контролируемой дотации женщинам с установленным дефицитом (Рисунок 6.8).

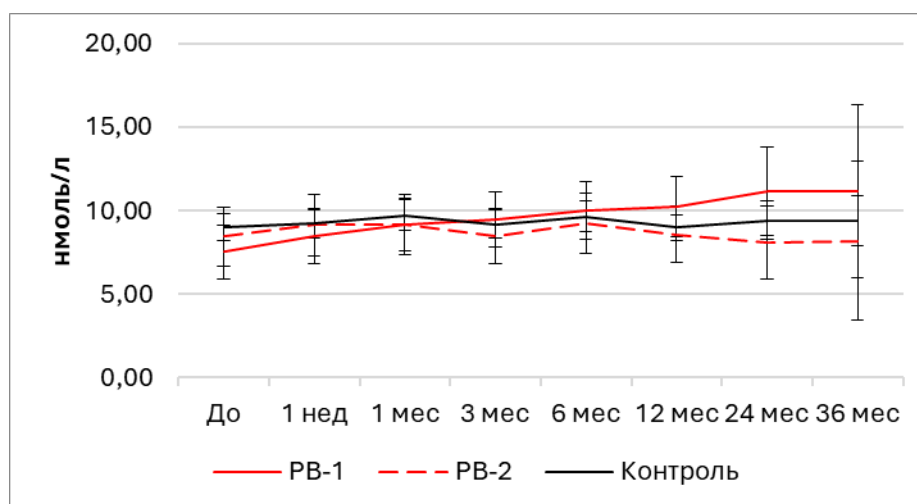


Рисунок 6.8 – Уровень фолиевой кислоты в крови у пациенток с РВ и у женщин контрольной группы

Данные смешанной модели продемонстрировали, что у пациенток, получавших активную реабилитацию (группа РВ-1), уровень фолиевой кислоты в крови значимо увеличивался на протяжении всего наблюдения. У женщин с пассивной реабилитацией (группа РВ-2) подобные изменения были недостаточными для достижения статистической значимости в сравнении с контрольной группой (Таблица 6.24).

Таблица 6.24 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения уровня фолиевой кислоты в крови у пациенток с РВ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,953	<0,001	0,900	1,006
Возраст, на 1 год	-0,011	0,476	-0,043	0,020
Время, на 1 мес.	-0,004	0,364	-0,013	0,005
Группа (Контроль=реф)				
РВ-1	0,886	0,006	0,264	1,508
РВ-2	0,123	0,688	-0,482	0,728
Взаимодействие Группа*Время				
РВ-1	0,110	<0,001	0,093	0,126
РВ-2	0,003	0,693	-0,013	0,019

В группе получающих комплексную «активную» реабилитацию, доля пациенток с нормальным содержанием фолиевой кислоты до хирургического вмешательства была на уровне 38,9%, после чего она прогрессивно увеличивалась до 85,7% к 3-му году наблюдения. Соответственно, доля женщин с дефицитом

фолиевой кислоты снижалась с 58,3% до хирургического вмешательства до 14,3% на 3-м году наблюдения. В группе пациенток, получающих «пассивную» реабилитацию, доля женщин с нормальным содержанием фолиевой кислоты в крови составляла 44,4% до хирургического вмешательства и 37,5% – в конце исследования, при этом максимальная доля таких пациенток в течение всего исследования не превышала 52,8%.

Результаты построения смешанной модели логистической регрессии свидетельствуют о том, что у участниц программы комплексной «активной» реабилитации шансы нормализовать уровень фолиевой кислоты в крови были статистически значимыми (Таблица 6.25). Напротив, среди женщин, получавших «пассивную» реабилитацию (группа РВ-2), динамика изменения данного показателя оказалась недостаточной для подтверждения ее значимости.

Таблица 6.25 – Результаты смешанной модели логистической регрессии для анализа доли пациенток с РВ, достигших нормы по показателю уровня фолиевой кислоты в крови

Фактор	OR	p	95% ДИ для OR	
Исходный уровень, на 1 ед.	2,781	<0,001	1,875	4,124
Возраст, на 1 год	0,897	0,036	0,810	0,993
Время, на 1 мес.	0,997	0,904	0,948	1,048
Группа (Контроль=реф)				
РВ-1	0,129	0,078	0,013	1,257
РВ-2	0,007	<0,001	0,001	0,067
Взаимодействие Группа*Время				
РВ-1	1,190	0,007	1,048	1,350
РВ-2	1,021	0,645	0,933	1,118

Т.о., среди получавших комплексную «активную» реабилитацию наблюдался выраженный прогресс (выросла доля пациенток с нормальным уровнем фолиевой кислоты в крови, в то время как в группе получающих «пассивную» реабилитацию после радикального хирургического лечения по поводу ранней стадии РВ показатели оставались практически без изменений, т.е. этот подход не обеспечил значимого улучшения.

6.4 Динамическая оценка качества жизни

6.4.1 Шкала функциональной оценки качества жизни онкологических больных с расширением для рака вульвы (FACT-V)

В контрольной группе изменения суммарного балла по шкале FACT-V на протяжении всего периода наблюдения оставались статистически незначимыми, колеблясь в пределах $166,1 \pm 6,3$ – $169,3 \pm 7,6$ баллов.

В группе РВ-1 R:, напротив, демонстрировало значимую динамику на всех этапах исследования. До хирургического вмешательства суммарный балл по FACT-V составлял $119,2 \pm 9,0$, но уже через неделю после операции он снизился до $98,8 \pm 7,8$ баллов. На последующих сроках наблюдалось постепенное увеличение показателя: к 12 месяцам он достиг $154,2 \pm 9,5$ баллов, затем немного скорректировался, составив $151,3 \pm 8,7$ баллов на 24-м месяце и $150,0 \pm 8,9$ баллов на 36-м месяце.

В группе РВ-2 КЖ на 1-й неделе после хирургического вмешательства также значимо снижался с первоначальных $117,8 \pm 9,7$ до $97,9 \pm 9,7$ баллов, однако последующие колебания были статистически значимыми в сравнении с первоначальным значением только на 1-м и 12-м месяцах наблюдения, составив на этих сроках $101,2 \pm 9,8$ и $125,0 \pm 12,9$ баллов, соответственно (Таблица 6.26). Выше 125 баллов суммарная оценка по FACT-V больше не поднималась, составив к концу наблюдения $124,0 \pm 10,1$ балл (различия с первоначальным значением статистически недостоверны).

Таблица 6.26 – Суммарный балл по опроснику FACT-V у пациенток с РВ и у женщин контрольной группы

Группа	Параметр	До операции	1 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
РВ-1	N	36	36	36	36	36	36	18	7
	M	119,2	98,8	104,1	128,9	148,6	154,2	151,3	150,0
	SD	9,0	7,8	9,4	8,9	10,2	9,5	8,7	8,9

Продолжение Таблицы 6.26

	95 % ДИ	(116,2; 122,2)	(96,2; 101,4)	(100,9; 107,3)	(125,9; 131,9)	(145,2; 152,1)	(151,0; 157,4)	(147,0; 155,7)	(141,7; 158,3)
	Min	100	83	86	111	127	138	139	140
	Max	140	111	122	153	169	173	170	166
	Me	120,5	100	105	128	148,5	153	150,5	151
	Q1	112,5	92	96	123,5	140,5	146,5	143	141
	Q3	124	105	110	133,5	156	161	158	155
	P(paired t)	-	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0001
PB-2	N	36	36	36	36	36	36	19	7
	M	117,8	97,9	101,2	121,5	118,7	125,0	122,5	124,0
	SD	9,7	9,7	9,8	13,6	9,7	12,9	13,9	10,1
	95 % ДИ	(114,5; 121,0)	(94,6; 101,2)	(97,9; 104,5)	(116,9; 126,1)	(115,4; 122,0)	(120,6; 129,3)	(115,8; 129,2)	(114,6; 133,4)
	Min	98	79	83	94	102	97	102	111
	Max	141	119	121	146	138	150	151	140
	Me	117,5	96	102	121,5	119	125,5	122	124
	Q1	111	90	95	111,5	111	116,5	110	116
	Q3	124	106,5	108,5	132,5	124	134,5	134	132
	P(paired t)	-	<0,0001	<0,0001	0,050	0,572	0,0002	0,137	0,146
Контроль	N	20	20	20	20	20	20	13	8
	M	167,4	166,1	167,3	169,0	169,3	166,7	166,5	166,5
	SD	8,1	6,3	7,0	7,1	7,6	5,9	5,5	7,5
	95 % ДИ	(163,6; 171,1)	(163,2; 169,0)	(164,0; 170,6)	(165,6; 172,3)	(165,7; 172,9)	(163,9; 169,5)	(163,2; 169,8)	(160,2; 172,8)
	Min	146	153	151	157	155	153	157	159
	Max	179	175	183	180	183	174	177	179
	Me	168	166,5	167,5	170	168	169,5	165	165
	Q1	162,5	163,5	164,5	162	165	162,5	163	160
	Q3	173,5	171,5	172	174,5	176	170,5	169	172
	P(paired t)	-	0,590	0,980	0,427	0,265	0,781	0,526	0,805

6.4.2 Шкала дистресса Международного общества психосоциальной онкологии (IPOS)

До хирургического вмешательства у всех женщин с РВ оценка по IPOS указывала на наличие сильного и сверхсильного эмоционального напряжения ($6,9 \pm 1,1$ и $6,8 \pm 1,1$ балл в группах РВ-1 и РВ-2, соответственно). В группе РВ-1 оценка снизилась до нормативных в ситуации онкологического лечения значений уже в течение 1 недели после хирургического вмешательства, в то время как в

группе РВ-2 – только на 1-м месяце наблюдений. Далее уровень дистресса по IPOS снижался в обеих группах сравнения, но с более существенной динамикой у женщин, получающих комплексную «активную» реабилитацию, достигнув на 3-м году наблюдения уровня $2,1 \pm 0,9$ баллов в группе РВ-1 и $3,3 \pm 0,5$ баллов в группе РВ-2 (Рисунок 6.9).

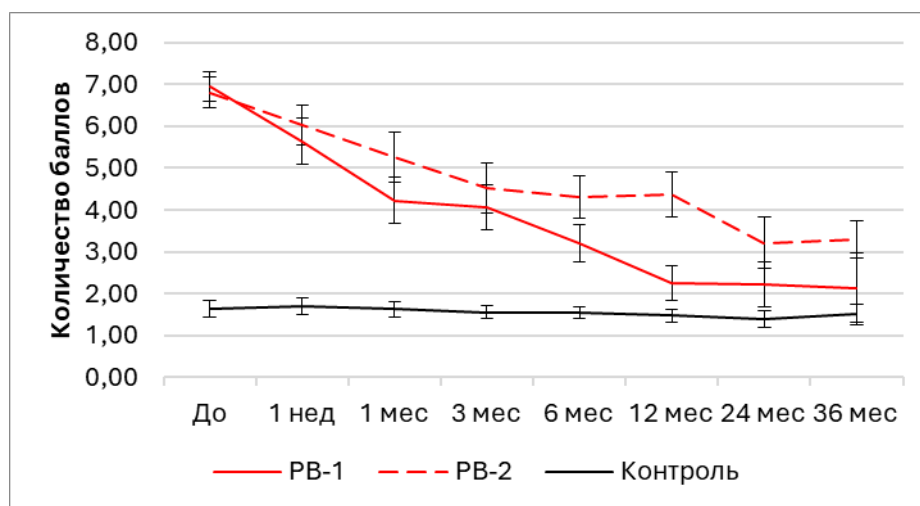


Рисунок 6.9 – Оценка уровня дистресса по шкале IPOS у пациенток с РВ и у женщин контрольной группы

Хотя в обеих группах различия с первоначальным уровнем были статистически достоверны, но среди пациенток с РВ уровень дистресса по IPOS в течение всего исследования так и не достиг значений, идентифицированных в контрольной группе.

6.4.3 Индекс женской сексуальной функции (FSFI)

У всех женщин с РВ сексуальная дисфункция присутствовала как до, так и после операции. Тем не менее, в течение первого месяца после вмешательства произошло снижение показателей: в группе РВ-1 они уменьшились с $24,36 \pm 2,53$ до $8,89 \pm 1,39$, а в группе РВ-2 — с $24,60 \pm 2,42$ до $8,96 \pm 1,67$ (Рисунок 6.10). На третий месяц наблюдалось постепенное увеличение значений, достигнув $14,31 \pm 1,75$ в группе РВ-1 и $12,83 \pm 1,90$ в группе РВ-2.

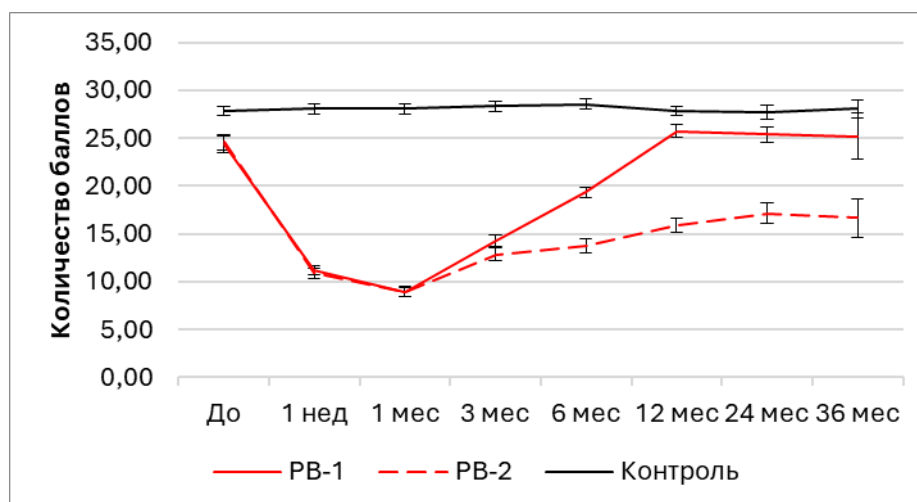


Рисунок 6.10 – Суммарный балл по опроснику FSFI у пациенток с РВ и у женщин контрольной группы

Снижение проявлений сексуальной дисфункции было значительно более заметным у женщин с комплексной «активной» реабилитацией (группа РВ-1), чем у тех, кто получал пассивную (группа РВ-2). К 1-му году наблюдения оценка по шкале FSFI в группе РВ-1 практически достигла нормы, составив $25,74 \pm 1,89$ баллов, тогда как в группе РВ-2 этот показатель остановился на уровне $15,89 \pm 2,03$ балла. В последующем оценка по FSFI у пациенток из группы РВ-1 чуть скорректировалась, составив на 2-м году наблюдения $25,37 \pm 1,56$ и на 3-м – $25,23 \pm 2,57$ баллов, в то время как в группе РВ-2, сохранив положительную динамику до 2-го года, она, тем не менее, так и не приблизилась к показателям РВ-1 и контрольной группы: на 2-м и 3-м годах наблюдения она оставалась на уровне $17,17 \pm 2,28$ и $16,67 \pm 2,16$, соответственно.

6.4.4 Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)

До операции уровень тревоги у женщин с РВ в обеих группах был достаточно высоким, превышая пороговое значение в ≥ 11 баллов, что указывает на клинически выраженную тревогу. При этом в группе РВ-1 он составил $11,8 \pm 1,2$ балла, а в группе РВ-2 — $11,9 \pm 1,6$ балла.

Далее она снижалась до субклинического уровня в группе РВ-1 на 1-й неделе, 1-м и 3-м месяцах после хирургического вмешательства, после чего входила в диапазон нормальных значений, оставаясь в нем на 6-м, 12-м, 24-м и 36-м месяцах наблюдения ($5,8 \pm 0,4$ – $6,6 \pm 0,7$ баллов по HADS). В группе с «пассивной» реабилитацией (РВ-2) тревога оставалась клинически выраженной в течение 1-й недели после хирургического вмешательства, после чего в течение всего срока наблюдения оставалась на субклиническом уровне: балльная оценка уровня тревоги по HADS варьировала от $9,0 \pm 1,1$ до $10,6 \pm 1,6$ баллов (различия с первоначальным значением были статистически достоверны на всех сроках наблюдения) (Рисунок 6.11).

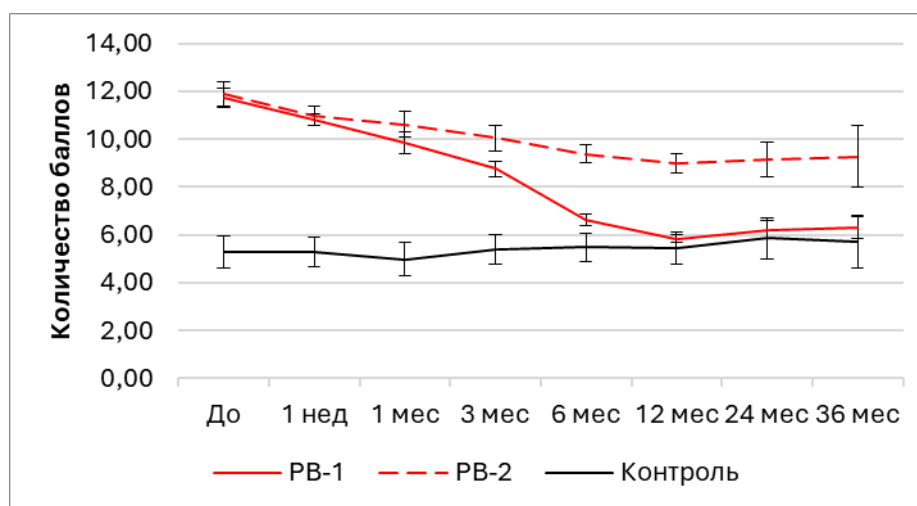


Рисунок 6.11 – Балльная оценка уровня тревоги по HADS у пациенток с РВ и у женщин контрольной группы

Оценка депрессии по HADS демонстрировала схожую динамику. Среди пациенток группы РВ-1 до хирургического вмешательства и в течение 1 месяца, а среди женщин из группы РВ-2 – до 6 месяцев после него имела место субклинически выраженная депрессия: балльная оценка в группе получавших комплексную «активную» реабилитацию исходно составила $10,7 \pm 1,3$, через 1 месяц – $9,0 \pm 2,1$ баллов, на 3-м месяце снизилась до $7,8 \pm 1,3$ балла, и на последующих сроках наблюдения вошла в диапазон нормальных значений, находясь в пределах $5,3 \pm 0,4$ – $5,9 \pm 0,8$ баллов. Среди получавших «пассивную»

реабилитацию оценка депрессии по HADS исходно составила $10,9 \pm 1,4$ балла, на сроках 1 неделя – 6 месяцев варьировала от $8,5 \pm 0,9$ до $10,0 \pm 1,3$ балла («субклиническая депрессия»), после чего на 12 и 36 месяцах наблюдения снижалась до $7,8 \pm 0,8$ и $7,9 \pm 1,3$ балла, т.е. до пограничного значения между нормой и субклинической депрессией. Тем не менее, на 24-м месяце женщины из группы РВ-2 также демонстрировали субклиническую депрессию: на этом сроке оценка депрессии по HADS составила $8,3 \pm 1,5$ баллов (Рисунок 6.12).

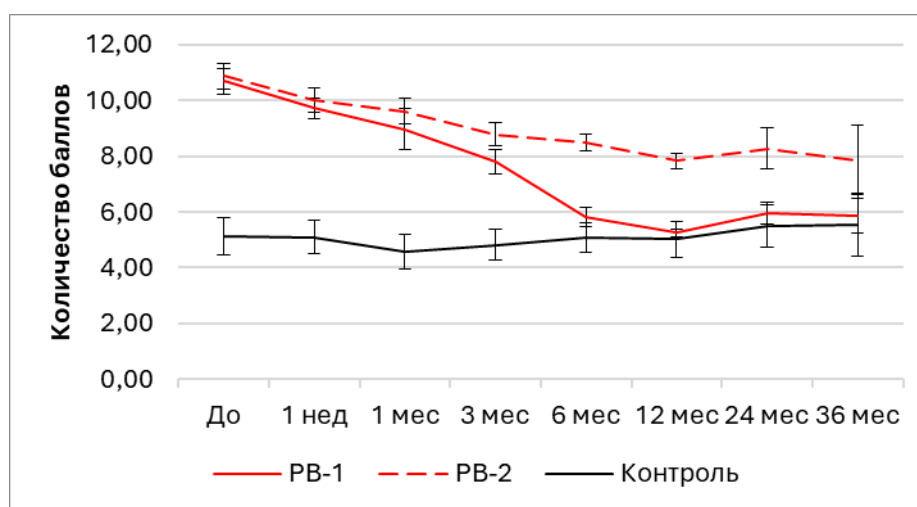


Рисунок 6.12 – Балльная оценка уровня депрессии по HADS у пациенток с РВ и у женщин контрольной группы

6.4.5 Модифицированный менопаузальный индекс Куппермана-Уваровой

В группах РВ-1 и РВ-2 до хирургического вмешательства оценка по ММИ составила $17,0 \pm 6,9$ и $16,3 \pm 9,3$ баллов, соответственно («легкое течение климактерического синдрома»), однако в течение 1-го месяца после хирургического вмешательства она существенно возрастала до $35,3 \pm 8,3$ баллов в группе РВ-1 и $35,8 \pm 9,5$ баллов в группе РВ-2, что соответствует средней степени тяжести климактерического синдрома. Далее в группе получающих комплексную «активную» реабилитацию оценка по опроснику ММИ на 3-м месяце наблюдения снижалась до значений <34 баллов («легкое течение климактерического синдрома»), и далее продолжала снижаться до $18,0 \pm 10,8$ баллов к концу

исследования. В группе получающих «пассивную» реабилитацию (РВ-2) суммарная оценка по ММИ, напротив, увеличивалась, продолжая соответствовать средней тяжести климактерического синдрома, т.е. не выходила за пределы диапазона 35-58 баллов по ММИ, составив к концу наблюдения $40,4 \pm 13,1$ балл (Рисунок 6.13).

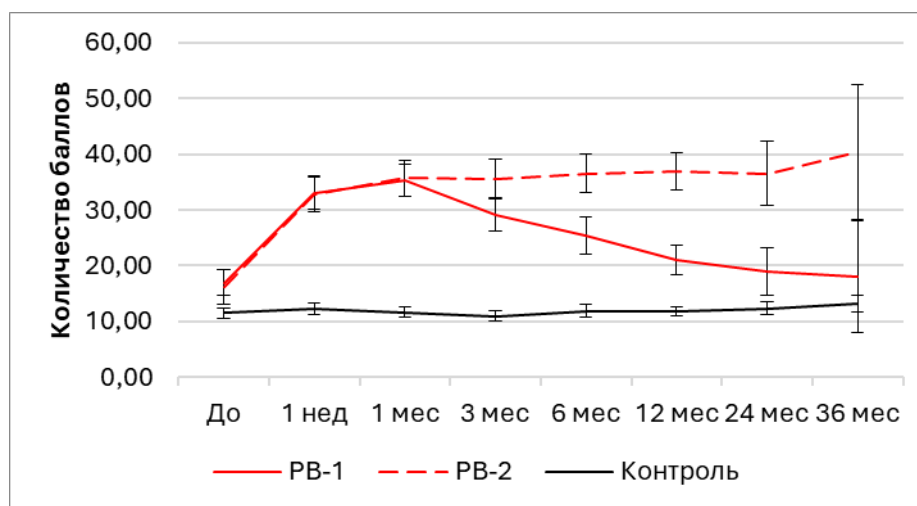


Рисунок 6.13 – Суммарный балл по опроснику ММИ у пациенток с РВ и у женщин контрольной группы

6.4.6 Опросник качества жизни Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC QLQ-30)

В группе «активной» реабилитации РВ-1 КЖ по EORTC QLQ-30 демонстрировало устойчивое улучшение: с 55,65 баллов в начале исследования до $78,86 \pm 1,84$ баллов к 1-му году после операции, несмотря небольшую коррекцию на 2-м году ($76,75 \pm 2,91$ баллов), к концу исследования этот показатель снова вырос до $78,91 \pm 1,21$ баллов.

В группе пассивной реабилитации РВ-2 динамика оказалась обратной. Начав с $56,52 \pm 3,33$ баллов, КЖ достигло максимума в $73,13 \pm 1,03$ баллов к 1-му году после хирургического вмешательства, но затем начало снижаться, опустившись до $70,95 \pm 2,72$ баллов на 2-м и до $68,41 \pm 4,31$ баллов на 3-м году, соответственно. Различия на всех сроках наблюдения сохраняли статистическую значимость в

сравнении с первоначальными значениями в обеих сравниваемых группах. Таким образом, КЖ в группе РВ-1 демонстрировало более выраженную позитивную динамику, чем в группе РВ-2, где в конце наблюдения имело место снижение КЖ.

6.4.7 Опросник «Самочувствие-Активность-Настроение» (САН)

Средняя оценка самочувствия по САН у женщин с РВ в начале наблюдения находилась на среднем уровне ($4,17 \pm 1,61$ и $4,22 \pm 1,44$ балла в группах РВ-1 и РВ-2, соответственно), в течение 1-й недели после хирургического вмешательства снижаясь до неблагоприятного уровня ($2,31 \pm 0,19$ и $2,35 \pm 0,19$ в группах РВ-1 и РВ-2, соответственно).

Пациентки группы РВ-1 продемонстрировали устойчивый рост балльной оценки самочувствия по САН. К 6-му месяцу показатели вошли в диапазон «среднего» уровня, через год достигли значений, соответствующих «благоприятному» состоянию. (Таблица 6.27). На этом сроке наблюдений различия с первоначальным уровнем были статистически значимы ($p=0,0388$).

Таблица 6.27 – Оценка по домену «самочувствие» опросника САН у пациенток с РВ и у женщин контрольной группы

Группа	Параметр	До операции	1 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
РВ-1	N	36	36	36	36	36	36	18	7
	M	4,17	2,31	2,68	3,37	4,24	4,48	5,00	4,87
	SD	1,61	0,19	0,17	0,18	0,13	0,18	0,52	0,52
	95 % ДИ	(3,63; 4,72)	(2,24; 2,37)	(2,62; 2,73)	(3,31; 3,43)	(4,20; 4,29)	(4,42; 4,54)	(4,74; 5,26)	(4,39; 5,35)
	Min	1,2	1,9	2,4	3,1	4,0	4,1	4,2	4,3
	Max	6,7	2,9	3,1	3,8	4,6	4,9	5,8	5,6
	Me	4,8	2,3	2,6	3,4	4,2	4,5	5,2	4,6
	Q1	2,7	2,2	2,6	3,2	4,1	4,4	4,5	4,5
	Q3	5,5	2,4	2,7	3,5	4,3	4,6	5,4	5,4
	P(paired t)	-	<0,001	<0,001	0,0037	0,796	0,244	0,0388	0,408
РВ-2	N	36	36	36	36	36	36	19	7
	M	4,22	2,35	2,25	2,49	3,01	3,31	3,41	3,43
	SD	1,44	0,19	0,17	0,23	0,16	0,17	0,65	0,93

Продолжение Таблицы 6.27

	95 % ДИ	(3,73; 4,70)	(2,29; 2,41)	(2,19; 2,31)	(2,42; 2,57)	(2,96; 3,07)	(3,25; 3,37)	(3,09; 3,72)	(2,56; 4,29)
	Min	2,1	2,1	1,8	2,0	2,6	3,0	2,2	2,1
	Max	6,6	2,8	2,6	3,2	3,3	3,6	4,6	4,9
	Me	4,4	2,4	2,3	2,5	3,0	3,3	3,5	3,1
	Q1	2,7	2,2	2,1	2,4	3,0	3,2	2,9	2,9
	Q3	5,3	2,5	2,4	2,6	3,1	3,4	3,8	4,2
	P(paired t)	-	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,0003	0,0350	0,456
Контроль	N	80	80	80	80	80	80	47	24
	M	5,32	5,29	5,46	5,29	5,18	5,21	5,40	5,36
	SD	1,09	1,06	0,98	1,03	0,93	0,97	1,07	1,06
	95 % ДИ	(5,07; 5,56)	(5,06; 5,53)	(5,24; 5,68)	(5,06; 5,52)	(4,97; 5,39)	(4,99; 5,42)	(5,09; 5,72)	(4,92; 5,81)
	Min	2,4	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,7
	Max	6,9	7,0	7,0	7,0	6,8	7,0	7,0	7,0
	Me	5,4	5,1	5,5	5,3	5,2	5,1	5,6	5,5
	Q1	4,4	4,4	4,8	4,5	4,3	4,4	4,3	4,5
	Q3	6,3	6,3	6,3	6,2	5,9	5,9	6,3	6,3
	P(paired t)	-	0,897	0,434	0,888	0,372	0,501	0,923	0,513

В группе получающих «пассивную» реабилитацию до конца наблюдения показатели не достигли исходного уровня $4,22 \pm 1,44$ баллов, оставаясь значимо (за исключением последнего срока наблюдения) более низкими, т. е. в пределах диапазона «неблагоприятное состояние» ($2,25 \pm 0,17 - 3,43 \pm 0,93$ баллов).

Оценка по домену «активность» продемонстрировала схожую динамику. В группе РВ-1 и РВ-2, изначально находясь на среднем уровне ($4,11 \pm 0,97$ и $4,14 \pm 0,83$ балла в группах РВ-1 и РВ-2, соответственно), активность еще в большей степени снижалась в первую неделю после хирургического вмешательства ($3,47 \pm 0,25$ и $3,48 \pm 0,15$ баллов в группах РВ-1 и РВ-2, соответственно), начиная соответствовать «неблагоприятному» состоянию, после чего в группе РВ-1 отмечалось ее постепенное увеличение начиная с 1-го, а в группе РВ-2 – с 3-го месяца. У пациенток с комплексной «активной» реабилитацией в течение восстановительного периода после хирургического лечения РВ балльная оценка по данной шкале возвращалась к исходному уровню только начиная с 12-го месяца наблюдения ($4,15 \pm 0,18$ баллов), составив к концу наблюдения $4,99 \pm 0,77$ баллов, т.

е. начав соответствовать «благоприятному» состоянию. В группе РВ-2 до конца исследования балльная оценка активности по САН так и продолжала оставаться неблагоприятной, варьируя в диапазоне $3,31 \pm 0,18 - 3,70 \pm 1,01$ балл (Таблица 6.28).

Таблица 6.28 – Оценка по домену «активность» у пациенток с РВ и у женщин контрольной группы

Группа	Параметр	До операции	1 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
РВ-1	N	36	36	36	36	36	36	18	7
	M	4,11	3,47	3,57	3,75	3,94	4,15	4,97	4,99
	SD	0,91	0,25	0,18	0,29	0,30	0,18	0,79	0,77
	95 % ДИ	(3,81; 4,42)	(3,39; 3,56)	(3,51; 3,63)	(3,65; 3,85)	(3,84; 4,04)	(4,09; 4,22)	(4,57; 5,36)	(4,27; 5,70)
	Min	2,6	2,8	3,0	3,1	3,4	3,8	3,6	3,8
	Max	6,0	4,0	3,9	4,2	4,5	4,7	6,2	6,1
	Me	4,3	3,5	3,6	3,8	3,9	4,1	5,1	5,1
	Q1	3,4	3,3	3,5	3,6	3,8	4,1	4,2	4,2
	Q3	4,8	3,7	3,7	4,0	4,2	4,3	5,7	5,4
	P(paired t)	-	0,0001	0,0012	0,0268	0,267	0,808	0,0109	0,375
РВ-2	N	36	36	36	36	36	36	19	7
	M	4,14	3,48	3,31	3,51	3,58	3,66	3,50	3,70
	SD	0,83	0,15	0,18	0,14	0,13	0,15	0,94	1,01
	95 % ДИ	(3,86; 4,42)	(3,43; 3,53)	(3,25; 3,37)	(3,47; 3,56)	(3,53; 3,62)	(3,61; 3,71)	(3,05; 3,95)	(2,76; 4,64)
	Min	2,8	3,2	2,8	3,2	3,3	3,3	2,1	2,5
	Max	5,4	3,8	3,6	3,8	3,8	3,9	5,1	5,2
	Me	4,3	3,5	3,4	3,6	3,6	3,7	3,0	3,5
	Q1	3,4	3,4	3,2	3,5	3,5	3,6	2,8	2,8
	Q3	5,0	3,6	3,4	3,6	3,7	3,8	4,4	4,9
	P(paired t)	-	<0,001	<0,001	0,0001	0,0002	0,0014	0,059	0,544
Контроль	N	80	80	80	80	80	80	47	24
	M	5,30	5,34	5,37	5,49	5,46	5,27	5,38	5,54
	SD	0,86	0,99	0,96	0,96	0,95	0,88	1,00	1,03
	95 % ДИ	(5,11; 5,49)	(5,12; 5,56)	(5,16; 5,59)	(5,28; 5,70)	(5,25; 5,67)	(5,08; 5,47)	(5,08; 5,67)	(5,11; 5,98)
	Min	3,9	3,9	2,9	2,4	3,9	3,9	3,9	3,9
	Max	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
	Me	5,3	5,4	5,5	5,5	5,3	5,2	5,4	5,7
	Q1	4,7	4,5	4,5	4,8	4,7	4,6	4,5	4,5
	Q3	5,9	6,2	6,3	6,3	6,3	5,9	6,4	6,6
	P(paired t)	-	0,768	0,602	0,180	0,260	0,851	0,440	0,215

Оценка по домену «настроение», изначально находясь в диапазоне «неблагоприятное состояние» ($2,19 \pm 0,81$ и $1,99 \pm 0,59$ в группах РВ-1 и РВ-2, соответственно) демонстрировала позитивную динамику сразу же после выполнения хирургического вмешательства. Как в группе контроля, так и в группах женщин с РВ имела место тенденция к снижению настроения на 3-м годе наблюдения: в группе РВ-1 к 6-му месяцу данный показатель достиг 4 баллов ($4,01 \pm 0,16$ баллов, «средний балл»), далее на 24-м месяце отмечалась максимальная оценка в $5,02 \pm 0,60$ баллов («благоприятное состояние»), после чего имело место умеренное снижение до $4,76 \pm 0,76$ баллов к концу периода наблюдения. В группе РВ-2 на сроках 3–36 месяцев настроение продолжало оставаться в пределах диапазона «неблагоприятное состояние», варьируя от $2,73 \pm 0,21$ до $3,52 \pm 0,58$, что статистически значимо ниже первоначального значения (Таблица 6.29).

Таблица 6.29 – Оценка по домену «настроение» у пациенток с РВ и у женщин контрольной группы

Группа	Параметр	До операции	1 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
РВ-1	N	36	36	36	36	36	36	18	7
	M	2,19	2,42	2,63	3,36	4,01	4,33	5,02	4,76
	SD	0,81	0,79	0,17	0,20	0,16	0,19	0,60	0,76
	95 % ДИ	(1,92; 2,47)	(2,15; 2,69)	(2,57; 2,68)	(3,29; 3,42)	(3,96; 4,07)	(4,27; 4,40)	(4,72; 5,32)	(4,05; 5,46)
	Min	1,0	1,0	2,3	3,0	3,6	4,0	3,9	3,9
	Max	3,7	3,8	2,9	3,8	4,5	4,8	5,7	5,8
	Me	2,2	2,4	2,6	3,4	4,0	4,4	5,2	4,4
	Q1	1,6	1,9	2,5	3,2	3,9	4,2	4,5	4,0
	Q3	2,8	3,1	2,8	3,5	4,1	4,4	5,6	5,5
	P(paired t)	-	0,0011	0,0012	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,0002
РВ-2	N	36	36	36	36	36	36	19	7
	M	1,99	2,49	2,35	2,73	2,93	3,32	3,52	3,43
	SD	0,59	0,34	0,16	0,21	0,20	0,15	0,58	0,50
	95 % ДИ	(1,79; 2,19)	(2,37; 2,60)	(2,30; 2,41)	(2,66; 2,80)	(2,87; 3,00)	(3,27; 3,37)	(3,24; 3,80)	(2,97; 3,89)
	Min	1,1	1,5	2,0	2,2	2,4	3,0	2,3	2,8
	Max	3,2	3,2	2,6	3,0	3,5	3,7	4,4	4,0
	Me	1,9	2,5	2,4	2,8	2,9	3,3	3,6	3,6
	Q1	1,5	2,4	2,2	2,6	2,8	3,2	3,0	2,9
	Q3	2,5	2,7	2,5	2,9	3,0	3,4	4,0	4,0

Продолжение Таблицы 6.29

	P(paired t)	-	<0,001	0,0005	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,0005
Кон- троль	N	80	80	80	80	80	80	47	24
	M	5,48	5,41	5,60	5,48	5,43	5,55	5,38	5,22
	SD	0,94	0,87	0,88	0,89	0,93	1,02	1,08	0,88
	95 % ДИ	(5,27; 5,69)	(5,21; 5,60)	(5,41; 5,80)	(5,28; 5,68)	(5,23; 5,64)	(5,33; 5,78)	(5,06; 5,70)	(4,85; 5,59)
	Min	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	3,1	2,4	4,0
	Max	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
	Me	5,4	5,4	5,8	5,4	5,5	5,8	5,4	5,2
	Q1	4,6	4,7	5,0	4,7	4,6	4,7	4,6	4,6
	Q3	6,3	6,1	6,3	6,3	6,3	6,4	6,2	5,8
	P(paired t)	-	0,593	0,406	0,994	0,740	0,642	0,977	0,568

В группе РВ-1 к 6-му месяцу данный показатель достиг 4 баллов ($4,01 \pm 0,16$ баллов, «средний балл»), далее на 24-м месяце отмечалась максимальная оценка в $5,02 \pm 0,60$ баллов («благоприятное состояние»), после чего имело место умеренное снижение до $4,76 \pm 0,76$ баллов к концу периода наблюдения.

В группе РВ-2 на сроках 3–36 месяцев настроение продолжало оставаться в пределах диапазона «неблагоприятное состояние», варьируя от $2,73 \pm 0,21$ до $3,52 \pm 0,58$.

6.4.8 Опросник для выявления дефицита магния (MDQ)

У женщин с РВ была зафиксирована высокая степень ДМ до и в течение 1-й недели после хирургического вмешательства: средняя балльная оценка по MDQ составила $64,8 \pm 25,8$ и $63,1 \pm 26,9$ баллов в группах РВ-1 и РВ-2, соответственно, до хирургического вмешательства, и $60,1 \pm 24,3$ и $59,8 \pm 25,0$ в группах РВ-1 и РВ-2, соответственно, в течение 1-й недели после него. Женщинам с комплексной «активной» реабилитацией хирургического лечения РВ после установления наличия ДМ было начато его восполнение, но через 1 месяц оценка по MDQ все еще демонстрировала наличие среднего ДМ, составив в группе РВ-1 $38,9 \pm 14,3$ балла. Прием органических солей магния был продолжен, и только начиная с 3-го

месяца наблюдения было подтверждено отсутствие ДМ при оценке по MDQ, начиная с этого срока и до конца наблюдения балльная оценка в РВ-1 находилась в пределах $22,1 \pm 6,9$ – $25,1 \pm 10,0$ баллов по опроснику MDQ (Рисунок 6.14).

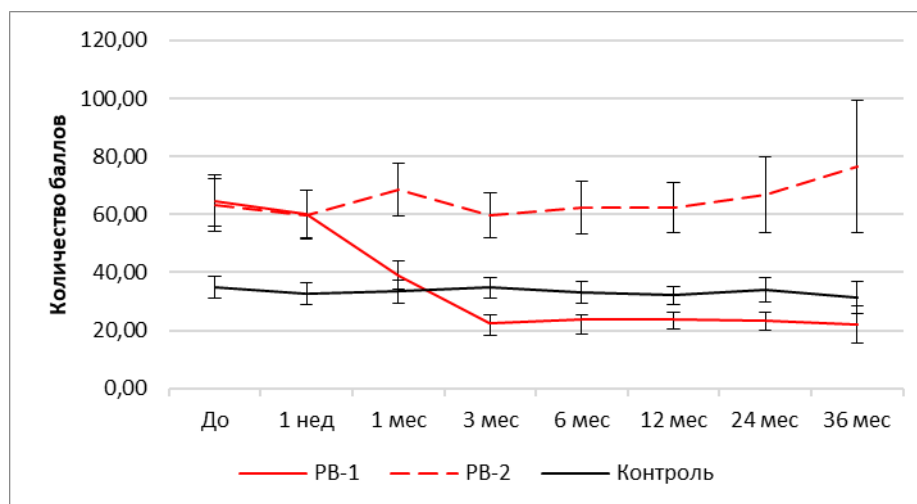


Рисунок 6.14 – Балльная оценка по MDQ у пациенток с РВ и у женщин контрольной группы

У женщин, получающих «пассивную» реабилитацию (группа РВ-2), в течение исследования идентифицировались симптомы тяжелого ДМ ($59,6 \pm 23,4$ – $76,7 \pm 24,7$ баллов).

6.4.9 Тест оценки дефицита магния (ТОДМ)

До хирургического вмешательства средний балл у пациенток с РВ составил ≥ 15 баллов («выраженный ДМ»): в группе РВ-1 $15,2 \pm 4,9$ баллов, в группе РВ-2 – $16,3 \pm 4,7$ баллов. Уже в течение 1 недели балльная оценка по ТОДМ в группе РВ-1 снизилась до $14,3 \pm 4,6$ баллов («умеренный ДМ»), и на последующих сроках наблюдения продолжала динамично уменьшаться, не выходя начиная с 3-го месяца за пределы диапазона $5,5 \pm 2,6$ – $6,9 \pm 3,1$ баллов, что свидетельствовало об отсутствии ДМ (Рисунок 6.15).

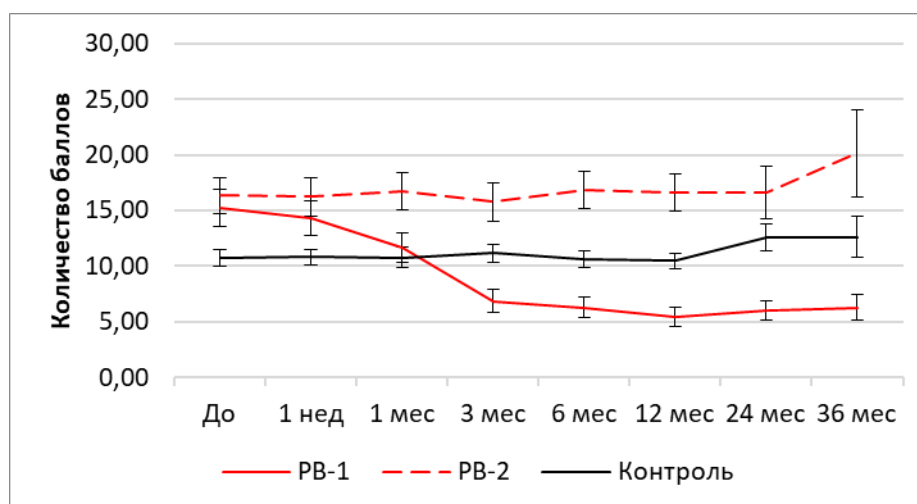


Рисунок 6.15 – Балльная оценка по ТОДМ у пациенток с РВ и у женщин контрольной группы

Балльная оценка по ТОДМ в группе РВ-2 же, в течение всего срока наблюдения оставалась в диапазоне $15,8 \pm 5,0$ – $20,1 \pm 4,2$ баллов («выраженный ДМ»), статистически значимо не отличаясь (за исключением показателя на 3-х месяцах наблюдения) от исходной оценки.

6.4.10 Уровень возврата к трудовой деятельности (УВТД)

Количество вернувшихся к трудовой деятельности среди женщин с РВ, получавших комплексную «активную» реабилитацию, было почти в два раза выше уже на 3-м месяце наблюдения (41,7% в группе РВ-1 и 22,2% в группе РВ-2). Примерно та же пропорция сохранялась через 1 год наблюдения (86,1% в группе РВ-1 и 47,2% в группе РВ-2). К 3-му году к профессиональной деятельности возвратились 85,7% женщин из группы получавших комплексную «активную» реабилитацию, и только 57,5% из группы получавших «пассивную» реабилитацию.

6.4.11 Коэффициент трудовой реабилитации (КТР)

Все вернувшиеся к трудовой деятельности через 1 неделю и 1 месяц после хирургического вмешательства пациентки сообщили, что они вернулись к прежней

работе. На последующих сроках наблюдения к прежней работе вернулось меньшее количество пациенток из числа вернувшихся к трудовой деятельности.

При этом различия в доле вернувшихся к прежней трудовой деятельности возрастали и к концу периода наблюдения стали практически двукратными: к прежней трудовой деятельности возвратились 85,7% пациенток из группы с комплексной «активной» реабилитацией, в то время как в группе РВ-2 вернувшихся к прежней деятельности оказалось только 42,9%.

6.5 Оценка безопасности и выживаемости

На всех сроках наблюдения у пациенток с РВ не было выявлено НЯ или СНЯ, связанных с выполнением реабилитационных мероприятий. Таким образом, программа комплексной «активной» реабилитации продемонстрировала высокий уровень безопасности.

Кроме того, среди участниц не было зарегистрировано случаев послеоперационных осложнений или активных инфекционно-воспалительных процессов, которые могли бы привести к исключению из исследования. Основными причинами выбывания стали отказ от дальнейшего участия: 30 женщин из группы РВ-1 и 28 из группы РВ-2. Также из исследования выбыли пациентки, у которых невозможно было провести верификацию диагноза и динамический мониторинг: 1 женщина из группы РВ-1 и 2 из группы РВ-2. Статистически значимых различий в количестве участниц, выбывших из исследования, не было.

Ни у одной пациентки с РВ не было зарегистрировано рецидивов заболевания после хирургического вмешательства, соответственно, в обеих группах ОВ и БРВ составили 100%.

ГЛАВА 7. РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОК С РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

7.1 Клинико-анамнестическая характеристика

Средний возраст пациенток в группах РШМ-1 и РШМ-2 составлял 47,8 (диапазон от 35 до 66 лет) и 48,3 (диапазон от 33 до 63 лет) лет, соответственно. В контрольной группе средний возраст был – 48,3 года (диапазон от 30 до 68 лет). Различия в возрасте пациенток были статистически незначимы (Таблица 7.1).

Таблица 7.1 – Описательная статистика возраста пациенток с РШМ и в контрольной группе (лет)

Параметр	РШМ-1	РШМ -2	Контроль
N	51	52	80
M	47,8	48,3	48,3
SD	7,3	6,3	5,3
95 % ДИ	(45,8; 49,9)	(46,6; 50,1)	(47,2; 49,5)
Min	35	33	30
Max	66	63	68
Me	49	48,5	48
Q1	43	44	46
Q3	51	51	51
P(ANOVA)	0,894		

Семейный статус женщин из исследуемых групп РШМ-1, РШМ-2 и контрольной группы значимо не различался: среди пациенток с РШМ было несколько больше замужних и меньше одиноких, чем среди женщин контрольной группы, но различия не были статистически достоверны (Таблица 7.2).

Таблица 7.2 – Данные по семейному статусу пациенток с РШМ и в контрольной группе

Семейный статус	РШМ-1	РШМ -2	Контроль
1-замужем	19 (37,3%)	20 (38,5%)	26 (32,5%)
2-гражданский брак	9 (17,7%)	7 (13,5%)	14 (17,5%)
3-одинокая	6 (11,8%)	5 (9,6%)	12 (15,0%)
4-разведенная	13 (25,5%)	14 (26,9%)	20 (25,0%)
5-вдова	4 (7,8%)	6 (11,5%)	8 (10,0%)
Суммарно	51 (100,0%)	52 (100,0%)	80 (100,0%)
P(Fisher)	0,986		

Детородная функция была исполнена у основной части женщин с РШМ и участниц контрольной группы. Большинство из них имели по двое детей (Таблица 7.3). Группы были полностью сопоставимы.

Таблица 7.3 – Данные по количеству детей у пациенток с РШМ и в контрольной группе

Количество детей	РШМ-1	РШМ -2	Контроль
0	4 (7,8%)	5 (9,6%)	7 (8,8%)
1	17 (33,3%)	16 (30,8%)	24 (30,0%)
2	23 (45,1%)	25 (48,1%)	38 (47,5%)
3	4 (7,8%)	4 (7,7%)	8 (10,0%)
4	3 (5,9%)	2 (3,9%)	3 (3,8%)
Суммарно	51 (100,0%)	52 (100,0%)	80 (100,0%)
P(Fisher)	0,999		

Не курили 68,6% пациенток из группы РШМ-1, 69,2% – из группы РШМ-2, в то время как среди вошедших в контрольную группу не обладали этой вредной привычкой меньшее количество женщин (83,8%). Тем не менее, идентифицированные различия в статусе привычки к курению не носили статистически значимый характер (Таблица 7.4).

Таблица 7.4 – Данные по статусу курения пациенток с РШМ и в контрольной группе

Курит	РШМ-1	РШМ -2	Контроль
1-нет	35 (68,6%)	36 (69,2%)	67 (83,8%)
2-да	16 (31,4%)	16 (30,8%)	13 (16,3%)
Суммарно	51 (100,0%)	52 (100,0%)	80 (100,0%)
P(χ^2)	0,069		

Большинство пациенток групп РШМ-1, РШМ-2 и участниц контрольной группы имели оконченное высшее образование (52,9%, 53,9%, 60,0%, соответственно). Вторым по распространенности было среднеспециальное образование, на его наличие указали 33,3%, 28,9% и 26,3% женщин из групп РШМ-1, РШМ-2 и контроля, соответственно. Все различия в профиле образования не носили статистически значимого характера (Таблица 7.5).

Таблица 7.5 – Данные по уровню образования пациентов пациенток с РШМ и в контрольной группе

Уровень образования	РШМ-1	РШМ -2	Контроль
1- высшее	27 (52,9%)	28 (53,9%)	48 (60,0%)
2-неоконченное высшее	4 (7,8%)	5 (9,6%)	7 (8,8%)
3-среднеспециальное	17 (33,3%)	15 (28,9%)	21 (26,3%)
4-среднее	3 (5,9%)	4 (7,7%)	4 (5,0%)
Суммарно	51 (100,0%)	52 (100,0%)	80 (100,0%)
P(Fisher)	0,963		

Информация о сопутствующих и коморбидных заболеваниях у пациенток с РШМ и женщин из контрольной группы представлена в таблице ниже (Таблица 7.6). Различия между группами не имели статистической значимости за исключением наличия дисфункциональных маточных кровотечений, значимо чаще имевших место у пациенток с РШМ.

Таблица 7.6 – Данные по наличию сопутствующих заболеваний пациенток с РШМ и в контрольной группе

Семейный статус	РШМ-1	РШМ -2	РШМ-1 + РШМ-2	Контроль	P
Миома матки	22/51 (43,1%)	19/51 (37,3%)	41/102 (40,2%)	-	0,545
СПКЯ	17/51 (33,3%)	17/51 (33,3%)	34/102 (33,3%)	-	1,000
Серозные цистаденомы	2/51 (3,9%)	3/51 (5,9%)	5/102 (4,9%)	-	1,000
Дермоидные кисты яичников	2/51 (3,9%)	2/51 (3,9%)	4/102 (3,9%)	-	1,000
Эндометриоидные кисты яичников	3/51 (5,9%)	4/51 (7,8%)	7/102 (6,9%)	-	1,000
Аденомиоз	13/51 (25,5%)	16/51 (31,4%)	29/102 (28,4%)	-	0,510
Глубокий инфильтративный эндометриоз	12/51 (23,5%)	15/51 (29,4%)	27/102 (26,5%)	-	0,501
Цервикальная интраэпителиальная неоплазия CIN II	17/51 (33,3%)	19/51 (37,3%)	36/102 (35,3%)	-	0,679
Цервикальная интраэпителиальная неоплазия CIN III	6/51 (11,8%)	6/51 (11,8%)	12/102 (11,8%)	-	1,000
Ранее перенесенная овариэктомия по причинам, не связанными со злокачественными опухолями	0/51 (0,0%)	0/51 (0,0%)	0/102 (0,0%)	-	-

Продолжение Таблицы 7.6

Сахарный диабет 2 типа	10/51 (19,6%)	12/51 (23,5%)	22/102 (21,6%)	-	0,630
Артериальная гипертония	12/51 (23,5%)	11/51 (21,6%)	23/102 (22,6%)	-	0,813
Варикозная болезнь нижних конечностей	9/51 (17,7%)	8/51 (15,7%)	17/102 (16,7%)	-	0,790
Желчнокаменная болезнь / хр. холецистит	4/51 (7,8%)	5/51 (9,8%)	9/102 (8,8%)	-	1,000
Бронхиальная астма	3/51 (5,9%)	2/51 (3,9%)	5/102 (4,9%)	-	1,000
Хронический бронхит	5/51 (9,8%)	4/51 (7,8%)	9/102 (8,8%)	-	1,000
Хронический пиелонефрит	3/51 (5,9%)	3/51 (5,9%)	6/102 (5,9%)	-	1,000
Мочекаменная болезнь	8/51 (15,7%)	7/51 (13,7%)	15/102 (14,7%)	-	0,780
Гипотиреоз	3/51 (5,9%)	4/51 (7,8%)	7/102 (6,9%)	-	1,000
Дисфункциональные маточные кровотечения	4/51 (7,8%)	3/51 (5,9%)	7/102 (6,9%)	0/80 (0,0%)	0,021
Ранняя менопауза	3/51 (5,9%)	4/51 (7,8%)	7/102 (6,9%)	3/80 (3,8%)	0,595
Хронические ВЗОМТ	6/51 (11,8%)	5/51 (9,8%)	11/102 (10,8%)	9/80 (11,3%)	0,946
Лейкоплакия и крауроз	5/51 (9,8%)	4/51 (7,8%)	9/102 (8,8%)	3/80 (3,8%)	0,402

Т.о., группы пациенток с РШМ и контрольная группа были сопоставимы по основным клинико-анамнестическим характеристикам. Имеющиеся различия не имели клинического значения.

7.2 Оценка качества жизни до хирургического вмешательства

У пациенток с РШМ на временном интервале от постановки диагноза до хирургического вмешательства КЖ было в существенной степени снижено. Суммарная балльная оценка КЖ по шкале FАСТ-Сх составила $114,8 \pm 14,6$ в группе РШМ-1 и $115,7 \pm 12,6$ в группе РШМ-2, в то время как в контрольной группе она составила $151,7 \pm 5,2$ баллов.

Оценка уровня дистресса по шкале IPOS у пациенток из группы РШМ-1 до хирургического вмешательства составила $6,9 \pm 0,9$ баллов, из группы РШМ-2 – $6,9 \pm 0,8$ баллов, что соответствует уровню сильного и сверхсильного

эмоционального напряжения. Женщины из контрольной группы при этом оценивали свой уровень дистресса по IPOS в $1,6 \pm 0,9$ баллов, т. е. в пределах нормы.

Оценка по опроснику FSFI выявила наличие сексуальной дисфункции у женщин с РШМ до хирургического вмешательства: суммарный балл на данном сроке наблюдения составил $22,29 \pm 1,69$ и $22,32 \pm 1,68$ баллов в группах РШМ-1 и РШМ-2, соответственно. У женщин контрольной группы на этом же сроке наблюдения оценка по FSFI составила $27,89 \pm 2,05$ баллов, т. е. не выходила за диапазон нормальных значений.

Уровень тревоги у пациенток из групп РШМ-1 и РШМ-2 при оценке по шкале HADS на временном интервале от постановки диагноза до хирургического вмешательства составил $10,7 \pm 3,0$ и $10,9 \pm 2,0$ баллов в группах РШМ-1 и РШМ-2, соответственно, что означало наличие субклинически выраженной тревоги. Уровень депрессии по HADS на этом же сроке составил $9,7 \pm 2,3$ и $9,9 \pm 2,8$ баллов в группах РШМ-1 и РШМ-2, соответственно, что также означало наличие субклинически выраженной депрессии. У женщин контрольной группы на первом визите оценка тревоги по HADS составила $5,3 \pm 3,0$ баллов, депрессии – $5,1 \pm 3,0$ баллов, что является нормальными значениями.

Суммарная оценка по ММИ у пациенток из группы РШМ-1 до хирургического вмешательства составила $16,5 \pm 8,4$, из группы РШМ-2 – $16,6 \pm 9,9$, что соответствует легкому течению климактерического синдрома. В контрольной группе средний суммарный балл по ММИ составил $11,5 \pm 4,0$ баллов. Хотя этот показатель формально оставался в пределах нормы, он демонстрировал тенденцию к приближению к верхней границе допустимых значений.

Согласно оценке по САН количество баллов по доменам «самочувствие» и «активность» у пациенток из групп, получавших комплексную «активную» реабилитацию (РШМ-1) и получавших реабилитацию в «пассивном» режиме (РШМ-2) после радикального хирургического вмешательства по поводу РШМ ранней стадии, составив менее 4-х на первом визите, расценивалось как лежащее в диапазоне неблагоприятных значений (Таблица 7.7).

Таблица 7.7 – Оценка пациенток с РШМ до хирургического вмешательства и женщин из контрольной группы по шкале САН

Группа	Параметр	Самочувствие	Активность	Настроение
РШМ-1	N	51	51	51
	M	3,96	3,75	4,51
	SD	1,44	0,86	1,03
	95 % ДИ	(3,55; 4,36)	(3,51; 4,00)	(4,22; 4,8)
	Min	1	1,2	1,4
	Max	7,0	6,8	6,9
	Me	4,0	3,8	4,7
	Q1	2,8	3,3	3,7
	Q3	5,3	4,2	5,3
РШМ-2	N	52	52	52
	M	3,88	3,72	4,29
	SD	1,28	0,84	0,64
	95 % ДИ	(3,52; 4,23)	(3,48; 3,95)	(4,11; 4,47)
	Min	1,0	1,1	3,2
	Max	7,0	6,5	5,2
	Me	3,9	3,8	4,3
	Q1	3,1	3,2	3,8
	Q3	4,5	4,2	4,9
Контроль	N	80	80	80
	M	5,32	5,30	5,48
	SD	1,09	0,86	0,94
	95 % ДИ	(5,07; 5,56)	(5,11; 5,49)	(5,27; 5,69)
	Min	2,4	3,9	4,0
	Max	6,9	7,0	7,0
	Me	5,4	5,3	5,4
	Q1	4,4	4,7	4,6
	Q3	6,3	5,9	6,3

Свое настроение женщины с РШМ расценивали как среднее либо благоприятное ($4,51 \pm 1,03$ и $4,29 \pm 0,64$ баллов в группах получавших комплексную «активную» реабилитацию (группа РШМ-1) и получавших «пассивную» реабилитацию (группа РШМ-2) после радикального хирургического вмешательства по поводу ранней стадии РШМ, соответственно), хотя оно и не достигало нормы.

Количество баллов по всем доменам шкалы САН у женщин из группы контроля превышало 5, что соответствует нормальным значениям по данному опроснику.

7.3 Динамическая оценка эффективности реабилитации инструментальными и лабораторными методами

7.3.1 Антропометрические показатели

Масса тела. В группе РШМ-1 масса тела до хирургического вмешательства составляла $82,0 \pm 15,6$ кг, в группе РШМ-2 – $82,4 \pm 13,8$ кг. В обеих группах средняя масса тела значительно уменьшилась в течение 1 недели после хирургического вмешательства, достигнув значений $80,8 \pm 15,5$ и $81,0 \pm 13,7$ кг, соответственно. Далее в группе комплексной «активной» реабилитации масса тела оставалась практически на том же уровне и на 1-м месяце наблюдения, далее начинала неуклонно уменьшаться, составив к концу наблюдения $70,7 \pm 14,1$ кг. Снижение в течение трех лет наблюдения у пациенток этой группы составило, таким образом, 11,3 кг.

У пациенток с РШМ из группы «пассивной» реабилитации (РШМ-2) масса тела восстанавливалась до первоначального уровня на 3-м – 6-м месяцах наблюдения, составив $82,2 \pm 14,2$ и $82,7 \pm 13,7$ кг, соответственно, и на последующих сроках наблюдения продолжала повышаться, при этом статистически достоверными с первоначальным уровнем различия были на 12-м и 24-м месяцах исследования, когда масса тела достигла $83,4 \pm 14,1$ и $84,6 \pm 15,9$ кг, соответственно. К завершению наблюдения средняя масса тела у пациенток данной группы достигла максимального значения за весь период исследования — $84,9 \pm 16,8$ кг, что отражает прирост в среднем на 2,5 кг относительно исходных показателей. Однако из-за уменьшения числа участников на этом этапе различия с первоначальным уровнем перестали быть статистически значимыми ($p=0,079$).

Индекс массы тела и степень ожирения. Данные о динамике ИМТ на протяжении всего исследования представлены в Таблице 7.8. У пациенток из групп РШМ-1 и РШМ-2 наблюдалось статистически значимое снижение ИМТ на первой неделе после операции. В группе РШМ-1 ИМТ уменьшился с $30,27 \pm 6,36$ кг/м² до $29,83$ кг/м², а в группе РШМ-2 — с $31,43 \pm 5,93$ кг/м² до $30,91 \pm 5,83$ кг/м².

Таблица 7.8 – ИМТ у пациенток с РШМ в анамнезе и у женщин контрольной группы (кг/м²)

Группа	Параметр	До операции	1 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
РШМ-1	N	51	51	51	51	51	51	30	14
	M	30,27	29,83	29,61	28,25	27,95	27,47	24,70	26,36
	SD	6,36	6,32	6,39	6,36	6,52	6,31	9,29	6,13
	95 % ДИ	(28,48; 32,06)	(28,05; 31,61)	(27,82; 31,41)	(26,46; 30,04)	(26,12; 29,79)	(25,69; 29,25)	(21,23; 28,17)	(22,83; 29,90)
	Min	19,4	19,4	18,7	16,6	16,5	16,6	0,0	17,0
	Max	42,2	41,3	41,3	41,0	40,2	40,2	39,6	36,9
	Me	30,1	29,7	29,8	28,1	28,0	27,0	23,5	25,4
	Q1	25,1	24,7	24,2	22,9	22,1	22,1	20,5	20,8
	Q3	34,4	34,0	33,7	32,9	32,6	32,5	31,2	31,2
	P(paired t)	-	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
РШМ-2	N	52	52	52	52	52	52	27	15
	M	31,43	30,91	31,03	31,36	31,54	31,81	32,29	32,24
	SD	5,93	5,83	5,87	6,03	5,81	6,01	6,57	6,38
	95 % ДИ	(29,78; 33,08)	(29,29; 32,53)	(29,39; 32,66)	(29,69; 33,04)	(29,92; 33,16)	(30,14; 33,48)	(29,70; 34,89)	(28,70; 35,77)
	Min	20,4	20,4	20,4	20,0	20,7	20,7	21,5	22,1
	Max	42,9	43,3	42,5	42,9	43,7	44,5	45,1	44,3
	Me	30,8	29,9	30,3	30,7	30,8	31,2	32,7	33,1
	Q1	27,1	26,6	26,8	26,7	27,2	27,5	27,2	27,0
	Q3	36,2	35,8	35,3	36,2	35,9	36,1	36,2	37,0
	P(paired t)	-	<0,0001	<0,0001	0,454	0,360	0,0285	<0,0001	0,078
Контроль	N	80	80	80	80	80	80	47	24
	M	26,35	26,28	26,11	26,00	26,24	26,51	26,64	27,22
	SD	5,13	5,14	5,12	5,12	5,13	5,14	5,37	5,92
	95 % ДИ	(25,20; 27,49)	(25,13; 27,42)	(24,97; 27,25)	(24,86; 27,14)	(25,10; 27,38)	(25,36; 27,65)	(25,06; 28,21)	(24,72; 29,72)
	Min	17,5	17,5	17,5	16,9	17,8	17,8	18,7	19,0
	Max	40,3	39,9	39,9	40,3	40,3	40,8	41,7	44,3
	Me	25,2	25,2	25,1	24,9	25,2	25,5	25,7	26,8
	Q1	22,7	22,7	22,5	22,1	22,5	22,9	22,5	23,0
	Q3	29,8	29,5	29,7	29,7	30,1	29,9	30,1	30,2
	P(paired t)	-	0,085	<0,0001	<0,0001	0,130	0,0004	<0,0001	<0,0001

Далее динамика изменения ИМТ в группах сравнения была разнонаправленной. В группе РШМ-1 он продолжал значимо снижаться, достигнув к концу наблюдения значения $26,36 \pm 6,13$ кг/м². В группе РШМ-2 ИМТ, напротив,

отмечалась тенденция к увеличению по сравнению с первоначальным значением, достигнув к моменту завершения проспективного исследования $32,24 \pm 6,38$ кг/м². При этом не на всех сроках наблюдения, включая последний, различия в РШМ-2 были статистически достоверны по сравнению с исходным уровнем.

Объем талии и бедер. У пациенток с РШМ, получающих комплексную «активную» реабилитацию, в течение всего срока исследования ОТ значимо снижался относительно первоначальных значений и увеличивался у пациенток, получающих «пассивную» реабилитацию. ОБ в группе РШМ-1 демонстрировала неоднородную динамику. В течение первого месяца после операции изменения были незначительными, и рассматриваемый показатель оставался в пределах $115,5 \pm 12,2$ – $116,3 \pm 12,2$ см, не достигая статистической значимости. Однако на последующих этапах наблюдалось выраженное снижение ОБ: так, к концу исследования он достиг отметки $102,1 \pm 15,7$ см.

В группе РШМ-2 ОБ также значимо не изменялся в течение 1-го месяца наблюдения, не выходя за пределы диапазона $116,3 \pm 13,2$ – $116,7 \pm 13,0$ см., после чего значимо возрастал в течение всего срока наблюдения, достигнув к концу исследования $126,1 \pm 12,4$ см (Таблица 7.9).

Таблица 7.9 – Отношение талии к объему бедер у пациенток с РШМ в анамнезе и женщин контрольной группы

Группа	Параметр	До операции	1 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
РШМ-1	N	51	51	51	51	51	51	28	14
	M	0,95	0,95	0,94	0,94	0,90	0,90	0,86	0,85
	SD	0,06	0,06	0,06	0,06	0,08	0,12	0,11	0,16
	95 % ДИ	(0,94; 0,97)	(0,93; 0,96)	(0,92; 0,96)	(0,92; 0,96)	(0,87; 0,92)	(0,87; 0,94)	(0,82; 0,91)	(0,76; 0,94)
	Min	0,82	0,81	0,81	0,79	0,76	0,67	0,68	0,65
	Max	1,09	1,08	1,10	1,10	1,09	1,16	1,12	1,17
	Me	0,96	0,95	0,94	0,95	0,89	0,89	0,83	0,82
	Q1	0,92	0,90	0,89	0,89	0,83	0,80	0,79	0,73
	Q3	0,99	0,98	0,99	0,98	0,96	1,00	0,93	0,92
	P(paired t)	-	0,0003	<0,0001	0,0025	<0,0001	0,0004	<0,0001	0,0032

Продолжение Таблицы 7.9

РШМ-2	N	52	52	52	52	52	52	27	15
	M	0,97	0,98	0,98	0,99	0,98	0,99	0,98	0,98
	SD	0,04	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,07	0,06
	95 % ДИ	(0,96; 0,99)	(0,97; 0,99)	(0,97; 0,99)	(0,97; 1,00)	(0,97; 0,99)	(0,97; 1,00)	(0,96; 1,01)	(0,95; 1,01)
	Min	0,89	0,89	0,89	0,89	0,90	0,89	0,88	0,88
	Max	1,11	1,12	1,13	1,13	1,12	1,18	1,15	1,09
	Me	0,98	0,98	0,98	0,99	0,98	0,99	0,96	0,98
	Q1	0,95	0,95	0,96	0,96	0,96	0,95	0,93	0,93
	Q3	0,99	1,00	1,01	1,01	1,00	1,02	1,01	1,00
	P(paired t)	-	0,0021	0,0002	<0,0001	0,0094	0,0029	0,192	0,317
Контроль	N	80	80	80	80	80	80	47	24
	M	0,81	0,81	0,83	0,82	0,82	0,81	0,81	0,83
	SD	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,06	0,07
	95 % ДИ	(0,80; 0,83)	(0,80; 0,83)	(0,81; 0,84)	(0,80; 0,83)	(0,80; 0,83)	(0,79; 0,82)	(0,79; 0,83)	(0,80; 0,85)
	Min	0,65	0,66	0,66	0,68	0,65	0,63	0,68	0,70
	Max	1,06	1,08	1,09	1,09	1,09	1,07	0,98	0,97
	Me	0,81	0,82	0,83	0,82	0,82	0,81	0,82	0,83
	Q1	0,77	0,77	0,79	0,78	0,78	0,76	0,75	0,78
	Q3	0,84	0,85	0,86	0,85	0,85	0,84	0,85	0,87
	P(paired t)	-	0,254	<0,0001	0,0086	0,0007	0,0159	0,108	0,0002

Рассчитанное отношение ОТ к ОБ подтверждает разнонаправленную динамику изменения данных антропометрических показателей в группах сравнения: если в начале исследования данный индекс в группах РШМ-1 и РШМ-2 составлял $0,95 \pm 0,06$ и $0,97 \pm 0,04$, соответственно, означая принадлежность пациенток к группе риска (абдоминальное ожирение), то к концу наблюдения в группе РШМ-1 он снизился до $0,85 \pm 0,10$, став сопоставим с отношением ОТ/ОБ в группе контроля на этом сроке наблюдения ($0,83 \pm 0,07$), в то время как женщины из РШМ-2 (получающие после хирургического вмешательства по поводу ранних стадий РШМ реабилитацию в «пассивном» режиме) с ОТ / ОБ $0,98 \pm 0,06$ на 36-м месяце наблюдения продолжали находиться в группе риска по наличию абдоминального ожирения (различия с первоначальным значением на сроках 24 и 36 месяцев были статистически не достоверны).

7.3.2 pH среды влагалища

Изначально (до хирургического вмешательства по поводу ранних стадий РШМ) уровень pH влагалища у женщин с РШМ составлял $6,18 \pm 0,83$ в группе РШМ-1 и $6,19 \pm 0,78$ в группе РШМ-2. После хирургического вмешательства в данных группах наблюдались разные тенденции.

В группе РШМ-1 pH (пациентки, получающие комплексную «активную» реабилитацию) начал приближаться к нормальным значениям начиная с 24-го месяца, оставаясь в пределах $4,07 \pm 0,14$ – $4,06 \pm 0,34$ до конца исследования. Эти изменения были статистически значимыми на всех этапах, кроме первого месяца. В группе РШМ-2 (пациентки, получающие реабилитацию в «пассивном» режиме) pH в течение всего исследования продолжал оставаться повышенным, варьируясь от $5,39 \pm 0,80$ до $6,29 \pm 0,62$, и так и не достиг нормальных значений.

Доля пациенток с нормальным pH (3,8–4,5) в группе РШМ-1 до операции была крайне низкой — всего 3,9%. На первом месяце наблюдения значительной динамики не наблюдалось, а к 3–12 месяцам этот показатель вырос до 3,9–9,8%. К 24-му и 36-му месяцам все женщины, проходившие активную реабилитацию, достигли нормальных значений pH влагалища.

В группе пациенток, получавших после радикального хирургического вмешательства по поводу ранней стадии РШМ реабилитацию в «пассивном» режиме (группа РШМ-2) нормальные значения pH среды влагалища имели 1,9% до хирургического лечения, в течение первого года наблюдения доля таких пациенток не превышала 5,8%, но на 24-м и 36-м месяцах также значительно возрастала, хотя и в меньшей степени, чем в группе получавших комплексную «активную» реабилитацию (группа РШМ-1): среди получавших «пассивную» реабилитацию доля пациенток с нормальными значениями pH среды влагалища составляла на данных сроках 18,5 и 26,7%, соответственно.

В группе контроля при этом количество женщин с нормальным pH среды влагалища варьировало от 76,3 до 87,5% в течение всего срока наблюдения.

7.3.3 Углеводный профиль

7.3.3.1 Глюкоза

У женщин с РШМ содержание глюкозы в плазме крови до хирургического вмешательства было выше нормы, составляя $5,83 \pm 0,51$ и $5,90 \pm 0,63$ ммоль/л в группах РШМ-1 и РШМ-2, соответственно. В течение 1 недели после хирургического вмешательства сывороточная концентрация глюкозы у пациенток с РШМ значимо повысилась, достигнув $6,05 \pm 0,48$ ммоль/л в группе РШМ-1 и $6,13 \pm 0,54$ ммоль/л в группе РШМ-2.

На последующих сроках наблюдения пациентки, получающие комплексную «активную» реабилитацию, продемонстрировали снижение концентрации глюкозы в крови в течение 1 года после хирургического вмешательства: через месяц она составила $5,83 \pm 0,52$, через 3 месяца – $5,60 \pm 0,52$ ммоль/л, и далее соответствовала норме, находясь в диапазоне $5,18 \pm 0,51$ – $5,37 \pm 0,52$ ммоль/л. На 24-м и 36-м месяцах наблюдения концентрация глюкозы в сыворотке крови у получающих комплексную «активную» реабилитацию женщин после хирургического лечения РШМ также не выходила за пределы нормы, составив на данных сроках $5,21 \pm 0,65$ и $5,25 \pm 0,73$ ммоль/л, соответственно.

В группе РШМ-2 уровень глюкозы в крови не только изначально превышал исходные значения, но и оставался повышенным на всем протяжении наблюдения, колеблясь в диапазоне $6,13 \pm 0,54$ – $6,34 \pm 0,50$ ммоль/л.

Напротив, в группе РШМ-1, где применялась комплексная «активная» реабилитация, смешанная модель продемонстрировала значительное и статистически достоверное снижение уровня глюкозы на всех этапах исследования, в то время как у получающих «пассивную» реабилитацию (группа РШМ-2) динамика изменения уровня глюкозы практически отсутствовала (Таблица 7.10).

Таблица 7.10 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения уровня глюкозы в крови у пациенток с РШМ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,848	<0,001	0,805	0,891
Возраст, на 1 год	0,004	0,098	-0,001	0,008
Время, на 1 мес.	0,006	<0,001	0,003	0,008
Группа (Контроль=реф)				
РШМ-1	-0,204	<0,001	-0,285	-0,123
РШМ-2	0,101	0,016	0,019	0,183
Взаимодействие Группа*Время				
РШМ-1	-0,033	<0,001	-0,037	-0,028
РШМ-2	0,001	0,543	-0,003	0,006

Если в начале исследования уровень глюкозы соответствовал норме только у 31,4% пациенток группы РШМ-1 и 32,7% у женщин из группы РШМ-2, то среди получавших комплексную «активную» реабилитацию доля пациенток с нормальным содержанием глюкозы в крови, снизившись на 1-й неделе до 15,7%, далее возрастала в течение 1-го года наблюдения, достигнув 72,5%, после чего скорректировалась на уровне 71,4%. В группе с «пассивной» реабилитацией также отмечалось снижение доли пациенток с нормальным уровнем глюкозы на 1-й неделе после хирургического вмешательства до 13,5%, однако на последующих сроках наблюдения она в еще большей степени уменьшилась, находясь в течение всего первого года в пределах 1,9–7,7%, и только спустя это время несколько увеличилась, составив на 2-м году 14,8, на 3-м – 13,3%.

Результаты построения смешанной модели логистической регрессии демонстрируют, что у пациенток с комплексной «активной» реабилитацией имеет место статистически значимая вероятность достичь нормальных значений концентрации глюкозы в крови в течение исследования, тогда как среди пациенток, получавших «пассивную» реабилитацию, вероятность нормализации не носит статистически значимый характер (Таблица 7.11).

Таблица 7.11 – Результаты смешанной модели логистической регрессии для анализа доли пациенток с РШМ, достигших нормы по показателю уровня глюкозы в крови

Фактор	OR	p	95% ДИ для OR	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,005	<0,001	0,002	0,010
Возраст, на 1 год	0,998	0,890	0,968	1,029
Время, на 1 мес.	0,978	0,165	0,948	1,009

Продолжение Таблицы 7.11

Группа (Контроль=реф)				
РШМ-1	5,769	<0,001	3,163	10,524
РШМ-2	0,605	0,118	0,322	1,135
Взаимодействие Группа*Время				
РШМ-1	1,237	<0,001	1,169	1,309
РШМ-2	1,005	0,865	0,947	1,067

7.3.3.2 Инсулин

У пациенток с РШМ до хирургического вмешательства содержание инсулина в крови было выше, чем в группе контроля, тем не менее оставаясь в пределах нормы. В начале наблюдения в группе РШМ-1 уровень инсулина в крови составил $17,82 \pm 3,13$ мкМЕ/мл, в группе РШМ-2 – $17,93 \pm 2,35$ мкМЕ/мл. В первые шесть месяцев изменения уровня инсулина в крови у пациенток группы РШМ-1 не имели статистически достоверных различий с первоначальным уровнем, оставаясь в пределах $17,99 \pm 2,95$ – $18,41 \pm 2,66$ мкМЕ/мл. Далее у женщин, получающих комплексную «активную» реабилитацию, этот показатель неуклонно уменьшался, достигнув на 3-м году наблюдения $11,92 \pm 1,40$ мкМЕ/мл, что было сопоставимо с показателями контрольной группы. У пациенток, получающих «пассивную» реабилитацию, уровень инсулина на 3-м – 24-м месяцах наблюдения был статистически значимо выше, чем в начале исследования, находясь в диапазоне $19,73 \pm 4,23$ – $21,07 \pm 3,07$ мкМЕ/мл, после чего корректировался на 36 месяцах наблюдения до $19,97 \pm 2,88$ мкМЕ/мл, при этом на последнем сроке различия с исходным уровнем уже теряли статистическую значимость.

Результаты построения смешанной модели демонстрируют разнонаправленную динамику изменения уровня инсулина в сыворотке крови в течение всего срока наблюдения: снижение в группе РШМ-1 и увеличение в группе РШМ-2, при этом различия в динамике статистически значимы в сравнении в контролем (Таблица 7.12).

Таблица 7.12 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения уровня инсулина в крови у пациенток с РШМ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,563	<0,001	0,468	0,659
Возраст, на 1 год	0,017	0,445	-0,027	0,062
Время, на 1 мес.	-0,003	0,770	-0,026	0,019
Группа (Контроль=реф)				
РШМ-1	4,038	<0,001	3,043	5,033
РШМ-2	4,202	<0,001	3,202	5,203
Взаимодействие Группа*Время				
РШМ-1	-0,202	<0,001	-0,240	-0,165
РШМ-2	0,093	<0,001	0,056	0,130

В течение всего периода наблюдения только у одной пациентки из группы РШМ-1 уровень инсулина превышал норму в течение первого года после хирургического вмешательства, что составило 2,0%. На 24-м и 36-м месяцах у всех пациенток этой группы уровень инсулина в крови был в пределах нормы.

Ни у одной женщины из группы РШМ-2 уровень инсулина не превышал норму в течение первого месяца наблюдения. На 3-м и 6-м месяцах доля пациенток с содержанием инсулина в крови выше нормы составила 9,6%, на 12 месяцах – 3,8, на 24 месяцах наблюдения – увеличилась до 14,8%. Однако, на последнем сроке наблюдения ни у одной пациентки не было зарегистрировано увеличение сывороточной концентрации инсулина выше нормы.

7.3.3.3 HOMA-IR

Индекс инсулинорезистентности у пациенток с РШМ на всех временных точках наблюдения был выше нормальных значений, до хирургического вмешательства достигая $4,61 \pm 0,85$ и $4,71 \pm 0,86$ в группах РШМ-1 и РШМ-2, соответственно. У пациенток, получавших комплексную «активную» реабилитацию данный индекс превышал исходный уровень в течение 1-го месяца наблюдения, достигнув максимального значения $4,83 \pm 0,84$ в течение 1-й недели после хирургического вмешательства. На последующих сроках наблюдения он снижался, на 1–36 месяцах исследования различия с исходным значением становились статистически значимыми начиная с 3-го месяца наблюдения. К

завершающей точке наблюдения НОМА-IR у женщин из группы РШМ-1 максимально приблизился к норме, хотя и не достиг ее, составив $2,79 \pm 0,56$ (Рисунок 7.1).

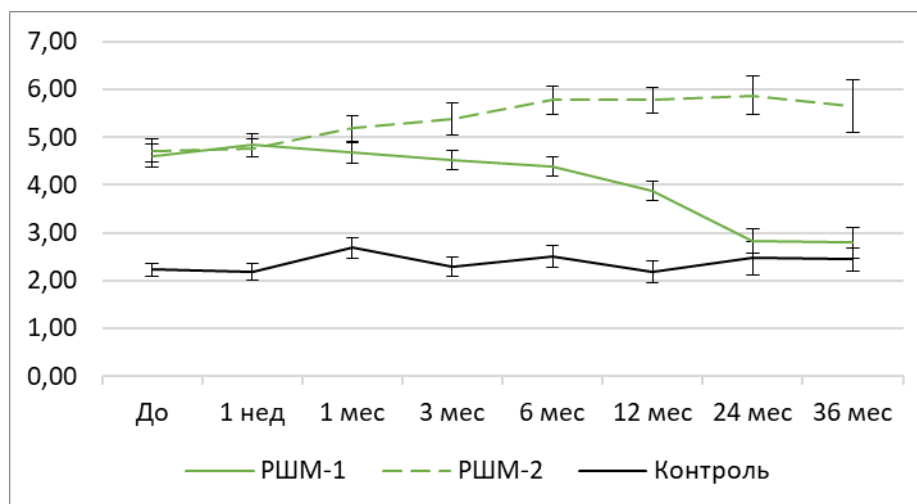


Рисунок 7.1 – Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) у пациенток с РШМ и у женщин контрольной группы

У пациенток из группы РШМ-2 значимым образом повысившись до $5,18 \pm 0,98$ в течение 1-го месяца после хирургического вмешательства, НОМА-IR продолжал увеличиваться и на дальнейших сроках наблюдения, находясь до конца исследования в диапазоне $5,38 \pm 1,22$ – $5,88 \pm 1,02$.

Результаты построения смешанной модели выявили противоположные тенденции в динамике изменения индекса НОМА-IR. В группе РШМ-1, наблюдалось значимое снижение данного показателя. Напротив, в группе РШМ-2 отмечалось его увеличение. В обеих группах эти изменения статистически значимо отличались от динамики, зафиксированной в контрольной группе (Таблица 7.13).

Таблица 7.13 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения НОМА-IR у пациенток с РШМ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,593	<0,001	0,494	0,691
Возраст, на 1 год	0,011	0,092	-0,002	0,023
Время, на 1 мес.	0,002	0,496	-0,004	0,008
Группа (Контроль=реф)				
РШМ-1	0,976	<0,001	0,671	1,281
РШМ-2	1,301	<0,001	0,988	1,613

Продолжение Таблицы 7.13

Взаимодействие Группа*Время				
РШМ-1	-0,072	<0,001	-0,082	-0,061
РШМ-2	0,029	<0,001	0,018	0,039

В группе РШМ-1 доля пациенток с нормальным НОМА-IR в течение всего первого года составляла 2,0–3,9%. Однако она существенно увеличивалась на последующих сроках наблюдения, составив на 24-м месяце 39,3, на 36-м – 42,9%, соответственно. При этом НОМА-IR в группе РШМ-2 в первые 6 месяцев наблюдения был в норме только у 1 пациентки (1,9%), что было сопоставимо с исходным уровнем в группе РШМ-1, однако на последующих сроках наблюдения уже ни у одной пациентки не было зарегистрировано НОМА-IR в пределах нормы, на 12-36 месяцах 100% пациенток данной группы имели увеличенный индекс инсулинорезистентности (Таблица 7.14).

Таблица 7.14 – Результаты смешанной модели логистической регрессии для анализа доли пациенток с РШМ, достигших нормы по НОМА-IR

Фактор	OR	p	95% ДИ для OR	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,182	<0,001	0,109	0,301
Возраст, на 1 год	0,981	0,481	0,929	1,035
Время, на 1 мес.	0,997	0,792	0,972	1,022
Группа (Контроль=реф)				
РШМ-1	0,023	<0,001	0,005	0,104
РШМ-2	0,040	<0,001	0,007	0,243
Взаимодействие Группа*Время				
РШМ-1	1,219	<0,001	1,143	1,301
РШМ-2	0,822	0,281	0,575	1,174

Результаты построения смешанной модели логистической регрессии демонстрируют обладающую статистической значимостью вероятность достичь нормальных значений НОМА-IR в течение периода исследования для пациенток, получающих комплексную «активную» реабилитацию (группа РШМ-1), но не для получающих «пассивную» реабилитацию (группа РШМ-2), у которых различия данного показателя с контрольными значениями не имеют статистической значимости.

7.3.4 Маркеры воспаления

7.3.4.1 Лептин

Как в контрольной группе, так и в группах пациенток с РШМ, средний уровень лептина в сыворотке крови не превышал референсных значений (7–27 нг/мл). В группе РШМ-1 его уровень до хирургического вмешательства составлял $25,70 \pm 4,63$ нг/мл, далее он неуклонно снижался на всех сроках наблюдения, хотя статистически значимо по сравнению с концентрацией на первом визите он начинал меняться только с 3 месяцев наблюдения, когда концентрация снижалась до $22,29 \pm 5,07$ нг/мл и далее к концу наблюдения – до $16,04 \pm 3,19$ нг/мл, приблизившись к показателям контрольной группы на этом же сроке наблюдения.

Содержание лептина в плазме крови у пациенток из группы РШМ-2 значимо не изменялось в течение первого года наблюдения, оставаясь в пределах диапазона $25,50 \pm 3,46$ – $26,45 \pm 3,47$ нг/мл. На 2-м и 3-м годах сывороточная концентрация лептина у получавших «пассивную» реабилитацию значимо снизилась по сравнению с первоначальным уровнем, составив на этих сроках $23,11 \pm 4,29$ и $22,06 \pm 4,56$ нг/мл, соответственно (Рисунок 7.2).

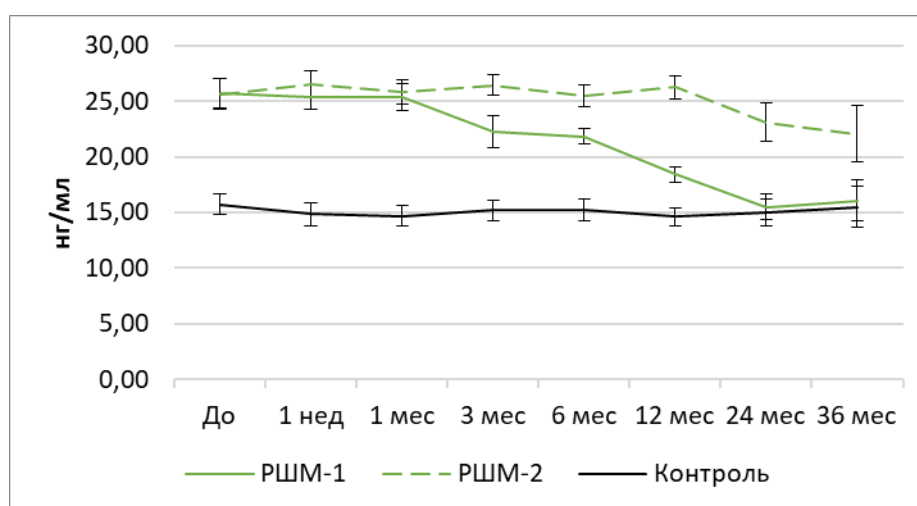


Рисунок 7.2 – Уровень лептина в крови у пациенток с РШМ и у женщин контрольной группы

У пациенток, получавших комплексную «активную» реабилитацию, нормальная концентрация лептина в сыворотке крови до хирургического вмешательства имела место у 51,0%. Далее доля пациенток группы РШМ-1 с не превышающей норму концентрацией лептина в крови прогрессивно увеличивалась до 98% на 12-м месяце. На последующих сроках наблюдения у всех пациенток группы РШМ-1 концентрация лептина в крови соответствовала норме.

Результаты построения смешанной модели демонстрируют статистически значимую динамику снижения уровня лептина в крови в течение всего срока наблюдения как у пациенток, получавших комплексную «активную» реабилитацию, так и у пациенток, получавших «пассивную» реабилитацию. Однако, динамика в группе РШМ-1 была почти в 4 раза более выраженной, чем в группе РШМ-2 (Таблица 7.15).

Таблица 7.15 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения уровня лептина в крови у пациенток с РШМ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,418	<0,001	0,361	0,476
Возраст, на 1 год	-0,039	0,067	-0,080	0,003
Время, на 1 мес.	-0,001	0,959	-0,033	0,031
Группа (Контроль=реф)				
РШМ-1	5,341	<0,001	4,428	6,255
РШМ-2	7,078	<0,001	6,166	7,989
Взаимодействие Группа*Время				
РШМ-1	-0,363	<0,001	-0,415	-0,310
РШМ-2	-0,092	0,001	-0,144	-0,040

В группе РШМ-2 доля женщин, демонстрирующих нормальный уровень лептина в крови, на начальном этапе наблюдения составила 55,8%. В течение первого года этот показатель колебался, снижаясь до 48,1% на первом месяце и достигая 63,6% к шестому месяцу. Однако на более поздних сроках наблюдалась устойчивая тенденция к росту: на 24-м месяце доля таких пациенток увеличилась до 81,5%, а к 36-му месяцу нормальный уровень лептина был зафиксирован уже у всех участниц группы (100,0%).

Результаты построения смешанной модели логистической регрессии демонстрируют, что у пациенток с комплексной «активной» реабилитацией есть

статистически значимая вероятность достичь нормы по содержанию лептина в крови в течение исследования есть, в то время как среди пациенток, получавших «пассивную» реабилитацию (РШМ-2), тенденция к этому минимальна и не носит статистически значимый характер (Таблица 7.16).

Таблица 7.16 – Результаты смешанной модели логистической регрессии для анализа доли пациенток с РШМ, достигших нормы по показателю уровня лептина в крови

Фактор	OR	p	95% ДИ для OR	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,898	0,011	0,826	0,976
Возраст, на 1 год	1,031	0,004	1,010	1,052
Время, на 1 мес.	1,045	0,358	0,951	1,148
Группа (Контроль=реф)				
РШМ-1	0,118	0,001	0,033	0,425
РШМ-2	0,107	<0,001	0,030	0,373
Взаимодействие Группа*Время				
РШМ-1	1,679	<0,001	1,382	2,039
РШМ-2	1,016	0,758	0,920	1,121

Т.о., хотя положительная динамика в отношении доли пациенток с содержанием лептина в пределах нормы отмечалась в обеих группах сравнения, у получающих комплексную «активную» реабилитацию она была более быстрой.

7.3.4.2 Фактор некроза опухоли альфа

Сывороточное содержание ФНО-α у пациенток с РШМ в течение всего срока наблюдения существенно превышало референсные значения, в то время как в группе контроля уровень ФНО-α был в пределах нормы, значимо не изменяясь в течение всего исследования ($6,62 \pm 2,46$ – $7,06 \pm 2,79$ пг/мл).

У пациенток, получающих комплексную «активную» реабилитацию, уровень ФНО-α в крови до хирургического вмешательства составлял $21,26 \pm 6,91$ пг/мл. В течение первых 6-х месяцев динамика не была выраженной: его концентрация оставалась на этих сроках в пределах $19,14 \pm 4,88$ – $22,95 \pm 6,48$ пг/мл, значимо не отличаясь от исходного уровня. Далее уровень ФНО-α в крови женщин из группы РШМ-1 уменьшался до уровня $11,08 \pm 2,49$ пг/мл ($p=0,0003$) в конце наблюдения, тем не менее не достигнув референсных значений.

У получающих «пассивную» реабилитацию на первом визите уровень ФНО- α составлял $20,81 \pm 5,93$ пг/мл, затем на единственном сроке наблюдения (1 неделя после хирургического вмешательства) отмечалось статистически значимое повышение до $22,95 \pm 5,64$ пг/мл. На протяжении последующих этапов наблюдения уровень ФНО- α в крови женщин группы РШМ-2 варьировал в пределах $20,64 \pm 4,35$ – $22,86 \pm 6,57$ пг/мл. К концу исследования этот показатель оказался почти вдвое выше, чем в группе РШМ-1, и оставался статистически сопоставимым с исходным уровнем ФНО- α в сыворотке крови пациенток группы РШМ-2 (Рисунок 7.3).

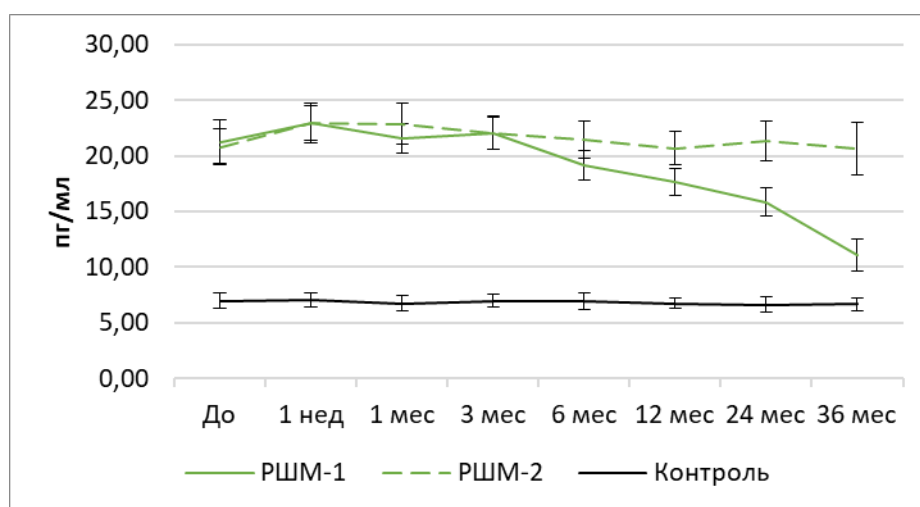


Рисунок 7.3 – Сывороточная концентрация ФНО- α у пациенток с РШМ и у женщин контрольной группы

Согласно результатам смешанной модели, уровень ФНО- α демонстрировал статистически значимое снижение в обеих группах пациенток с РШМ на протяжении всего наблюдения. Однако в группе активной реабилитации (РШМ-1) скорость снижения оказалась в 4,7 раза выше, чем в группе пассивной реабилитации (РШМ-2) (Таблица 7.17).

Доля женщин с нормальным уровнем ФНО- α в крови в группе РШМ-1 колебалась от 0 до 7,8%, а в группе РШМ-2 — от 0 до 5,8%. Эти значения оказались сопоставимыми, и различия между группами в смешанной модели логистической регрессии не достигли уровня статистической значимости.

Таблица 7.17 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения уровня ФНО- α в крови у пациенток с РШМ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,392	<0,001	0,327	0,457
Возраст, на 1 год	0,024	0,381	-0,030	0,079
Время, на 1 мес.	-0,008	0,652	-0,041	0,026
Группа (Контроль=реф)				
РШМ-1	9,440	<0,001	8,152	10,728
РШМ-2	9,753	<0,001	8,488	11,017
Взаимодействие Группа*Время				
РШМ-1	-0,295	<0,001	-0,349	-0,240
РШМ-2	-0,063	0,022	-0,118	-0,009

7.3.4.3 Интерлейкин-6

До хирургического вмешательства уровень ИЛ-6 в крови у пациенток из группы РШМ-1 составлял $21,80 \pm 7,50$ пг/мл, у женщин из группы РШМ-2 – $21,14 \pm 7,58$ пг/мл, что было существенно выше нормы и сывороточного уровня ИЛ-6 в контрольной группе. Далее в обеих группах отмечалась тенденция к прогрессивному увеличению концентрации данного маркера в течение 3-х месяцев после хирургического вмешательства: в группе РШМ-1 на 3-м месяце содержание ИЛ-6 в крови составило $23,00 \pm 7,19$ пг/мл ($p=0,317$), в группе РШМ-2 – $23,71 \pm 8,17$ пг/мл ($p=0,042$). Далее начиная с 6-го месяца отмечалось уменьшение уровня ИЛ-6 в крови в обеих группах сравнения, однако в большей степени он снижался в группе получающих комплексную «активную» реабилитацию: различия с первоначальным уровнем приобретали значимость начиная с 12-го месяца наблюдения, когда уровень ИЛ-6 в крови в группе РШМ-1 снизился до $17,62 \pm 6,13$ пг/мл (Рисунок 7.4).

На 24-м и 36-м месяцах наблюдения содержание ИЛ-6 в сыворотке крови у пациенток данной группы составило $16,66 \pm 5,15$ и $14,99 \pm 6,15$ пг/мл, соответственно (различия статистически достоверны).

У пациенток, получавших «пассивную» реабилитацию, тенденция к снижению содержания ИЛ-6 на 12–36 месяцах также имела место, но была в значительной степени менее выраженной. Так, ни на одном из этих сроков

наблюдения уровень ИЛ-6 в крови у женщин из группы РШМ-2 статистически значимо не отличался от такового в начале исследования, составив на последнем сроке наблюдения $22,12 \pm 5,93$ пг/мл, т.е. в полтора раза выше, чем в группе РШМ-1 в 3 раза выше нормы и в 4,5 раза выше, чем его среднее содержание в крови у представительниц контрольной группы.

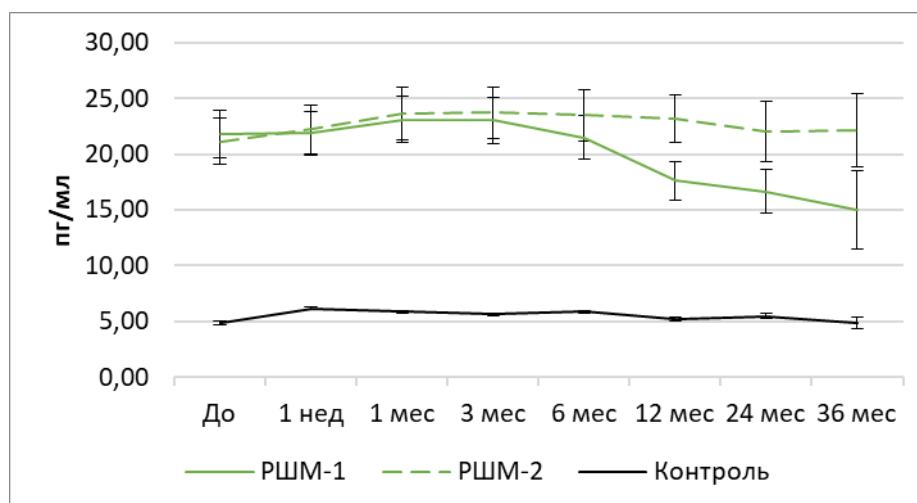


Рисунок 7.4 – Уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) в крови у пациенток с РШМ и у женщин контрольной группы

Результаты построения смешанной модели демонстрируют значимую динамику снижения ИЛ-1 в течение всего срока наблюдения в группе пациенток, получающих комплексную «активную» реабилитацию, тогда как в группе получающих «пассивную» реабилитацию, она в 35 раз меньше и статистически незначима (Таблица 7.18).

Таблица 7.18 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения уровня ИЛ-6 в крови у пациенток с РШМ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,421	<0,001	0,349	0,492
Возраст, на 1 год	0,020	0,532	-0,044	0,085
Время, на 1 мес.	-0,018	0,411	-0,060	0,025
Группа (Контроль=реф)				
РШМ-1	9,737	<0,001	8,128	11,346
РШМ-2	10,371	<0,001	8,799	11,944
Взаимодействие Группа*Время				
РШМ-1	-0,246	<0,001	-0,315	-0,176
РШМ-2	-0,007	0,852	-0,075	0,062

Количество пациенток с не превышающей норму концентрацией ИЛ-6 в сыворотке крови в группах РШМ-1 и РШМ-2 в течение всего периода наблюдения было сопоставимым – не более чем 2-3 пациентки на большинстве сроков наблюдения: в РШМ-1 у 3 (5,9%) женщин до хирургического вмешательства и на 6-м месяце наблюдения, у 2-х (3,9%) на 1-й неделе, 1-м, 3-м и 12-м месяцах наблюдения, при этом на 24-м и 36-м месяцах – ни у одной пациентки ИЛ-6 не находился в пределах нормы. В группе РШМ-2 у 2 женщин (3,8%) ИЛ-6 был в пределах нормы до хирургического лечения, у 3-х (5,8%) – далее до 12-го месяца наблюдения включительно, при этом на 24-м и 36-м месяцах, также как и в РШМ-1, ни у одной пациентки ИЛ-6 не находился в пределах нормы.

7.3.5 Липидный профиль

7.3.5.1 Общий холестерин

У женщин с РШМ до хирургического вмешательства уровень общего холестерина в плазме крови составлял $6,46 \pm 0,83$ ммоль/л в группе РШМ-1 и $6,42 \pm 0,78$ ммоль/л в группе РШМ-2. В группе комплексной «активной» реабилитации (группа РШМ-1) уровень холестерина снизился ниже 6 ммоль/л уже к третьему месяцу, достигнув значения $4,19 \pm 1,22$ ммоль/л. Эти изменения стали статистически значимыми, начиная с этого срока.

В группе пассивной реабилитации (группа РШМ-2) картина была следующей: уровень холестерина не опустился ниже 6 ммоль/л ни на одном этапе исследования, оставаясь в пределах $6,05 \pm 0,81$ – $6,42 \pm 0,88$ ммоль/л. Снижение относительно первоначального уровня, составлявшего $6,42 \pm 0,78$ ммоль/л, при этом обладало статистической значимостью только на 1-м и 6-м месяцах наблюдения, когда его уровень в крови составлял $6,09 \pm 1,00$ ммоль/л ($p=0,0405$) и $6,05 \pm 0,81$ ммоль/л ($p=0,0133$), соответственно.

Доля пациенток с нормальным уровнем холестерина в группе РШМ-1 достигла минимума к 1-му месяцу после хирургического вмешательства, когда с первоначальных 41,2% она снизилась до 35,3%. После этого она неуклонно возрастала, достигнув к 24-му месяцу максимального значения в 85,7%, после чего к концу исследования скорректировалась до 71,4%. При этом доля пациенток с уровнем общего холестерина выше нормы снижалось с максимального значения на 1-й неделе после хирургического вмешательства в 64,7% до нуля на 24-м и 36-м месяце наблюдения.

Следует отметить, что доля пациенток с уровнем холестерина ниже нормы значительно росла в группе РШМ-1: если до 3-го месяца включительно таких пациенток не было, то на 6-м месяце их была одна (2,0%), а на последующих сроках наблюдения – 4 женщины, что в процентах составило 7,8%, 14,3 и 28,6% на 12, 24-х и 36 месяцев наблюдения (за счет снижения общего количества пациенток на этих сроках с 51 до 14). По-видимому, это связано с использованием медикаментозной терапии для контроля массы тела и продолжением следованию диете.

В группе РШМ-2 в течение всего срока наблюдения доля пациенток с содержанием общего холестерина в крови в пределах нормы варьировала от 29,6 до 46,2%, а доля пациенток с уровнем общего холестерина выше нормы – от 53,8 до 70,4%. Значений ниже нормы не отмечалось ни у одной пациентки данной группы, ни на одном сроке наблюдения.

7.3.5.2 Триглицериды

Содержание триглицеридов в крови у пациенток с РШМ статистически значительно уменьшалось начиная с 3-го месяца наблюдений как в группе РШМ-1, так и в группе РШМ-2: если в РШМ-1 уровень триглицеридов в крови в течение первого месяца незначимо варьировал в пределах $2,26 \pm 0,44$ – $2,30 \pm 0,57$ ммоль/л, то на 3-м месяце она составила $2,12 \pm 0,47$ ммоль/л, на 24-м месяце – $1,48 \pm 0,18$ ммоль/л, а к концу исследования – $1,49 \pm 0,16$ ммоль/л (различия с первоначальным уровнем

статистически достоверны), перейдя таким образом на последних двух сроках наблюдения в пределы диапазона нормальных значений.

В группе РШМ-2 среднее значение уровня триглицеридов в плазме крови до хирургического вмешательства составляло $2,39 \pm 0,68$ ммоль/л, на 3-м году наблюдения – $2,06 \pm 0,10$ ммоль/л ($p=0,0050$). Т.о. среди получающих «пассивную» реабилитацию так же, как и в группе получающих комплексную «активную» реабилитацию снижение уровня триглицеридов в крови имело место, но было гораздо менее выражено, в группе РШМ-2 содержание триглицеридов в крови к концу исследования продолжало превышать норму.

Во всех группах у подавляющего большинства участниц исследования уровень триглицеридов находился в пределах нормы: в контрольной группе доля женщин с нормальным содержанием триглицеридов в крови была на разных сроках наблюдения 93,6%–100,0%; в группе РШМ-1 94,1%–100,0%, в группе РШМ-2 – 82,7–100,0%. При этом уровень триглицеридов у всех 100% женщин в группе РШМ-1 достиг нормальных значений через 6 месяцев после хирургического вмешательства, в то время как в группе РШМ-2 – только на последнем сроке наблюдения.

7.3.5.3 Липопротеиды высокой плотности

В группе комплексной «активной» реабилитации (группа РШМ-1) уровень ЛПВП в сыворотке крови сохранялся практически неизменным на протяжении всего исследования, находясь в диапазоне $1,22 \pm 0,18$ – $1,34 \pm 0,19$ ммоль/л без каких-либо статистически достоверных колебаний. Напротив, в группе «пассивной» реабилитации (группа РШМ-2) при начальном уровне ЛПВП в $1,29 \pm 0,19$ ммоль/л отмечались значимые снижения их концентрации, которые достигли статистической значимости только на 3-м и 12-м месяцах наблюдения, когда данные показатели составили $1,17 \pm 0,17$ ммоль/л ($p=0,0008$) и $1,19 \pm 0,15$ ммоль/л ($p=0,0028$), соответственно. На остальных сроках наблюдения концентрация ЛПВП в сыворотке крови у женщин этой группы находилась в пределах $1,20 \pm 0,16$ –

1,30±0,19 ммоль/л, т. е. была сопоставимой с показателями группы РШМ-1 и не выходила за пределы нормы.

Доля женщин с уровнем ЛПВП в пределах нормы среди участниц контрольной группы в течение всего периода наблюдения варьировала от 89,4 до 98,8%. В группе РШМ-1 доля таких пациенток на разных сроках наблюдения составляла 88,2–100,0%, в группе РШМ-2 – 84,8–100,0%. Т. е. доля участниц с содержанием ЛПВП в пределах нормы была сопоставима во всех группах.

7.3.5.4 Липопропротеиды низкой плотности

Содержание ЛПНП в крови у женщин с РШМ в начале исследования было увеличенным: до хирургического вмешательства оно составляло 4,68±0,72 ммоль/л в группе РШМ-1 и 4,72±0,69 ммоль/л в группе РШМ-2. У получающих комплексную «активную» реабилитацию концентрация ЛПНП имела тенденцию к снижению в течение 3-х месяцев наблюдения, составив на 3-м месяце 4,56±0,74 ммоль/л ($p=0,402$). Далее динамика снижения содержания ЛПНП в крови у женщин группы РШМ-1 увеличивалась, различия с первоначальным уровнем приобретали статистическую значимость: на 6-м месяце уровень ЛПНП в крови составил 4,27±0,76 ммоль/л ($p=0,0016$), на 36-м месяце – 2,69±0,74 ммоль/л ($p<0,0001$). При этом в пределы нормы уровень ЛПНП в группе РШМ-1 входил начиная с 24-х месяцев наблюдения, когда составил 3,06±0,68 ммоль/л ($p<0,0001$). На этих же сроках наблюдения он становился сопоставим со значениями контрольной группы.

В группе «пассивной» реабилитации (группа РШМ-2) уровень ЛПНП в сыворотке крови не менялся статистически значимо ни на одном этапе наблюдения, оставаясь близким к исходным значениям. Однако в течение всего исследования показатели ЛПНП в группе РШМ-2 находились в диапазоне 4,40±0,55 – 4,79±0,77 ммоль/л, что было выше нормы и заметно превосходило значения контрольной группы.

В контрольной группе доля женщин с нормальным содержанием ЛПНП в плазме крови находилась в пределах диапазона 78,8–90,0%. В группе РШМ-1 до

хирургического вмешательства, в течение 1 недели доля пациенток с концентрацией ЛПНП в крови в пределах нормы снижалась с первоначальных 54,9% до 52,9%, однако затем увеличивалась, достигнув к 36 месяцу наблюдения 85,7%. В группе РШМ-2 наибольшее количество пациенток с уровнем ЛПНП в пределах нормы было до хирургического вмешательства (65,4%) и на последнем сроке наблюдения (66,7%). На остальных сроках наблюдения оно варьировало от 50,0 до 61,5%.

7.3.5.5 Индекс атерогенности

В группах РШМ-1 и РШМ-2 до хирургического вмешательства ИА превышал норму, составляя $3,70 \pm 0,90$ и $3,72 \pm 0,72$, соответственно. У пациенток, получающих комплексную «активную» реабилитацию, он снижался, достигнув нормы к 6-му месяцу реабилитации ($3,26 \pm 0,76$; $p=0,0066$). Далее он продолжал оставаться в диапазоне нормальных значений, составляя через 24 месяца после хирургического вмешательства $2,41 \pm 0,64$, через 36 месяцев – $2,25 \pm 0,71$ (различия статистически достоверны по сравнению с ИА до хирургического вмешательства). При этом в группе РШМ-2 в течение всего срока наблюдения ИА продолжал оставаться выше нормы, с минимумом до хирургического вмешательства ($3,43 \pm 0,67$), и последующим увеличением с максимумом на 3-м месяце наблюдения, когда он значимо в сравнении с исходным уровнем повысился до $4,09 \pm 0,91$ ($p=0,0106$). На протяжении наблюдения ИА в группе РШМ-2 варьировал в пределах $3,57 \pm 0,60$ – $3,95 \pm 0,93$, оставаясь статистически незначимым относительно показателей первого визита и превышая норму (Рисунок 7.5).

Построение смешанной модели продемонстрировало значимую динамику снижения ИА у женщин, задействованных в программе «активной» реабилитации (группа РШМ-1), на всех этапах исследования. В то же время изменения ИА у представительниц группы РШМ-2 не достигли статистической значимости и оказались сопоставимыми с динамикой в контрольной группе (Таблица 7.19).

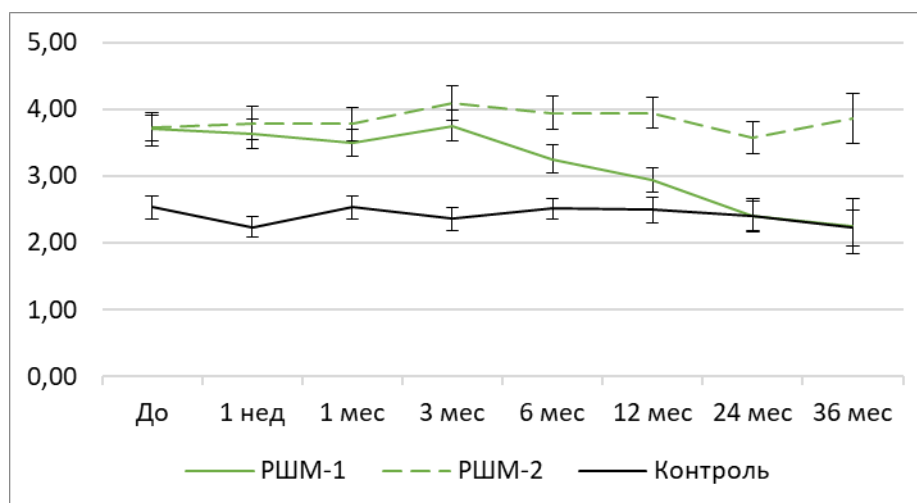


Рисунок 7.5 – Показатель ИА у пациенток с РШМ и у женщин контрольной группы

Таблица 7.19 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения ИА в крови у пациенток с РШМ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,224	<0,001	0,168	0,281
Возраст, на 1 год	0,002	0,558	-0,005	0,009
Время, на 1 мес.	-0,003	0,368	-0,010	0,004
Группа (Контроль=реф)				
РШМ-1	0,926	<0,001	0,777	1,074
РШМ-2	1,148	<0,001	1,000	1,296
Взаимодействие Группа*Время				
РШМ-1	-0,043	<0,001	-0,054	-0,031
РШМ-2	0,002	0,707	-0,009	0,013

В группе контроля ИА был в пределах нормальных значений на разных сроках наблюдения у 78,8–90,0% женщин. В группе РШМ-1 доля пациенток с ИА в пределах нормы варьировала в течение первых трех месяцев в диапазоне 29,4–39,2%, однако, на последующих сроках наблюдения увеличивалась с 52,9% на 6-м до 92,9% на 36-м месяцах наблюдения.

У пациенток группы РШМ-2 доля пациенток с ИА в пределах нормы с первоначальных 26,9% увеличивалась к 3-му месяцу до 32,7%, однако далее вновь снижалась, не выходя за рамки 17,3–29,6% на последующих сроках наблюдения. Т. е. начиная с 6-го месяца доля пациенток с ИА в пределах нормы среди получающих

комплексную «активную» реабилитацию была в 3 раза больше, чем среди получающих «пассивную» реабилитацию.

Это подтверждают и результаты смешанной модели логистической регрессии, по которым для пациенток, получающих комплексную «активную» медицинскую реабилитацию, имела место обладающая статистической значимостью вероятность достичь нормальных значений ИА, в то время как среди пациенток, получающих «пассивную» реабилитацию, доля имеющих нормальные значения ИА в течение исследования статистически значимо не изменялась (Таблица 7.20).

Таблица 7.20 – Результаты смешанной модели логистической регрессии для анализа доли пациенток с РШМ, достигших нормальных значений ИА

Фактор	OR	p	95% ДИ для OR	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,632	<0,001	0,532	0,750
Возраст, на 1 год	0,997	0,772	0,976	1,018
Время, на 1 мес.	1,004	0,762	0,979	1,029
Группа (Контроль=реф)				
РШМ-1	0,165	<0,001	0,107	0,254
РШМ-2	0,120	<0,001	0,078	0,186
Взаимодействие Группа*Время				
РШМ-1	1,124	<0,001	1,073	1,177
РШМ-2	0,987	0,499	0,952	1,024

7.3.6 Уровень магния в плазме крови

У женщин с РШМ до хирургического вмешательства уровень магния в плазме крови составлял в среднем $0,70 \pm 0,11$ ммоль/л. Однако в группе РШМ-1 уже через 1 месяц он увеличился $0,79 \pm 0,08$ ммоль/л, значимо отличаясь от первоначального значения, и в дальнейшем не выходил за пределы нормы, варьируя на 3-м – 36-м месяце в пределах $0,83 \pm 0,06$ – $0,85 \pm 0,08$ ммоль/л (Рисунок 7.6).

В группе РШМ-2 отмечалась тенденция к росту содержания магния в крови в течение первых 6 месяцев наблюдения, когда он находился в пределах $0,71 \pm 0,11$ – $0,73 \pm 0,10$ ммоль/л, однако уже к 12-му месяцу концентрация магния, составляя $0,71 \pm 0,13$ ммоль/л уже значимо перестала различаться с исходным значением, а на

последующих сроках наблюдения снизилась, составив $0,69 \pm 0,08$ ммоль/л и $0,66 \pm 0,09$ ммоль/л на 24-м и 36-м месяцах наблюдения, при этом различия с первоначальным уровнем также не обладали статистической значимостью вследствие уменьшения количества пациенток на данных сроках. Т.о. средние значения содержания магния в крови женщин из группы РШМ-2 указывали на наличие его дефицита в течение всего исследования.

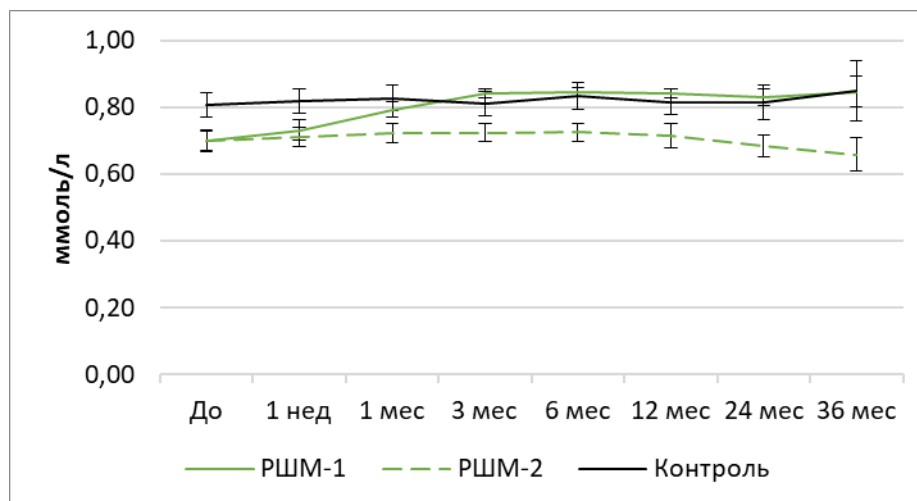


Рисунок 7.6 – Уровень магния в крови у пациенток с РШМ и у женщин контрольной группы

Согласно данным смешанной модели, в группе РШМ-1 наблюдалось значимое увеличение уровня магния в крови на всех этапах исследования. В то же время у пациенток группы РШМ-2 достоверных изменений данного показателя зафиксировано не было (Таблица 7.21).

Таблица 7.21 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения уровня магния в крови у пациенток с РШМ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,814	<0,001	0,770	0,859
Возраст, на 1 год	0,001	0,147	-0,000	0,002
Время, на 1 мес.	-0,001	0,010	-0,001	-0,000
Группа (Контроль=реф)				
РШМ-1	0,044	<0,001	0,027	0,061
РШМ-2	-0,013	0,123	-0,030	0,004
Взаимодействие Группа*Время				
РШМ-1	0,004	<0,001	0,003	0,005
РШМ-2	-0,000	0,522	-0,001	0,001

При норме $>0,80$ ммоль/л ДМ в сыворотке крови имел место у 42,5–53,8% женщин из группы контроля. Доля женщин с ДМ среди пациенток группы РШМ-1 составляла 84,3% до хирургического вмешательства и 80,4% в течение 1 недели после него. Через 1 месяц после хирургического вмешательства доля пациенток с ДМ снизилась до 54,9%, и далее в течение года колебалась в диапазоне от 3,9 до 7,8%. Далее доля пациенток с ДМ среди получавших комплексную «активную» реабилитацию увеличивалась до 14,3% на 24-м и 36-м месяцах, что диктует необходимость продолжать контролировать магниевый дефицит.

Доля пациенток с ДМ в сыворотке крови в группе РШМ-2 до хирургического вмешательства составила 82,7%, после чего она на первом году наблюдения варьировала в пределах между 75,0 и 80,8%, существенным образом отличаясь от группы РШМ-1, а на 24-м и 36-м месяцах в еще большей степени увеличилась, составив 96,3 и 100,0%, соответственно (Таблица 7.22).

Таблица 7.22 – Результаты смешанной модели логистической регрессии для анализа доли пациенток с РШМ, достигших нормы по показателю уровня магния в крови

Фактор	OR	p	95% ДИ для OR	
Исходный уровень, на 1 ед.	Inf	$<0,001$	Inf	Inf
Возраст, на 1 год	0,962	0,148	0,912	1,014
Время, на 1 мес.	0,981	0,271	0,949	1,015
Группа (Контроль=реф)				
РШМ-1	4,515	0,001	1,866	10,923
РШМ-2	0,392	0,042	0,159	0,967
Взаимодействие Группа*Время				
РШМ-1	1,419	$<0,001$	1,291	1,560
РШМ-2	0,920	0,021	0,856	0,987

Результаты построения модели смешанной модели логистической регрессии показывают, что шансы достичь нормы по данному показателю у получавших комплексную «активную» реабилитацию были статистически значимыми, в то время как изменения содержания магния в плазме крови у получавших «пассивную» реабилитацию хотя и были статистически значимыми, но демонстрировали обратную связь со временем.

7.3.7 Уровень гомоцистеина в плазме крови

Среди женщин с РШМ до хирургического лечения средний уровень гомоцистеина был повышен: в группе РШМ-1 он составлял $26,00 \pm 9,84$, в группе РШМ-2 – $27,52 \pm 10,00$ мкмоль/л, что указывало на высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний и ВТЭ. Значимо повысившись в течение 1-й недели после хирургического вмешательства в обеих группах сравнения (в РШМ-1 до $26,77 \pm 9,70$, в группе РШМ-2 – до $28,25 \pm 10,23$ мкмоль/л), у пациенток, получающих комплексную «активную» реабилитацию он далее снижался, к 12-му месяцу достигнув уровня $< 22,0$ мкмоль/л, что свидетельствовало о снижении риска ВТО в 2,99 раза, тем не менее, пациентки данной группы до конца исследования продолжали иметь высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку уровень гомоцистеина не удалось снизить до ≤ 17 ммоль/л (Рисунок 7.7).

В группе пациенток, получавших после радикального хирургического лечения ранней стадии РШМ реабилитацию в «пассивном» режиме (группа РШМ-2) уровень гомоцистеина в сыворотке крови в течение всего срока наблюдения оставался ≥ 22 мкмоль/л, что означает увеличение риска ВТЭ в 2,99 раза по сравнению с пациентками, у которых этот показатель меньше 22 мкмоль/л. Более того, уровень гомоцистеина на первом году наблюдения значимо увеличивался по сравнению с первоначальным значением, находясь в этот период в диапазоне $28,24 \pm 10,27$ – $28,84 \pm 10,39$ ммоль/л. На 24-м и 36-месяцах наблюдения динамика менялась на противоположную – концентрация гомоцистеина в сыворотке крови значимо снижалась относительно исходного уровня, составив на этих сроках $26,69 \pm 10,04$ ($p=0,0001$) и $24,40 \pm 9,35$ ммоль/л ($p=0,0046$), соответственно. Тем не менее, сохраняющаяся разница в содержании гомоцистеина в крови женщин из групп РШМ-1 и РШМ-2 на этих сроках свидетельствовала о том, что пациентки из группы РШМ-2 имеют в 2,99 более высокий риск развития ВТЭ, нежели чем пациентки из группы РШМ-1.

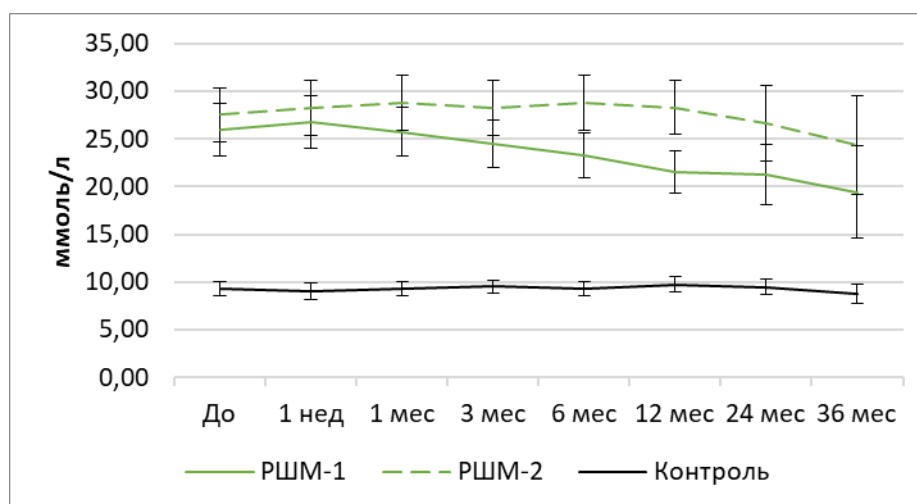


Рисунок 7.7 – Уровень гомоцистеина в крови у пациенток с РШМ и у женщин контрольной группы

Построение смешанной модели продемонстрировало значительное снижение уровня гомоцистеина в крови у женщин, проходивших комплексную «активную» реабилитацию (группа РШМ-1), на всех этапах исследования. В то время как у пациенток с «пассивной» реабилитацией (группа РШМ-2) достоверной динамики изменений данного показателя зафиксировано не было (Таблица 7.23).

Таблица 7.23 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения уровня гомоцистеина в крови у пациенток с РШМ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,957	<0,001	0,938	0,975
Возраст, на 1 год	-0,008	0,515	-0,030	0,015
Время, на 1 мес.	0,023	<0,001	0,014	0,032
Группа (Контроль=реф)				
РШМ-1	0,307	0,194	-0,157	0,771
РШМ-2	1,547	<0,001	1,066	2,027
Взаимодействие Группа*Время				
РШМ-1	-0,246	<0,001	-0,261	-0,231
РШМ-2	-0,004	0,559	-0,019	0,010

В группе контроля доля женщин с уровнем гомоцистеина в крови >22 мкмоль/л не превышала 1,3% в течение всего срока наблюдения. Если в начале исследования доля пациенток с содержанием гомоцистеина в крови ≥ 22 мкмоль/л (т.е. имеющих в 2,99 раза больший риск ВТЭ, чем у пациенток с содержанием <22 мкмоль/л) составляла 60,8% в группе РШМ-1 и 65,4% в группе РШМ-2, то к концу

наблюдения в группе РШМ-1 она снизилась до 35,7%, а в группе РШМ-2 – только до 60,0%, т.е. разница на этом сроке наблюдения была почти двукратной.

Результаты построения смешанной модели логистической регрессии демонстрируют, что шансы достичь нормальных значений содержания гомоцистеина в плазме крови в течение исследования у получавших комплексную «активную» реабилитацию были статистически значимыми, в то время как изменение доли пациенток с нормальной его концентрацией среди получавших «пассивную» реабилитацию не носило статистически значимый характер (Таблица 7.24).

Таблица 7.24 – Результаты смешанной модели логистической регрессии для анализа доли пациенток с РШМ, достигших нормы по показателю уровня гомоцистеина в крови

Фактор	OR	p	95% ДИ для OR	
Исходный уровень, на 1 ед.	0,117	0,005	0,027	0,518
Возраст, на 1 год	0,983	0,859	0,812	1,189
Время, на 1 мес.	1,026	0,686	0,907	1,160
Группа (Контроль=реф)				
РШМ-1	0,006	0,018	0,000	0,421
РШМ-2	0,040	0,084	0,001	1,544
Взаимодействие Группа*Время				
РШМ-1	1,319	0,040	1,013	1,716
РШМ-2	0,902	0,239	0,759	1,071

7.3.8 Уровень фолиевой кислоты в плазме крови

В группе РШМ-1 содержание фолиевой кислоты в крови до хирургического вмешательства составило $6,76 \pm 3,85$ нг/мл, в группе РШМ-2 – $6,92 \pm 3,88$ нг/мл. В дальнейшем в группе РШМ-1 ее сывороточная концентрация неуклонно увеличивалась, к концу исследования достигнув уровня – $13,65 \pm 6,18$ нг/мл.

Содержание фолиевой кислоты в сыворотке крови пациенток из группы РШМ-2 было ниже: в течение всего периода наблюдения средняя концентрация находилась в диапазоне значений $6,49 \pm 4,69$ – $8,78 \pm 5,18$ нг/мл. Т.о., в обеих группах сравнения средняя концентрация фолиевой кислоты в течение всего периода

наблюдения находилась в диапазоне нормальных значений, хотя в группе РШМ-1 она увеличивалась к концу исследования (Рисунок 7.8).

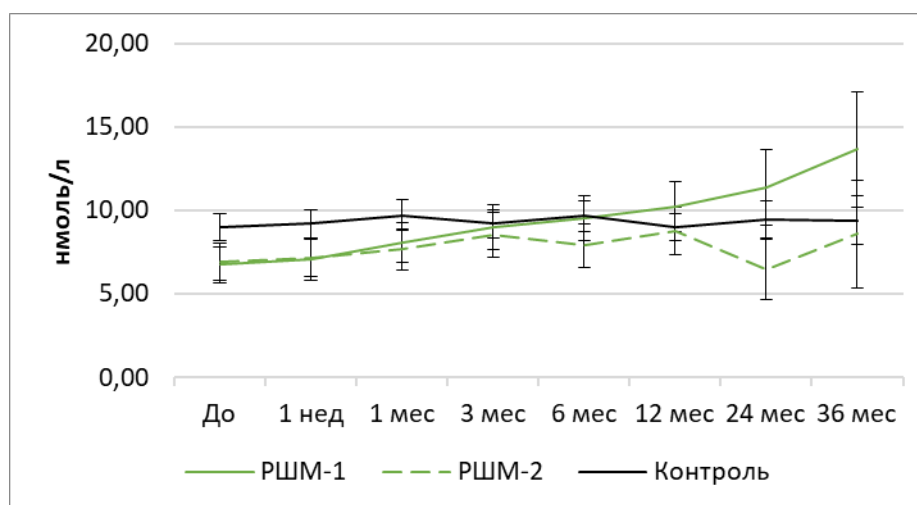


Рисунок 7.8 – Уровень фолиевой кислоты в крови у пациенток с РШМ и у женщин контрольной группы

Построение смешанной модели продемонстрировало значительное увеличение уровня витамина В9 (фолиевой кислоты) в крови у женщин с «активной» реабилитацией на всех этапах исследования, что было статистически значимым. В то же время у пациенток с «пассивной» реабилитацией (группа РШМ-2) динамика изменений данного показателя оказалась недостаточной для достижения статистической значимости и практически идентичной контрольной группе (Таблица 7.25).

Таблица 7.25 – Результаты смешанной модели для анализа динамики изменения уровня фолиевой кислоты в крови у пациенток с РШМ

Фактор	β	p	95% ДИ для β	
Исходный уровень, на 1 ед.	1,058	<0,001	1,005	1,110
Возраст, на 1 год	0,008	0,622	-0,024	0,040
Время, на 1 мес.	-0,004	0,527	-0,015	0,007
Группа (Контроль=реф)				
РШМ-1	0,868	0,001	0,367	1,369
РШМ-2	0,627	0,013	0,132	1,123
Взаимодействие Группа*Время				
РШМ-1	0,153	<0,001	0,135	0,170
РШМ-2	-0,006	0,475	-0,024	0,011

В группе получающих комплексную «активную» реабилитацию после хирургического лечения РШМ доля пациенток с нормальным содержанием фолиевой кислоты увеличилась с первоначальных 31,4% до 45,1% в течение 1-й недели наблюдения, а к 1-му месяцу – до 72,5%. На других временных точках процент женщин с уровнем фолиевой кислоты в крови в пределах нормы среди женщин из группы РШМ-1 варьировал от 75,0 до 84,3%. Сообразно этому доля пациенток из группы РШМ-1 с дефицитом фолиевой кислоты в начале исследования составляла 68,6%, в конце – 6,7%, вместе с этим процент пациенток с уровнем выше нормы начал регистрироваться на 6-м месяце наблюдения, составив 3,9%, и увеличился до 13,3% к концу исследования. Это свидетельствует о недостаточном уровне динамического контроля данного показателя (Таблица 7.26).

В группе РШМ-2, где применялась «пассивная» реабилитация, изначально дефицит витамина В9 (фолиевой кислоты) был выявлен у 61,5% женщин. На последующих этапах исследования доля таких пациенток варьировала в широком диапазоне — от 36,5% до 60,7%. В этой группе у одной пациентки (1,9%) также имело место повышенное содержание фолиевой кислоты в сыворотке крови на сроках 3 и 12 месяцев наблюдения.

Таблица 7.26 – Результаты смешанной модели логистической регрессии для анализа доли пациенток с РШМ, достигших нормы по показателю уровня фолиевой кислоты в крови

Фактор	OR	p	95% ДИ для OR	
Исходный уровень, на 1 ед.	2,126	<0,001	1,764	2,561
Возраст, на 1 год	0,969	0,421	0,896	1,047
Время, на 1 мес.	0,997	0,900	0,954	1,042
Группа (Контроль=реф)				
РШМ-1	0,305	0,060	0,088	1,054
РШМ-2	0,157	0,004	0,045	0,549
Взаимодействие Группа*Время				
РШМ-1	1,122	0,001	1,047	1,203
РШМ-2	0,978	0,458	0,921	1,038

Результаты построения модели смешанной модели логистической регрессии демонстрируют, что шансы достичь нормальных значений содержания фолиевой

кислоты в плазме крови у получавших комплексную «активную» реабилитацию были статистически значимыми, в то время как среди получавших «пассивную» реабилитацию изменение доли пациенток с нормальной ее концентрацией в течение исследования не носило статистически значимый характер.

7.4 Динамическая оценка качества жизни

7.4.1 Шкала функциональной оценки качества жизни онкологических больных с расширением для рака шейки матки (FACT-Cx)

Изменения в суммарном балле по шкале FACT-Cx в контрольной группе в течение всего периода наблюдения были статистически незначимы за исключением последнего визита, находясь в диапазоне $144,3 \pm 4,8$ – $152,9 \pm 6,1$ баллов.

У пациенток из группы получавших комплексную «активную» реабилитацию после радикального хирургического вмешательства по поводу ранней стадии РШМ (группа РШМ-1) наихудшие показатели КЖ по FACT-Cx отмечались в течение 1-го месяца после хирургического вмешательства, снизившись на 19,7 баллов относительно значений до хирургического вмешательства (с $114,8 \pm 14,6$ до $95,1 \pm 16,8$ баллов).

Далее КЖ по FACT-Cx значимо по сравнению с первоначальным уровнем увеличивался от визита к визиту в течение 1-го года наблюдения, превысив первоначальный уровень на 3-м месяце и достигнув $140,5 \pm 13,2$ баллов через 12 месяцев после хирургического вмешательства.

К 24-му и 36-му месяцам наблюдения произошла небольшая коррекция: значения КЖ по FACT-Cx составили $139,5 \pm 11,0$ и $138,3 \pm 11,0$ баллов, соответственно.

При этом различия с первоначальными показателями сохраняли статистическую значимость (Таблица 7.27).

Таблица 7.27 – Суммарный балл по опроснику FACT-Cx у пациенток с РШМ и у женщин контрольной группы

Группа	Параметр	До операции	1 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
РШМ-1	N	51	51	51	51	51	51	28	14
	M	114,8	95,1	101,9	130,5	137,5	140,5	139,5	138,3
	SD	14,6	16,8	16,7	17,1	14,7	13,2	11,0	11,0
	95 % ДИ	(110,7; 119,0)	(90,3; 99,8)	(97,2; 106,5)	(125,7; 135,3)	(133,3; 141,6)	(136,8; 144,2)	(135,2; 143,7)	(131,9; 144,7)
	Min	89	67	73	96	104	115	116	119
	Max	141	133	135	167	163	164	159	151
	Me	116	95	104	131	139	140	141	138,5
	Q1	102	84	88	116	128	134	132	128
	Q3	126	109	115	145	148	152	148	150
	P(paired t)	-	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
РШМ-2	N	52	52	52	52	52	52	27	15
	M	115,7	95,6	100,3	115,7	117,7	119,5	120,7	119,7
	SD	12,6	17,4	16,2	16,7	17,4	17,7	20,1	16,1
	95 % ДИ	(112,2; 119,2)	(90,7; 100,4)	(95,8; 104,8)	(111,0; 120,3)	(112,8; 122,5)	(114,6; 124,5)	(112,8; 128,7)	(110,7; 128,6)
	Min	86	64	63	77	80	81	67	90
	Max	134	128	124	145	147	150	145	145
	Me	115,5	93	100	114	117	117	125	117
	Q1	107	81	88,5	102,5	104	104	107	113
	Q3	127	112,5	116	132	134,5	137	139	136
	P(paired t)	-	<0,0001	<0,0001	0,985	0,086	0,0022	0,0067	0,091
Контроль	N	20	20	20	20	20	20	11	6
	M	151,7	150,0	150,4	152,9	151,0	151,3	149,4	144,3
	SD	5,2	6,1	6,4	6,1	5,4	4,8	8,3	4,8
	95 % ДИ	(149,2; 154,1)	(147,1; 152,8)	(147,4; 153,3)	(150,0; 155,7)	(148,5; 153,5)	(149,0; 153,5)	(143,8; 155,0)	(139,3; 149,4)
	Min	144	140	141	141	143	143	135	139
	Max	162	163	160	164	163	160	165	153
	Me	151	151,5	151,5	154	150,5	151,5	152	143,5
	Q1	147	146	144	149	146,5	147,5	141	142
	Q3	155,5	154	156	156,5	155	155	154	145
	P(paired t)	-	0,332	0,474	0,558	0,713	0,806	0,344	0,0152

У женщин из группы РШМ-2 КЖ по шкале FACT-Cx снизилось с $115,7 \pm 12,6$ баллов до $95,6 \pm 17,4$ баллов в течение первой недели после хирургического вмешательства. Однако к третьему месяцу наблюдения произошло полное восстановление, и КЖ вернулось к первоначальному уровню — $115,7 \pm 16,7$ баллов.

На последующих сроках наблюдения имела место минимальная положительная динамика, которая приобрела статистически значимый характер только на 12-м месяце наблюдения: уровень КЖ по FАСТ-Сх не выходил за пределы диапазона $117,7 \pm 17,4$ – $120,7 \pm 20,1$ баллов. Следовательно, пациентки, получавшие «активную» реабилитацию (группа РШМ-1), демонстрировали более быстрое восстановление КЖ, а также достигали более высоких его значений по сравнению с группой РШМ-2, где применялась «пассивная» реабилитация.

7.4.2 Шкала дистресса Международного общества психосоциальной онкологии (IPOS)

До хирургического вмешательства у всех женщин с РШМ-1 оценка по шкале IPOS указывала на наличие сильного и сверхсильного эмоционального напряжения, находясь в диапазоне 6 баллов и выше ($6,9 \pm 0,9$ и $6,9 \pm 0,8$ в группах РШМ-1 и РШМ-2, соответственно). Далее обеих группах оценка по IPOS снизилась до нормативных в ситуации онкологического лечения значений в течение 1 месяца после хирургического вмешательства (Рисунок 7.9).

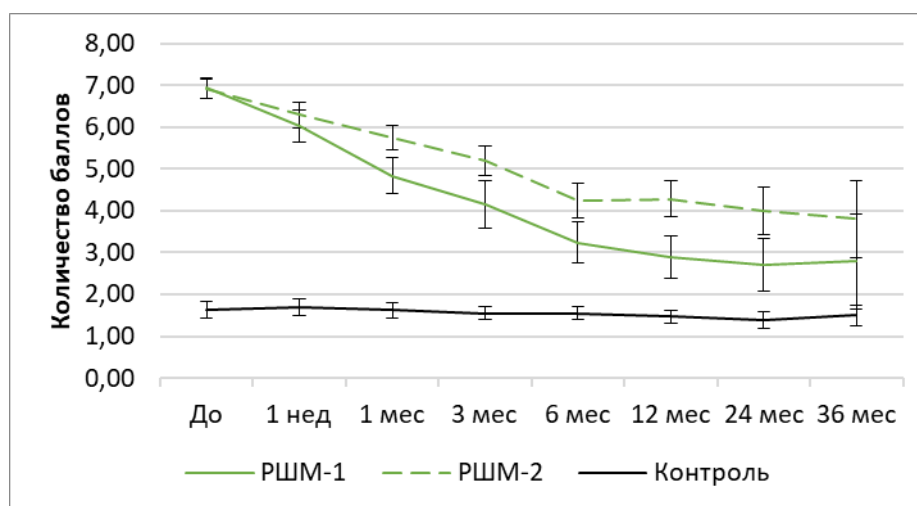


Рисунок 7.9 – Оценка уровня дистресса по шкале IPOS у пациенток с РШМ и у женщин контрольной группы

На последующих сроках наблюдения уровень дистресса по IPOS снижался в обеих группах сравнения, но с более существенной динамикой снижение имело место у женщин из группы РШМ-1, достигнув на 3-м году наблюдения уровня $2,8 \pm 2,0$ баллов в группе РШМ-1 и $3,8 \pm 1,7$ баллов в группе РШМ-2. Т.о., ни в одной из группы не было продемонстрировано снижения оценки уровня дистресса по IPOS до уровня в контрольной группе, однако балльная оценка была ниже в группе РШМ-1.

7.4.3 Индекс женской сексуальной функции (FSFI)

У всех пациенток с РШМ была идентифицирована сексуальная дисфункция, которая имела место у представительниц обеих групп как до хирургического вмешательства, так и в восстановительном периоде, значимо уменьшаясь относительно первоначальных значений в течение 1 месяца после хирургического вмешательства с первоначальных $22,29 \pm 1,69$ до $10,74 \pm 2,00$ баллов на 1-й неделе и далее до $7,12 \pm 1,34$ баллов через месяц после хирургического вмешательства в группе РШМ-1; с $22,32 \pm 1,68$ до $9,91 \pm 1,61$ баллов на 1-й неделе и далее до $6,50 \pm 1,08$ баллов через месяц после хирургического вмешательства в группе РШМ-2 (Рисунок 7.10).

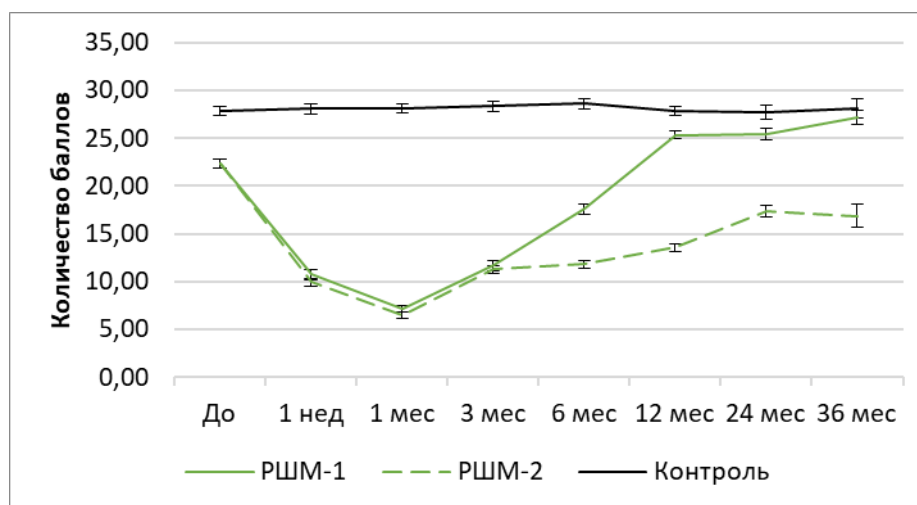


Рисунок 7.10 – Суммарный балл по опроснику FSFI у пациенток с РШМ и у женщин контрольной группы

В течение первого года восстановительного периода наблюдалась устойчивая положительная динамика: у женщин, проходивших «активную» реабилитацию (группа РШМ-1), суммарный балл по FSFI достиг $25,32 \pm 1,50$ баллов, тогда как в группе «пассивной» реабилитации (группа РШМ-2) он остановился на уровне $13,56 \pm 1,54$ баллов. Это свидетельствует о том, что снижение проявлений сексуальной дисфункции в группе РШМ-1 было в два раза более выраженным, чем в группе РШМ-2. К концу исследования балльная оценка по FSFI в группе РШМ-1 достигла $27,17 \pm 1,35$, что свидетельствовало об отсутствии проявлений сексуальной дисфункции и было сопоставимо с показателем контрольной группы. На этом же сроке наблюдения оценка по FSFI в группе РШМ-2 составила $16,87 \pm 2,15$ баллов, т. е. сексуальная дисфункция продолжала иметь место у пациенток данной группы.

7.4.4 Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)

До хирургического вмешательства у пациенток из группы получавших комплексную «активную» реабилитацию после радикального хирургического вмешательства по поводу РШМ ранней стадии (группа РШМ-1) балльная оценка находилась на границе между субклинически и клинически выраженной тревогой ($10,7 \pm 3,0$ баллов), после чего начиная с 1-й недели после хирургического лечения она снижалась сначала до субклинического уровня, а с 6-го месяца и до конца исследования – соответствовала норме.

В группе пациенток, получавших после радикального хирургического вмешательства по поводу ранней стадии РШМ реабилитацию в «пассивном» режиме (группа РШМ-2) с первоначальных $10,9 \pm 2,0$ баллов до хирургического вмешательства уровень тревоги по HADS уменьшался до субклинического уровня ($10,0 \pm 2,0$ баллов) начиная с 1-й недели после хирургического вмешательства, продолжая оставаться на нем до конца исследования, оставаясь в диапазоне $8,0 \pm 2,1$ – $9,6 \pm 2,3$ баллов (Рисунок 7.11).

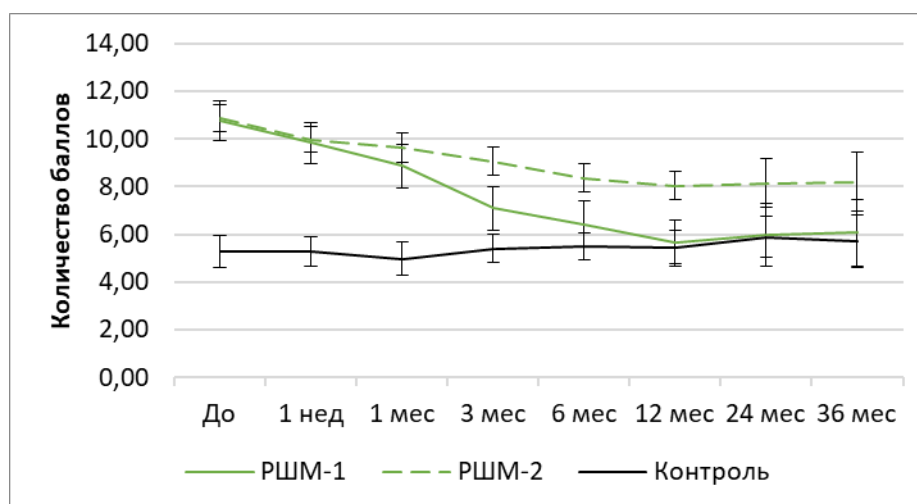


Рисунок 7.11 – Балльная оценка уровня тревоги по HADS у пациенток с РШМ и у женщин контрольной группы

В обеих группах пациенток с РШМ до хирургического вмешательства имела место субклинически выраженная депрессия: балльная оценка составила $9,7 \pm 2,3$ и $9,9 \pm 2,8$ баллов в группах РШМ-1 и РШМ-2, соответственно. Далее в группе получающих комплексную «активную» реабилитацию уровень депрессии снижался и к 3-му месяцу достигал нормы, оставаясь до конца наблюдения в пределах $5,2 \pm 2,4$ – $5,7 \pm 2,7$ баллов (Рисунок 7.12).

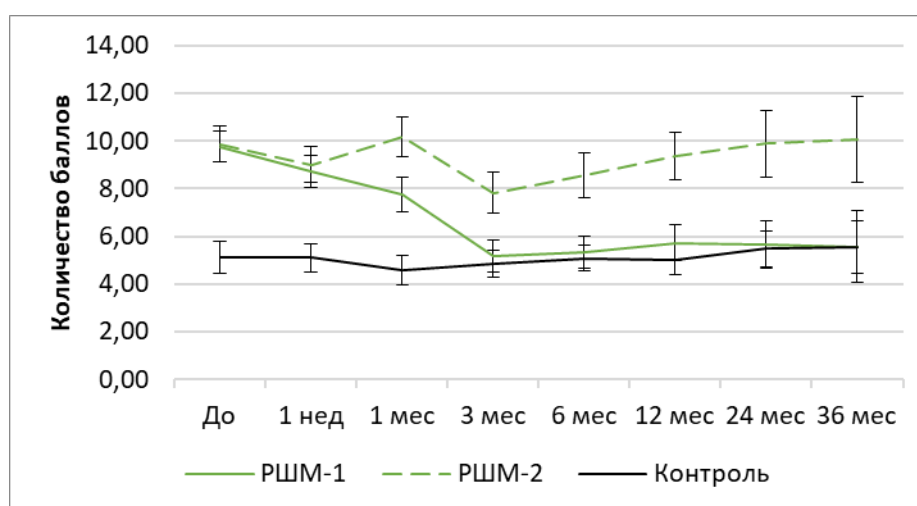


Рисунок 7.12 – Балльная оценка уровня депрессии по HADS у пациенток с РШМ и у женщин контрольной группы

В группе получающих «пассивную» реабилитацию также имела место субклиническая депрессия: балльная оценка депрессии по HADS в этой группе

оставалась в пределах $7,8 \pm 3,1$ – $10,2 \pm 3,0$ баллов, при этом показатели на 1-м, 12-м, 24-м и 36-м месяцах наблюдения статистически значимо не отличались от исходного уровня.

7.4.5 Модифицированный менопаузальный индекс Куппермана-Уваровой

В группе РШМ-1 и РШМ-2 до хирургического вмешательства оценка по ММИ составила $16,5 \pm 8,4$ и $16,6 \pm 9,9$ баллов, соответственно («легкое течение климактерического синдрома»). В течение 1-й недели после хирургического вмешательства в обеих группах отмечалось резкое увеличение до $31,2 \pm 10,4$ баллов в группе РШМ-1 и $32,0 \pm 11,1$ баллов в группе РШМ-2, после чего данный показатель начинал снижение.

К третьему году наблюдения оценка по опроснику ММИ в группе активной реабилитации снизилась до $13,2 \pm 6,0$ баллов, сравнявшись с показателями контрольной группы, где на этом сроке оценка составила $13,2 \pm 3,3$ балла (Рисунок 7.13).

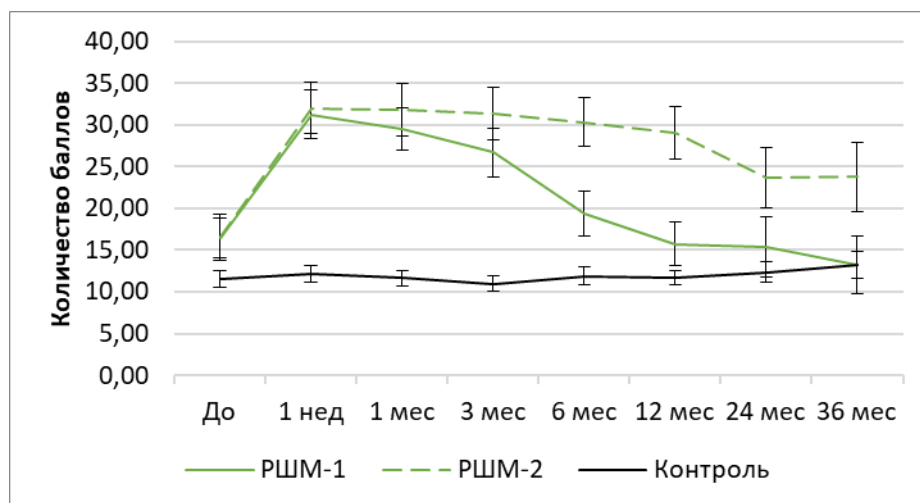


Рисунок 7.13 – Суммарная оценка по опроснику ММИ у пациенток с РШМ и у женщин контрольной группы

В группе получающих «пассивную» реабилитацию баллы по ММИ с первого по 12-й месяц наблюдения находились в пределах $29,1 \pm 11,4$ – $31,8 \pm 11,5$ баллов, а

на 24-м и 36-м месяцах уменьшалась до $23,7 \pm 9,2$ и $23,8 \pm 7,5$ баллов, соответственно, почти двукратно превосходя таковую в группе РШМ-1.

7.4.6 Опросник «Самочувствие-Активность-Настроение» (САН)

У пациенток с РШМ средняя оценка самочувствия по САН в начале наблюдения находилась на уровне неблагоприятных значений ($3,96 \pm 1,44$ баллов в группе РШМ-1 и $3,88 \pm 1,28$ баллов в группе РШМ-2), и в еще большей степени снижалась после хирургического вмешательства с минимумом на 1-й неделе ($2,13 \pm 0,86$ и $2,24 \pm 1,14$ баллов в группах РШМ-1 и РШМ-2, соответственно).

Далее в обеих группах сравнения самочувствие улучшалось, превысив первоначальные значения в группе РШМ-1 только к 6-му месяцу восстановительного периода, когда данный показатель составил $4,43 \pm 0,93$ балла, а в группе РШМ-2 – только через 1 год после хирургического вмешательства, составив $4,09 \pm 0,99$ баллов (Таблица 7.28). Далее оценка самочувствия по САН у пациенток, получавших комплексную «активную» реабилитацию, соответствовала норме, не выходя за пределы $5,03 \pm 0,68$ – $5,31 \pm 0,61$ балл, в то время как у получавших «пассивную» реабилитацию – оставалась ниже нормы ($4,20 \pm 0,92$ и $4,45 \pm 0,82$ балла на 24-м и 36-м месяцах наблюдения, соответственно).

Оценка по домену «активность», изначально находясь в диапазоне «неблагоприятное состояние» (до хирургического вмешательства – $3,75 \pm 0,86$ и $3,72 \pm 0,84$ баллов в группах РШМ-1 и РШМ-2, соответственно), еще в большей степени снижалась в первую неделю после хирургического вмешательства, достигая значений $3,15 \pm 0,62$ и $3,03 \pm 1,22$ в группах РШМ-1 и РШМ-2, соответственно. На последующих сроках наблюдения в обеих группах отмечалось постепенное увеличение оценки активности по ММИ. У женщин с комплексной «активной» реабилитацией в течение восстановительного периода после хирургического лечения РШМ балльная оценка по данной шкале входила в диапазон «благоприятное состояние» начиная с 6-го месяца наблюдения ($4,05 \pm 1,20$

баллов), а на 2-м и 3-м годах наблюдения находилась в пределах нормы ($5,36 \pm 0,50$ и $5,43 \pm 0,73$ балла, соответственно).

Таблица 7.28 – Оценка по домену «самочувствие» опросника САН у пациенток с РШМ и у женщин контрольной группы

Группа	Пара-метр	До опе-рации	1 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
РШМ-1	N	51	51	51	51	51	51	28	14
	M	3,96	2,13	2,43	3,42	4,43	5,03	5,18	5,31
	SD	1,44	0,86	0,88	0,69	0,93	0,68	0,66	0,61
	95 % ДИ	(3,55; 4,36)	(1,89; 2,37)	(2,18; 2,67)	(3,22; 3,61)	(4,16; 4,69)	(4,84; 5,22)	(4,93; 5,44)	(4,96; 5,66)
	Min	1	1	1,2	2,5	3	4	4,4	4,4
	Max	7,0	3,8	4,3	4,5	7,0	6,0	7,0	6,2
	Me	4,0	2,1	2,3	3,4	4,2	5,2	5,1	5,5
	Q1	2,8	1,2	1,6	2,8	3,6	4,3	4,6	4,8
	Q3	5,3	2,9	2,9	4,0	5,2	5,6	5,8	5,7
	P(paired t)	-	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0021
РШМ-2	N	52	52	52	52	52	52	27	15
	M	3,88	2,24	2,48	2,90	3,28	4,09	4,20	4,45
	SD	1,28	1,14	0,58	0,50	0,78	0,99	0,92	0,82
	95 % ДИ	(3,52; 4,23)	(1,93; 2,56)	(2,32; 2,64)	(2,76; 3,03)	(3,06; 3,49)	(3,81; 4,37)	(3,83; 4,56)	(4,00; 4,91)
	Min	1,0	1,0	1,4	1,8	2,0	2,5	1,8	2,7
	Max	7,0	5,5	3,4	3,8	4,6	5,6	5,6	5,5
	Me	3,9	1,9	2,5	3,0	3,1	4,1	4,3	4,8
	Q1	3,1	1,3	2,0	2,5	2,7	3,2	3,7	3,9
	Q3	4,5	3,1	3,0	3,3	4,1	5,0	5,0	5,1
	P(paired t)	-	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0007	0,274	0,062
Конт-роль	N	80	80	80	80	80	80	47	24
	M	5,32	5,29	5,46	5,29	5,18	5,21	5,40	5,36
	SD	1,09	1,06	0,98	1,03	0,93	0,97	1,07	1,06
	95 % ДИ	(5,07; 5,56)	(5,06; 5,53)	(5,24; 5,68)	(5,06; 5,52)	(4,97; 5,39)	(4,99; 5,42)	(5,09; 5,72)	(4,92; 5,81)
	Min	2,4	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,6	3,7
	Max	6,9	7,0	7,0	7,0	6,8	7,0	7,0	7,0
	Me	5,4	5,1	5,5	5,3	5,2	5,1	5,6	5,5
	Q1	4,4	4,4	4,8	4,5	4,3	4,4	4,3	4,5
	Q3	6,3	6,3	6,3	6,2	5,9	5,9	6,3	6,3
	P(paired t)	-	0,897	0,434	0,888	0,372	0,501	0,923	0,513

В группе получающих «пассивную» реабилитацию, она достигала только «среднего балла» на 24-м месяце наблюдения, составив $4,00 \pm 0,96$ баллов, после чего к концу исследования вновь снижалась до «неблагоприятного» уровня в $3,85 \pm 0,92$ балла, при этом статистически достоверных различий с первоначальной оценкой, выполненной до хирургического вмешательства, на данном сроке уже не было (Таблица 7.29).

Таблица 7.29 – Оценка по домену «активность» опросника САН у пациенток с РШМ и у женщин контрольной группы

Группа	Параметр	До операции	1 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
РШМ-1	N	51	51	51	51	51	51	28	14
	M	3,75	3,15	3,54	3,71	4,05	4,74	5,36	5,43
	SD	0,86	0,62	0,63	1,21	1,20	0,91	0,50	0,73
	95 % ДИ	(3,51; 4,00)	(2,98; 3,33)	(3,36; 3,72)	(3,37; 4,05)	(3,71; 4,39)	(4,49; 5,00)	(5,17; 5,56)	(5,01; 5,85)
	Min	1,2	1,8	2,5	1,9	2,1	3,1	4,7	4,4
	Max	6,8	4,2	4,5	6,0	6,7	6,9	6,8	7,0
	Me	3,8	3,1	3,6	3,4	3,8	4,7	5,2	5,6
	Q1	3,3	2,7	3,0	2,8	3,2	4,2	5,0	4,7
	Q3	4,2	3,7	4,1	4,8	5,2	5,2	5,8	5,9
	P(paired t)	-	<0,0001	0,0008	0,575	0,0039	<0,0001	<0,0001	<0,0001
РШМ-2	N	52	52	52	52	52	52	27	15
	M	3,72	3,03	3,54	3,92	3,82	3,78	4,00	3,85
	SD	0,84	1,22	0,59	0,95	1,00	0,91	0,96	0,92
	95 % ДИ	(3,48; 3,95)	(2,69; 3,37)	(3,37; 3,70)	(3,66; 4,19)	(3,54; 4,10)	(3,53; 4,03)	(3,62; 4,38)	(3,34; 4,35)
	Min	1,1	1,2	1,1	1,5	1,4	2,5	2,5	2,5
	Max	6,5	5,2	4,4	5,6	5,6	5,5	5,6	5,5
	Me	3,8	2,8	3,6	3,8	3,8	3,8	4,0	3,7
	Q1	3,2	2,2	3,2	3,3	3,3	2,9	3,2	3,2
	Q3	4,2	4,1	3,9	4,7	4,6	4,6	5,0	4,5
	P(paired t)	-	<0,0001	0,0148	0,0164	0,212	0,269	0,0049	0,948
Контроль	N	80	80	80	80	80	80	47	24
	M	5,30	5,34	5,37	5,49	5,46	5,27	5,38	5,54
	SD	0,86	0,99	0,96	0,96	0,95	0,88	1,00	1,03
	95 % ДИ	(5,11; 5,49)	(5,12; 5,56)	(5,16; 5,59)	(5,28; 5,70)	(5,25; 5,67)	(5,08; 5,47)	(5,08; 5,67)	(5,11; 5,98)
	Min	3,9	3,9	2,9	2,4	3,9	3,9	3,9	3,9
	Max	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
	Me	5,3	5,4	5,5	5,5	5,3	5,2	5,4	5,7
	Q1	4,7	4,5	4,5	4,8	4,7	4,6	4,5	4,5

Продолжение Таблицы 7.29

	Q3	5,9	6,2	6,3	6,3	6,3	5,9	6,4	6,6
	P(paired t)	-	0,768	0,602	0,180	0,260	0,851	0,440	0,215

У женщин с РШМ минимальная оценка по домену «настроение» имела место в течение 1-й недели после хирургического вмешательства, когда в группе РШМ-1 она с первоначальных $4,51 \pm 1,03$ баллов значительно снижалась до $4,13 \pm 1,14$ баллов ($p < 0,0001$), означая «средний балл» по САН, а в группе РШМ-2 – с первоначальных $4,29 \pm 0,64$ до $3,86 \pm 0,64$ баллов ($p < 0,0001$), указывая на «неблагоприятное состояние» (Таблица 7.30).

Таблица 7.30 – Оценка по домену «настроение» опросника САН у пациенток с РШМ и у женщин контрольной группы

Группа	Параметр	До операции	1 нед.	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.
РШМ-1	N	51	51	51	51	51	51	28	14
	M	4,51	4,13	4,39	4,66	4,91	5,45	5,23	5,30
	SD	1,03	1,14	0,74	0,76	0,71	0,48	0,60	0,66
	95 % ДИ	(4,22; 4,8)	(3,81; 4,45)	(4,18; 4,60)	(4,45; 4,88)	(4,71; 5,11)	(5,32; 5,59)	(5,00; 5,47)	(4,92; 5,68)
	Min	1,4	1,1	2,2	2,6	2,7	3,4	4,4	4
	Max	6,9	6,8	5,4	5,7	6,4	7,0	6,0	6,8
	Me	4,7	4,2	4,4	4,8	4,9	5,5	5,1	5,3
	Q1	3,7	3,5	3,9	4,0	4,4	5,1	4,7	4,9
	Q3	5,3	4,9	4,9	5,4	5,5	5,7	5,9	5,6
	P(paired t)	-	<0,0001	0,0374	0,0063	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,0053
РШМ-2	N	52	52	52	52	52	52	27	15
	M	4,29	3,86	4,10	4,24	3,96	3,90	4,10	4,01
	SD	0,64	0,64	0,84	0,65	0,91	0,93	1,17	1,02
	95 % ДИ	(4,11; 4,47)	(3,68; 4,04)	(3,86; 4,33)	(4,06; 4,43)	(3,70; 4,21)	(3,64; 4,16)	(3,64; 4,57)	(3,44; 4,57)
	Min	3,2	3,0	1,4	3,2	2,7	1,7	2,5	2,5
	Max	5,2	6,4	6,7	5,2	5,6	5,6	6,8	5,6
	Me	4,3	3,8	4,1	4,2	4,0	3,9	3,8	4,2
	Q1	3,8	3,4	3,5	3,8	3,1	3,1	3,1	3,3
	Q3	4,9	4,2	4,7	4,8	4,7	4,7	5,2	4,9
	P(paired t)	-	<0,0001	0,0005	0,0002	<0,0001	<0,0001	0,106	0,058
Контроль	N	80	80	80	80	80	80	47	24
	M	5,48	5,41	5,60	5,48	5,43	5,55	5,38	5,22
	SD	0,94	0,87	0,88	0,89	0,93	1,02	1,08	0,88

Продолжение Таблицы 7.30

95 % ДИ	(5,27; 5,69)	(5,21; 5,60)	(5,41; 5,80)	(5,28; 5,68)	(5,23; 5,64)	(5,33; 5,78)	(5,06; 5,70)	(4,85; 5,59)
Min	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	3,1	2,4	4,0
Max	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Me	5,4	5,4	5,8	5,4	5,5	5,8	5,4	5,2
Q1	4,6	4,7	5,0	4,7	4,6	4,7	4,6	4,6
Q3	6,3	6,1	6,3	6,3	6,3	6,4	6,2	5,8
P(paired t)	-	0,593	0,406	0,994	0,740	0,642	0,977	0,568

В группе РШМ-1 далее оценка настроения по САН восстанавливалась до благоприятной к 1-му месяцу ($4.39 \pm 0,74$ балла) и достигала нормального диапазона к 12-му месяцу наблюдения ($5,45 \pm 0,48$ баллов), становясь на этом и последующих сроках сопоставимой с таковой в контрольной группе. У пациенток группы РШМ-2 в интервале с 1-го по 36-й месяц наблюдения балльная оценка настроения по САН демонстрировала неустойчивую динамику, оставаясь между «неблагоприятным уровнем» и «средней оценкой» в диапазоне $3,90 \pm 0,93 - 4,24 \pm 0,65$ баллов. На 24-м и 36-м месяцах наблюдения при этом различия с исходным уровнем до хирургического вмешательства теряли статистическую значимость.

7.4.7 Опросник для выявления дефицита магния (MDQ)

У больных с РШМ средняя балльная оценка по MDQ до хирургического вмешательства составила $64,1 \pm 27,2$ и $62,5 \pm 28,6$ баллов в группах РШМ-1 и РШМ-2, соответственно (высокая степень ДМ), а в течение 1 недели после – $59,6 \pm 24,5$ и $65,5 \pm 27,7$ баллов, соответственно (различия с первоначальным уровнем статистически значимы).

Несмотря на дотацию магния, через 1 месяц оценка по MDQ у женщин из группы РШМ-1 все еще демонстрировала наличие среднего ДМ, составив $43,7 \pm 19,2$ балла, и только начиная с 3-го месяца наблюдения было идентифицировано отсутствие ДМ при оценке по MDQ у женщин с комплексной «активной» реабилитацией: начиная с этого срока и до конца исследования

балльная оценка по MDQ находилась в пределах $23,5 \pm 8,4$ – $26,7 \pm 12,3$ баллов (Рисунок 7.14).

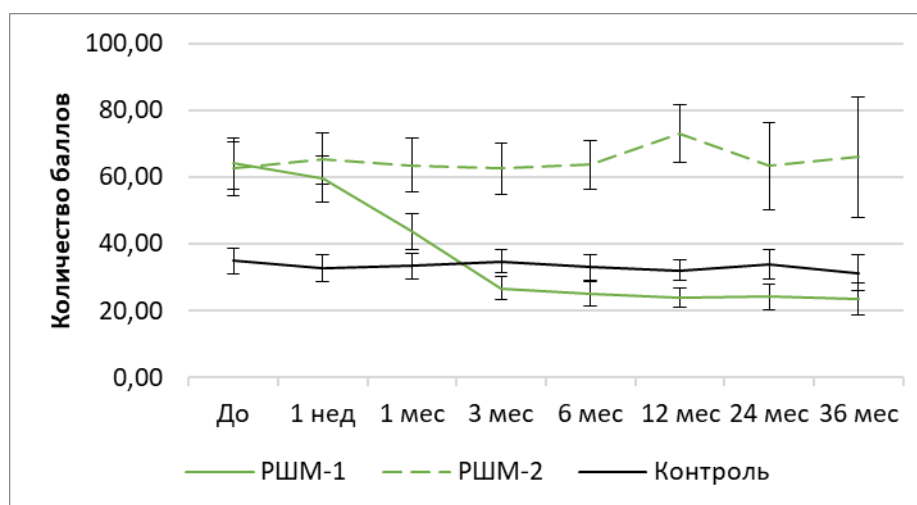


Рисунок 7.14 – Балльная оценка по MDQ у пациенток с РШМ и у женщин контрольной группы

В группе РШМ-2 в течение всего восстановительного периода после хирургического вмешательства идентифицировались симптомы тяжелого ДМ: балльная оценка по MDQ находилась в пределах $62,5 \pm 27,6$ – $73,0 \pm 30,9$ баллов.

7.4.8 Тест оценки дефицита магния (ТОДМ)

ТОДМ продемонстрировал схожую с MDQ динамику. До хирургического вмешательства средний балл в группе РШМ-1 составил $15,4 \pm 5,2$ баллов – «выраженный ДМ», а в группе РШМ-2 – $14,8 \pm 4,9$ баллов – «умеренный ДМ»). Далее в группе РШМ-1 начиная с 1-й недели восстановительного периода отмечалось постепенное снижение балльной оценки по ТОДМ («умеренный ДМ»), а начиная с 3-го месяца наблюдения данный показатель пришел к норме, варьируя в пределах $6,0 \pm 3,3$ – $7,5 \pm 3,3$ баллов до конца наблюдения, что соответствует отсутствию ДМ (Рисунок 7.15).

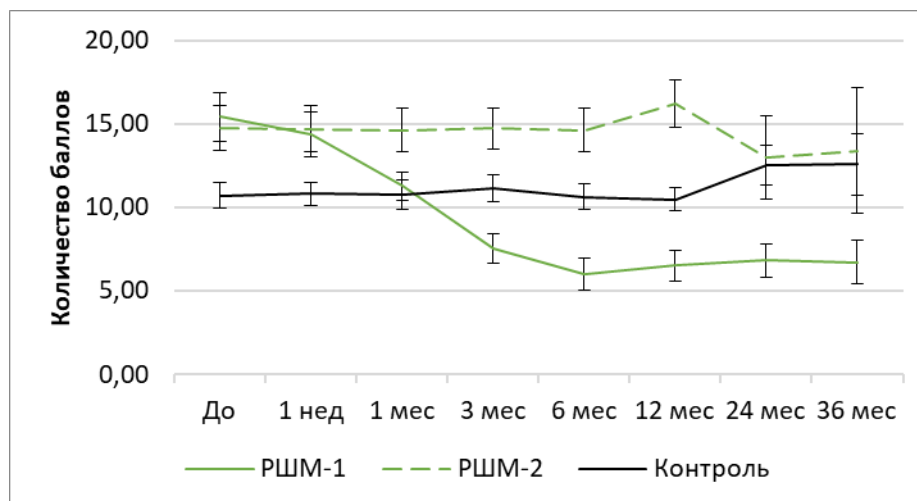


Рисунок 7.15 – Балльная оценка по ТОДМ у пациенток с РШМ и у женщин контрольной группы

Среди получающих комплексную «активную» реабилитацию по сравнению с первоначальным значением на последующих сроках наблюдения оценка по ТОДМ значимо не изменялась за исключением 12-го месяца наблюдения, когда у представительниц данной группы был зафиксирован тяжелый ДМ (оценка $16,2 \pm 5,1$ балл, $p < 0,0001$). В остальные же периоды наблюдения в группе РШМ-2 имел место умеренный ДМ, поскольку оценка по ТОДМ не выходила за пределы диапазона $13,0 \pm 6,4$ – $14,7 \pm 4,9$ баллов.

7.4.9 Уровень возврата к трудовой деятельности (УВТД)

Доля пациенток, возобновивших трудовую деятельность, в обеих группах на 1-й неделе и на 1-м месяце восстановления была близкой. На первой неделе к работе приступили 13,7% женщин из группы РШМ-1 и 15,4% из группы РШМ-2. К концу первого месяца эти значения выросли до 19,6% и 17,3% в группах РШМ-1 и РШМ-2, соответственно. Однако, начиная с 3-го месяца количество возвратившихся к трудовой деятельности представительниц группы РШМ-1 было постоянно примерно в 1,5-2 раза больше, чем в группе РШМ-2. Так, на 3-м месяце к труду вернулись 43,1% и 21,2% пациенток из групп РШМ-1 и РШМ-2,

соответственно. К концу исследования к трудовой деятельности вернулись все пациентки из группы РШМ-1 и 66,7% – из группы РШМ-2.

7.4.10 Коэффициент трудовой реабилитации (КТР)

Начиная с 3-го месяца наблюдения доля вернувшихся к прежней трудовой деятельности пациенток из группы РШМ-1 превышала таковую в группе РШМ-2: на данном сроке этот показатель составил 31,4% и 21,2% в группах РШМ-1 и РШМ-2, соответственно. К концу исследования в группе РШМ-1 доля вернувшихся к прежней трудовой деятельности составила 85,7%, в то время как в группе РШМ-2 – только 53,3%.

7.5 Оценка безопасности и выживаемости

У пациенток с РШМ ни на одном из сроков наблюдения не было зарегистрировано НЯ и СНЯ, связанных с применением вмешательств, входящих в программы реабилитации. Т.о., программа комплексной «активной» реабилитации обладает высокой безопасностью (Таблица 7.31).

Таблица 7.31 – Оценка БРВ у пациенток с РШМ

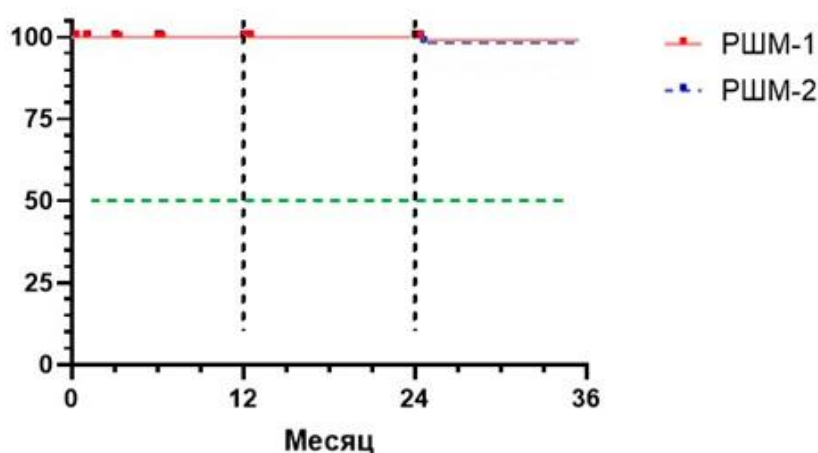
Группа	За 1 год			За 2 года			За 3 года		
	Всего пациенток	Пациенток с рецидивом	БРВ, %	Всего пациенток	Пациенток с рецидивом	БРВ, %	Всего пациенток	Пациенток с рецидивом	БРВ, %
РШМ-1	60	1	98,3	51	1	98,0	28	1	96,4
РШМ-2	60	0	100,0	52	0	100,0	27	1	96,3

По причине послеоперационных осложнений выбыли 2 пациентки из группы РШМ-1 и 1 пациентка из группы РШМ-2. У одной пациентки из группы РШМ-1 имел место рецидив опухоли, причину которого отнесли к недостатку диагностики: КТ была выполнена (в лимфоузлах структурных узлов найдено не было), но МРТ до хирургического вмешательства выполнена не была. При хирургическом

вмешательстве лимфоузлы не удалялись. После выполнения МРТ и уточнения стадирования была назначена химиолучевая терапия, к завершению исследования пациентка оставалась жива. В группе РШМ-2 также имел место рецидив у одной пациентки, зафиксированный на 2-м году наблюдения.

Основными причинами выбытия пациенток из исследования стали отказ от дальнейшего участия (40 женщин из группы РШМ-1 и 34 из группы РШМ-2), невозможность или неспособность заполнения анкет-опросников (3 пациентки из группы РШМ-1 и 5 из группы РШМ-2), а также отсутствие возможности верификации диагноза и проведения динамического мониторинга на всех этапах исследования с учетом конкретной клинической ситуации (2 пациентки из группы РШМ-2). При этом статистически значимых различий в количестве выбывших участниц между группами выявлено не было.

Поскольку ни одна из двух имевших рецидив РШМ пациенток не погибла, ОВ в обеих группах сравнения составила 100%. БРВ в группе РШМ-1 на 1-м году составила 98,3%, на 2-м году – 98,0%, на 3-м году – 96,4%. БРВ в группе РШМ-2 на 1-м и 2-м годах наблюдения составила 100%, на 3-м году – 96,3% (Рисунок 7.16). Так как показатель во всех случаях не пересекал уровень 50%, рассчитать мВБП было невозможно.



По оси ОХ – время после хирургического вмешательства (мес.); по оси ОУ – БРВ (%)

Рисунок 7.16 – График Каплана-Майера БРВ у пациенток с РШМ

У женщин с РШМ ни на одном из сроков наблюдения не было зарегистрировано НЯ и СНЯ, связанных с применением вмешательств, входящих в программы реабилитации. Т.о., программа комплексной «активной» реабилитации обладает высокой безопасностью при ведении пациенток после хирургического лечения РШМ.

ГЛАВА 8. БАЗОВЫЕ НАБОРЫ ДОМЕНОВ МКФ

Согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 788н (вступил в силу с 1 января 2021 г.), регламентирующего порядок организации медицинской реабилитации, ее проведение должно основываться на установке реабилитационного диагноза в категориях Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) и реабилитационного потенциала. Поскольку разработка дизайна исследования и старт набора пациентов были осуществлены в 2014-м году, а значительная часть набора состоялась до вступления Приказа в силу, в Критериях включения данные положения не учитывались. Однако, на этапе анализа результатов сформированы базовые наборы доменов МКФ, которые предлагается использовать в клинической практике при ведении пациенток с хирургическим лечением РЭ (Таблица 8.1), РЯ (Таблица 8.2), РВ (Таблица 8.3) и РШМ (Таблица 8.4).

Таблица 8.1 – Базовый набор доменов МКФ для реабилитации в восстановительном периоде после хирургического лечения РЭ

Пререабилитация		
Структуры организма	Описание	Номер
Репродуктивная система	Структура матки	S6301
Тазовое дно	Структура тазового дна	S620
Функции организма	Описание	Номер
Сознание, умственные, интеллектуальные и речевые функции	Функции сознания	b110
	Функции ориентированности	b114
	Интеллектуальные функции	b117
	Волевые и побудительные функции	b130
	Функции сна	b134
	Функции эмоций	b152
Половые и репродуктивные функции	Сексуальные функции	b640
	Менструальные функции	b650
	Функции воспроизведения потомства	b660
	Ощущения, связанные с половой и репродуктивной функциями	b670
	Половые и репродуктивные функции, другие и неуточненные	b679
Боль	Ощущение боли	b280
Определитель кода МКФ – величина уровня здоровья	Описание	Номер
	легкие нарушения (5-24%)	xxx.1
	умеренные нарушения (25-49%)	xxx.2

Продолжение Таблицы 8.1

	тяжелые нарушения (50-95%)	xxx.3
	абсолютные нарушения (96-100%)	xxx.4
1-й этап		
Структуры организма	Описание	Номер
Репродуктивная система	Структура матки	S6301
Тазовое дно	Структура тазового дна	S620
Функции организма	Описание	Номер
Репродуктивная система	Структура репродуктивной системы	S630
Тазовое дно	Структура тазового дна	S620
Сознание, интеллектуальные и речевые функции	Функции сознания	b110
	Функции ориентированности	b114
	Интеллектуальные функции	b117
	Волевые и побудительные функции	b130
	Функции сна	b134
	Функции эмоций	b152
Половые и репродуктивные функции	Ощущения, связанные с половой и репродуктивной функциями	b670
	Половые и репродуктивные функции, другие и неуточненные	b679
Боль	Ощущение боли	b280
Функции дыхания и дыхательных мышц	Темп дыхания	b4400
	Ритм дыхания	b4401
	Глубина вдоха	b4402
	Функции грудных дыхательных мышц	b4450
	Функции диафрагмы	b4451
	Функции дополнительных дыхательных мышц	b4452
Функции толерантности к физической нагрузке	Общая физическая выносливость	b4550
	Аэробный резерв	b4551
	Утомляемость	b4552
Масса тела	Функции сохранения массы тела	b530
Общие метаболические функции и функции водного, минерального и электролитного баланса	Основной обмен	b5400
	Углеводный обмен	b5401
	Белковый обмен	b5402
	Обмен жиров	b5403
	Водный баланс	b5450
	Минеральный баланс	b5451
Функции выделения мочи	Функция мочеиспускания	b620
	Ощущения, связанные с функциями мочевыделения	b630
Определитель кода МКФ – величина уровня здоровья	Описание	Номер
	легкие нарушения (5-24%)	xxx.1
	умеренные нарушения (25-49%)	xxx.2
	тяжелые нарушения (50-95%)	xxx.3
	абсолютные нарушения (96-100%)	xxx.4
2-й этап		
Структуры организма	Описание	Номер
Репродуктивная система	Структура матки	S6301
Тазовое дно	Структура тазового дна	S620

Продолжение Таблицы 8.1

Функции организма	Описание	Номер
Сознание, интеллектуальные и речевые функции	Интеллектуальные функции	b117
	Глобальные психо-социальные функции	b122
	Волевые и побудительные функции	b130
	Функции сна	b134
	Функции эмоций	b152
Половые и репродуктивные функции	Сексуальные функции	b640
	Ощущения, связанные с половой и репродуктивной функциями	b670
	Половые и репродуктивные функции, другие и неуточненные	b679
Боль	Ощущение боли	b280
Иммунная система	Функции лимфатических сосудов	b4352
	Функции лимфатических узлов	b4353
Функции толерантности к физической нагрузке	Общая физическая выносливость	b4550
	Аэробный резерв	b4551
	Утомляемость	b4552
Масса тела	Функции сохранения массы тела	b530
Метаболизм и эндокринная система	Основной обмен	b5400
	Углеводный обмен	b5401
	Белковый обмен	b5402
	Обмен жиров	b5403
	Водный баланс	b5450
	Минеральный баланс	b5451
	Функции эндокринных желез	b555
Функции выделения мочи	Функция мочеиспускания	b620
	Ощущения, связанные с функциями мочеиспускания	b630
Определитель кода МКФ – величина уровня здоровья	Описание	Номер
	легкие нарушения (5-24%)	xxx.1
	умеренные нарушения (25-49%)	xxx.2
	тяжелые нарушения (50-95%)	xxx.3
	абсолютные нарушения (96-100%)	xxx.4
3-й этап		
Структуры организма	Описание	Номер
Репродуктивная система	Структура матки	S6301
Тазовое дно	Структура тазового дна	S620
Функции организма	Описание	Номер
сознание, интеллектуальные и речевые функции	Интеллектуальные функции	b117
	Глобальные психо-социальные функции	b122
	Волевые и побудительные функции	b130
	Функции сна	b134
	Функции эмоций	b152
Половые и репродуктивные функции	Сексуальные функции	b640
	Ощущения, связанные с половой и репродуктивной функциями	b670
	Половые и репродуктивные функции, другие и неуточненные	b679

Продолжение Таблицы 8.1

Боль	Ощущение боли	b280
Иммунная система	Функции лимфатических сосудов	b4352
	Функции лимфатических узлов	b4353
Функции толерантности к физической нагрузке	Общая физическая выносливость	b4550
	Утомляемость	b4552
Масса тела	Функции сохранения массы тела	b530
Метаболизм и эндокринная система	Основной обмен	b5400
	Углеводный обмен	b5401
	Белковый обмен	b5402
	Обмен жиров	b5403
	Водный баланс	b5450
	Минеральный баланс	b5451
Функции выделения мочи	Функция мочеиспускания	b620
	Ощущения, связанные с функциями мочевыделения	b630
Определитель кода МКФ – величина уровня здоровья	Описание	Номер
	легкие нарушения (5-24%)	xxx.1
	умеренные нарушения (25-49%)	xxx.2
	тяжелые нарушения (50-95%)	xxx.3
	абсолютные нарушения (96-100%)	xxx.4

Таблица 8.2 – Базовый набор доменов МКФ для реабилитации в восстановительном периоде после хирургического лечения РЯ

Пререабилитация		
Структуры организма	Описание	Номер
Репродуктивная система	Яичники	S6300
Функции организма	Описание	Номер
Сознание, умственные, интеллектуальные и речевые функции	Функции сознания	b110
	Функции ориентированности	b114
	Интеллектуальные функции	b117
	Волевые и побудительные функции	b130
	Функции сна	b134
	Функции эмоций	b152
Половые и репродуктивные функции	Сексуальные функции	b640
	Менструальные функции	b650
	Функции воспроизведения потомства	b660
	Ощущения, связанные с половой и репродуктивной функциями	b670
	Половые и репродуктивные функции, другие и неуточненные	b679
Боль	Ощущение боли	b280
Определитель кода МКФ – величина уровня здоровья	Описание	Номер
	легкие нарушения (5-24%)	xxx.1
	умеренные нарушения (25-49%)	xxx.2
	тяжелые нарушения (50-95%)	xxx.3
	абсолютные нарушения (96-100%)	xxx.4
1-й этап		

Продолжение Таблицы 8.2

Структуры организма	Описание	Номер
Репродуктивная система	Яичники	S6300
Функции организма	Описание	Номер
Сознание, интеллектуальные и речевые функции	Функции сознания	b110
	Функции ориентированности	b114
	Интеллектуальные функции	b117
	Волевые и побудительные функции	b130
	Функции сна	b134
	Функции эмоций	b152
Половые и репродуктивные функции	Ощущения, связанные с половой и репродуктивной функциями	b670
	Половые и репродуктивные функции, другие и неуточненные	b679
Боль	Ощущение боли	b280
Функции дыхания и дыхательных мышц	Темп дыхания	b4400
	Ритм дыхания	b4401
	Глубина вдоха	b4402
	Функции грудных дыхательных мышц	b4450
	Функции диафрагмы	b4451
	Функции дополнительных дыхательных мышц	b4452
Функции толерантности к физической нагрузке	Общая физическая выносливость	b4550
	Аэробный резерв	b4551
	Утомляемость	b4552
Масса тела	Функции сохранения массы тела	b530
Общие метаболические функции и функции водного, минерального и электролитного баланса	Основной обмен	b5400
	Углеводный обмен	b5401
	Белковый обмен	b5402
	Обмен жиров	b5403
	Водный баланс	b5450
	Минеральный баланс	b5451
Определитель кода МКФ – величина уровня здоровья	Описание	Номер
	легкие нарушения (5-24%)	xxx.1
	умеренные нарушения (25-49%)	xxx.2
	тяжелые нарушения (50-95%)	xxx.3
	абсолютные нарушения (96-100%)	xxx.4
2-й этап		
Структуры организма	Описание	Номер
Репродуктивная система	Яичники	S6300
Функции организма	Описание	Номер
Сознание, интеллектуальные и речевые функции	Интеллектуальные функции	b117
	Глобальные психо-социальные функции	b122
	Волевые и побудительные функции	b130
	Функции сна	b134
	Функции эмоций	b152
Половые и репродуктивные функции	Сексуальные функции	b640
	Ощущения, связанные с половой и репродуктивной функциями	b670

Продолжение Таблицы 8.2

	Половые и репродуктивные функции, другие и неуточненные	b679
Боль	Ощущение боли	b280
Иммунная система	Функции лимфатических сосудов	b4352
	Функции лимфатических узлов	b4353
Функции толерантности к физической нагрузке	Общая физическая выносливость	b4550
	Аэробный резерв	b4551
	Утомляемость	b4552
Масса тела	Функции сохранения массы тела	b530
Метаболизм и эндокринная система	Основной обмен	b5400
	Углеводный обмен	b5401
	Белковый обмен	b5402
	Обмен жиров	b5403
	Водный баланс	b5450
	Минеральный баланс	b5451
	Функции эндокринных желез	b555
Функции выделения мочи	Функция мочеиспускания	b620
	Ощущения, связанные с функциями мочеиспускания	b630
Определитель кода МКФ – величина уровня здоровья	Описание	Номер
	легкие нарушения (5-24%)	xxx.1
	умеренные нарушения (25-49%)	xxx.2
	тяжелые нарушения (50-95%)	xxx.3
	абсолютные нарушения (96-100%)	xxx.4
3-й этап		
Структуры организма	Описание	Номер
Репродуктивная система	Яичники	S6300
Функции организма	Описание	Номер
Сознание, интеллектуальные и речевые функции	Интеллектуальные функции	b117
	Глобальные психо-социальные функции	b122
	Волевые и побудительные функции	b130
	Функции сна	b134
	Функции эмоций	b152
Половые и репродуктивные функции	Сексуальные функции	b640
	Ощущения, связанные с половой и репродуктивной функциями	b670
	Половые и репродуктивные функции, другие и неуточненные	b679
Боль	Ощущение боли	b280
Иммунная система	Функции лимфатических сосудов	b4352
	Функции лимфатических узлов	b4353
Функции толерантности к физической нагрузке	Общая физическая выносливость	b4550
	Утомляемость	b4552
Масса тела	Функции сохранения массы тела	b530
Метаболизм и эндокринная система	Основной обмен	b5400
	Углеводный обмен	b5401
	Белковый обмен	b5402
	Обмен жиров	b5403

Продолжение Таблицы 8.2

	Водный баланс	b5450
	Минеральный баланс	b5451
Функции выделения мочи	Функция мочеиспускания	b620
	Ощущения, связанные с функциями мочевыделения	b630
Определитель кода МКФ – величина уровня здоровья	Описание	Номер
	легкие нарушения (5-24%)	xxx.1
	умеренные нарушения (25-49%)	xxx.2
	тяжелые нарушения (50-95%)	xxx.3
	абсолютные нарушения (96-100%)	xxx.4

Таблица 8.3 – Базовый набор доменов МКФ для реабилитации в восстановительном периоде после хирургического лечения РВ

Пререабилитация		
Структуры организма	Описание	Номер
Репродуктивная система	Структура влагалища и наружных гениталий	S6303
Тазовое дно	Структура тазового дна	S620
Функции организма	Описание	Номер
Сознание, умственные, интеллектуальные и речевые функции	Функции сознания	b110
	Функции ориентированности	b114
	Интеллектуальные функции	b117
	Волевые и побудительные функции	b130
	Функции сна	b134
	Функции эмоций	b152
Половые и репродуктивные функции	Сексуальные функции	b640
	Менструальные функции	b650
	Функции воспроизведения потомства	b660
	Ощущения, связанные с половой и репродуктивной функциями	b670
	Половые и репродуктивные функции, другие и неуточненные	b679
Боль	Ощущение боли	b280
Определитель кода МКФ – величина уровня здоровья	Описание	Номер
	легкие нарушения (5-24%)	xxx.1
	умеренные нарушения (25-49%)	xxx.2
	тяжелые нарушения (50-95%)	xxx.3
	абсолютные нарушения (96-100%)	xxx.4
1-й этап		
Структуры организма	Описание	Номер
Репродуктивная система	Структура влагалища и наружных гениталий	S6303
Тазовое дно	Структура тазового дна	S620
Функции организма	Описание	Номер
Репродуктивная система	Структура репродуктивной системы	S630
Тазовое дно	Структура тазового дна	S620
Сознание, интеллектуальные и речевые функции	Функции сознания	b110
	Функции ориентированности	b114
	Интеллектуальные функции	b117

Продолжение Таблицы 8.3

	Волевые и побудительные функции	b130
	Функции сна	b134
	Функции эмоций	b152
Половые и репродуктивные функции	Ощущения, связанные с половой и репродуктивной функциями	b670
	Половые и репродуктивные функции, другие и неуточненные	b679
Боль	Ощущение боли	b280
Функции дыхания и дыхательных мышц	Темп дыхания	b4400
	Ритм дыхания	b4401
	Глубина вдоха	b4402
	Функции грудных дыхательных мышц	b4450
	Функции диафрагмы	b4451
	Функции дополнительных дыхательных мышц	b4452
Функции толерантности к физической нагрузке	Общая физическая выносливость	b4550
	Аэробный резерв	b4551
	Утомляемость	b4552
Масса тела	Функции сохранения массы тела	b530
Общие метаболические функции и функции водного, минерального и электролитного баланса	Основной обмен	b5400
	Углеводный обмен	b5401
	Белковый обмен	b5402
	Обмен жиров	b5403
	Водный баланс	b5450
	Минеральный баланс	b5451
Функции выделения мочи	Функция мочеиспускания	b620
	Ощущения, связанные с функциями мочеиспускания	b630
Определитель кода МКФ – величина уровня здоровья	Описание	Номер
	легкие нарушения (5-24%)	xxx.1
	умеренные нарушения (25-49%)	xxx.2
	тяжелые нарушения (50-95%)	xxx.3
	абсолютные нарушения (96-100%)	xxx.4
2-й этап		
Структуры организма	Описание	Номер
Репродуктивная система	Структура влагалища и наружных гениталий	S6303
Тазовое дно	Структура тазового дна	S620
Функции организма	Описание	Номер
Сознание, интеллектуальные и речевые функции	Интеллектуальные функции	b117
	Глобальные психо-социальные функции	b122
	Волевые и побудительные функции	b130
	Функции сна	b134
	Функции эмоций	b152
Половые и репродуктивные функции	Сексуальные функции	b640
	Ощущения, связанные с половой и репродуктивной функциями	b670
	Половые и репродуктивные функции, другие и неуточненные	b679
Боль	Ощущение боли	b280

Продолжение Таблицы 8.3

Иммунная система	Функции лимфатических сосудов	b4352
	Функции лимфатических узлов	b4353
Функции толерантности к физической нагрузке	Общая физическая выносливость	b4550
	Аэробный резерв	b4551
	Утомляемость	b4552
Масса тела	Функции сохранения массы тела	b530
Метаболизм и эндокринная система	Основной обмен	b5400
	Углеводный обмен	b5401
	Белковый обмен	b5402
	Обмен жиров	b5403
	Водный баланс	b5450
	Минеральный баланс	b5451
	Функции эндокринных желез	b555
Функции выделения мочи	Функция мочеиспускания	b620
	Ощущения, связанные с функциями мочеиспускания	b630
Определитель кода МКФ – величина уровня здоровья	Описание	Номер
	легкие нарушения (5-24%)	xxx.1
	умеренные нарушения (25-49%)	xxx.2
	тяжелые нарушения (50-95%)	xxx.3
	абсолютные нарушения (96-100%)	xxx.4
3-й этап		
Структуры организма	Описание	Номер
Репродуктивная система	Структура влагалища и наружных гениталий	S6303
Тазовое дно	Структура тазового дна	S620
Функции организма	Описание	Номер
Сознание, интеллектуальные и речевые функции	Интеллектуальные функции	b117
	Глобальные психо-социальные функции	b122
	Волевые и побудительные функции	b130
	Функции сна	b134
	Функции эмоций	b152
Половые и репродуктивные функции	Сексуальные функции	b640
	Ощущения, связанные с половой и репродуктивной функциями	b670
	Половые и репродуктивные функции, другие и неуточненные	b679
Боль	Ощущение боли	b280
Иммунная система	Функции лимфатических сосудов	b4352
	Функции лимфатических узлов	b4353
Функции толерантности к физической нагрузке	Общая физическая выносливость	b4550
	Утомляемость	b4552
Масса тела	Функции сохранения массы тела	b530
Метаболизм и эндокринная система	Основной обмен	b5400
	Углеводный обмен	b5401
	Белковый обмен	b5402
	Обмен жиров	b5403
	Водный баланс	b5450
	Минеральный баланс	b5451

Продолжение Таблицы 8.3

Функции выделения мочи	Функция мочеиспускания	b620
	Ощущения, связанные с функциями мочевыделения	b630
Определитель кода МКФ – величина уровня здоровья	Описание	Номер
	легкие нарушения (5-24%)	xxx.1
	умеренные нарушения (25-49%)	xxx.2
	тяжелые нарушения (50-95%)	xxx.3
	абсолютные нарушения (96-100%)	xxx.4

Таблица 8.4 – Базовый набор доменов МКФ для реабилитации в восстановительном периоде после хирургического лечения РШМ

Пререабилитация		
Структуры организма	Описание	Номер
Репродуктивная система	Структура матки	S6301
Тазовое дно	Структура тазового дна	S620
Функции организма	Описание	Номер
Сознание, умственные, интеллектуальные и речевые функции	Функции сознания	b110
	Функции ориентированности	b114
	Интеллектуальные функции	b117
	Волевые и побудительные функции	b130
	Функции сна	b134
	Функции эмоций	b152
Половые и репродуктивные функции	Сексуальные функции	b640
	Менструальные функции	b650
	Функции воспроизведения потомства	b660
	Ощущения, связанные с половой и репродуктивной функциями	b670
	Половые и репродуктивные функции, другие и неуточненные	b679
Боль	Ощущение боли	b280
Определитель кода МКФ – величина уровня здоровья	Описание	Номер
	легкие нарушения (5-24%)	xxx.1
	умеренные нарушения (25-49%)	xxx.2
	тяжелые нарушения (50-95%)	xxx.3
	абсолютные нарушения (96-100%)	xxx.4
1-й этап		
Структуры организма	Описание	Номер
Репродуктивная система	Структура матки	S6301
Тазовое дно	Структура тазового дна	S620
Функции организма	Описание	Номер
Репродуктивная система	Структура матки	S6301
Тазовое дно	Структура тазового дна	S620
Сознание, интеллектуальные и речевые функции	Функции сознания	b110
	Функции ориентированности	b114
	Интеллектуальные функции	b117
	Волевые и побудительные функции	b130
	Функции сна	b134

Продолжение Таблицы 8.4

	Функции эмоций	b152
Половые и репродуктивные функции	Ощущения, связанные с половой и репродуктивной функциями	b670
	Половые и репродуктивные функции, другие и неуточненные	b679
Боль	Ощущение боли	b280
Функции дыхания и дыхательных мышц	Темп дыхания	b4400
	Ритм дыхания	b4401
	Глубина вдоха	b4402
	Функции грудных дыхательных мышц	b4450
	Функции диафрагмы	b4451
	Функции дополнительных дыхательных мышц	b4452
Функции толерантности к физической нагрузке	Общая физическая выносливость	b4550
	Аэробный резерв	b4551
	Утомляемость	b4552
Масса тела	Функции сохранения массы тела	b530
Общие метаболические функции и функции водного, минерального и электролитного баланса	Основной обмен	b5400
	Углеводный обмен	b5401
	Белковый обмен	b5402
	Обмен жиров	b5403
	Водный баланс	b5450
	Минеральный баланс	b5451
Функции выделения мочи	Функция мочеиспускания	b620
	Ощущения, связанные с функциями мочевыделения	b630
Определитель кода МКФ – величина уровня здоровья	Описание	Номер
	легкие нарушения (5-24%)	xxx.1
	умеренные нарушения (25-49%)	xxx.2
	тяжелые нарушения (50-95%)	xxx.3
	абсолютные нарушения (96-100%)	xxx.4
2-й этап		
Структуры организма	Описание	Номер
Репродуктивная система	Структура матки	S6301
Тазовое дно	Структура тазового дна	S620
Функции организма	Описание	Номер
Сознание, интеллектуальные и речевые функции	Интеллектуальные функции	b117
	Глобальные психо-социальные функции	b122
	Волевые и побудительные функции	b130
	Функции сна	b134
	Функции эмоций	b152
Половые и репродуктивные функции	Сексуальные функции	b640
	Ощущения, связанные с половой и репродуктивной функциями	b670
	Половые и репродуктивные функции, другие и неуточненные	b679
Боль	Ощущение боли	b280
Иммунная система	Функции лимфатических сосудов	b4352
	Функции лимфатических узлов	b4353

Продолжение Таблицы 8.4

Функции толерантности к физической нагрузке	Общая физическая выносливость	b4550
	Аэробный резерв	b4551
	Утомляемость	b4552
Масса тела	Функции сохранения массы тела	b530
Метаболизм и эндокринная система	Основной обмен	b5400
	Углеводный обмен	b5401
	Белковый обмен	b5402
	Обмен жиров	b5403
	Водный баланс	b5450
	Минеральный баланс	b5451
	Функции эндокринных желез	b555
Функции выделения мочи	Функция мочеиспускания	b620
	Ощущения, связанные с функциями мочевыделения	b630
Определитель кода МКФ – величина уровня здоровья	Описание	Номер
	легкие нарушения (5-24%)	xxx.1
	умеренные нарушения (25-49%)	xxx.2
	тяжелые нарушения (50-95%)	xxx.3
	абсолютные нарушения (96-100%)	xxx.4
3-й этап		
Структуры организма	Описание	Номер
Репродуктивная система	Структура репродуктивной системы	S630
Тазовое дно	Структура тазового дна	S620
Функции организма	Описание	Номер
Сознание, интеллектуальные и речевые функции	Интеллектуальные функции	b117
	Глобальные психо-социальные функции	b122
	Волевые и побудительные функции	b130
	Функции сна	b134
	Функции эмоций	b152
Половые и репродуктивные функции	Сексуальные функции	b640
	Ощущения, связанные с половой и репродуктивной функциями	b670
	Половые и репродуктивные функции, другие и неуточненные	b679
Боль	Ощущение боли	b280
Иммунная система	Функции лимфатических сосудов	b4352
	Функции лимфатических узлов	b4353
Функции толерантности к физической нагрузке	Общая физическая выносливость	b4550
	Утомляемость	b4552
Масса тела	Функции сохранения массы тела	b530
Метаболизм и эндокринная система	Основной обмен	b5400
	Углеводный обмен	b5401
	Белковый обмен	b5402
	Обмен жиров	b5403
	Водный баланс	b5450
	Минеральный баланс	b5451
Функции выделения мочи	Функция мочеиспускания	b620

Продолжение Таблицы 8.4

	Ощущения, связанные с функциями мочевого выделения	b630
Определитель кода МКФ – величина уровня здоровья	Описание	Номер
	легкие нарушения (5-24%)	xxx.1
	умеренные нарушения (25-49%)	xxx.2
	тяжелые нарушения (50-95%)	xxx.3
	абсолютные нарушения (96-100%)	xxx.4

Профиль пациенток при всех исследуемых нозологиях оказался схожим. Структурами организма, преимущественно нуждающимися в реабилитации, при РЭ, РВ и РШМ явились репродуктивная система и тазовое дно. При РЯ влияние как самого онкологического заболевания, так и хирургического вмешательства на структуры тазового дна было меньше в силу анатомического расположения яичников и тактики хирургического вмешательства. Хотя лимфедема чаще всего развивалась при РВ и РШМ, она также имела место у части пациенток с РЭ и РЯ, поэтому домены, отражающие функцию лимфатических сосудов и лимфатических узлов указаны при всех исследуемых нозологиях.

Согласно данным объективной и субъективной оценки составляющих КЖ на 1-м визите, ведущими синдромами являлись обусловленные информацией о поставленном диагнозе и предстоящем лечении психоэмоциональные расстройства, метаболический синдром, а также различной степени выраженности расстройства в сексуальной сфере. Снижение физической активности и общего самочувствия, подтвержденные с помощью доменов опросника САН, также имели место. Также имели место урогенитальные симптомы, включая дискомфорт и болевые ощущения при интимной близости, нарушение микробиоценоза вульвы и влагалища. Это явилось обоснованием для внесения в базовые наборы этапа пререабилитации функций сознания, ориентированности, интеллектуальных, волевых и побудительных функций, а также функций сна (поскольку тревоге и депрессии нередко сопутствует инсомния) и эмоций. Также были внесены половые и репродуктивные функции (сексуальные, менструальные, воспроизведения потомства и связанные с ними ощущения). Кроме этого, была введена функция, отражающая ощущение боли, являющаяся собой отдельный домен МКФ.

В базовый набор 1-го этапа реабилитации был внесен расширенный набор доменов МКФ, отражающий негативную динамику ряда функций организма, имеющую место начиная с первых суток после хирургического вмешательства, такие как функции дыхания и дыхательных мышц, толерантности к физической нагрузке и т.п.

На основании того, что после радикального хирургического вмешательства, включающего удаление яичников, резко прекращается выработка эстрогенов, что инициирует развитие хирургической менопаузы (ПОЭС), а также наличие метаболического синдрома и верифицированных нарушений содержания микро- и макроэлементов в организме (магний, фолиевая кислота), в базовый набор доменов МКФ 2-го и 3-го этапов были введены общие метаболические функции и функции водного, минерального и электролитного баланса (основной, углеводный и белковый обмен, обмен жиров, водный и минеральный баланс).

Сформированные базовые наборы доменов МКФ соответствуют функциональным обязанностям врача физической и реабилитационной медицины (ФРМ). Также, принимая во внимание наличие выраженных психоэмоциональных расстройств уже начиная с момента постановки диагноза ЗНО репродуктивной системы, а также то, что шкалы и опросники являются инструментами работы в первую очередь клинического психолога, следует особо выделить его роль как одну из наиболее значимых в составе МДРК. При этом функциональным обязанностям специалистов в сфере реабилитационного сестринского дела соответствуют домены раздела «d» – «Активность и участие», а именно нарушения мобильности (d4) и самообслуживания (d5).

Из вышеприведенных таблиц видно, что как структуры, так и функции организма в базовых наборах доменов МКФ для всех исследуемых нозологий в значительной степени совпадают. Это со своей стороны подтверждает обоснованность использованного в ходе выполнения диссертационной работы подхода, когда разработанная единая комплексная программа «активной» реабилитации женщин со злокачественными новообразованиями репродуктивной системы которая может персонифицироваться с учетом нозологии и

индивидуальных особенностей женщины, демонстрирует свою эффективность в долгосрочной перспективе.

ГЛАВА 9. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

9.1 Ретроспективное исследование

В исследовании MAGYN в общей когорте распространенность ДМ у женщин с гормонально-зависимыми состояниями оказалась выше, чем в исследовании О.А. Громовой с соавт., где изучали популяцию пациентов многопрофильных стационаров, но ниже, чем в исследованиях MAGIC 1 и MAGIC 2, изучавших популяцию беременных [187,189-192]. Высокая распространенность ДМ в данной популяции может быть обусловлена широким применением эстрогенсодержащих препаратов. Такие лекарственные препараты, как противосудорожные средства, гормональные контрацептивы, препараты для МГТ и ряд других лекарственных средств способны снижать уровень магния. К факторам риска развития тромбоэмболических заболеваний (ишемический инсульт, инфаркт миокарда), патологий сердечно-сосудистой системы и рака молочной железы (РМЖ) относится использование эстрогенсодержащих препаратов [171,188,192,193]. Напротив, известна роль магния и пиридоксина в снижении риска ишемического инсульта, инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности. Поэтому часть побочных эффектов эстрогенсодержащих препаратов может быть нивелирована на фоне приема комбинации органических солей магния и пиридоксина.

В ходе анализа массива данных исследования MAGYN продемонстрирована высокая распространенность ДМ у женщин в климактерическом периоде и хирургической менопаузе. У получающих МГТ она составила 79,4%, у не получающих МГТ – 72,3%. Более высокая распространенность ДМ среди получающих МГТ может быть связана со способностью эстрогенсодержащих препаратов снижать уровень магния, что ранее было продемонстрировано в когорте женщин, получающих комбинированную оральную контрацепцию [183,188]. При этом доля пациенток со снижением уровня магния в сыворотке крови $\leq 0,80$ ммоль/л составила 77,4% у получающих МГТ и 80,38% у не получающих МГТ, что объективно подтверждает высокую распространенность

ДМ у женщин в климактерическом периоде и хирургической менопаузе. Также в ходе анализа была подтверждена тесная связь ДМ со снижающими КЖ симптомами – нервно-психическими проявлениями, приливами, раздражительностью, нарушениями сна, быстрой утомляемостью, состоянием хронического стресса, частыми головными болями и др.) [194,195].

Результаты анализа когорт пациенток в климактерическом периоде и хирургической менопаузе диктуют необходимость тщательного контроля симптомов дефицита ДМ и его своевременного восполнения, особенно среди получающих МГТ и эстрогенсодержащие препараты. Однако, данные когорты были смешанными, т. е. в них были включены как пациентки с ЗНО репродуктивной системы в анамнезе, так и женщины, которым, в частности, радикальные хирургические вмешательства с удалением яичников делали по другим показаниям.

Между тем, темой растущего интереса является взаимосвязь между ДМ и онкологическими заболеваниями. Магний принимает участие в клеточных процессах, таких как репарация ДНК, апоптоз, воспаление и модуляция окислительного стресса, которые вовлечены в канцерогенез. Следовательно, недостаточный уровень магния может предрасполагать людей к развитию рака из-за нарушения регуляции этих путей. ДМ может способствовать онкогенезу с помощью различных механизмов. В частности ДМ может нарушать механизмы репарации ДНК, что приводит к нестабильности генома и накоплению мутаций, которые являются отличительными признаками развития рака. Магний служит кофактором для антиоксидантных ферментов, участвующих в удалении активных форм кислорода (АФК). Сниженный уровень магния может способствовать нарушению механизмов антиоксидантной защиты, что приводит к повреждениям, вызванным окислительным стрессом, и способствует онкогенезу. Также ДМ был связан с хроническим воспалением, являющимся, в свою очередь, ключевым фактором возникновения и прогрессирования рака. Воспалительные процессы, опосредованные цитокинами, хемокинами и сигнальными путями NF-κB, могут способствовать ремоделированию микроокружения опухоли и ее дальнейшему

распространению. Наконец, магний участвует в метаболизме глюкозы. Инсулинорезистентность, часто наблюдаемая при состояниях с ДМ, связана с повышенным риском развития рака, особенно при раке, связанном с ожирением, таком как РМЖ и РЭ.

Поэтому было интересно выделить в массиве данных именно пациенток с онкогинекологическими заболеваниями и всесторонне их проанализировать. Такой субанализ был впервые выполнен на следующем этапе исследования [196, 197].

В общей когорте были идентифицированы 70 (0,76%) пациенток, находящихся в восстановительном периоде после лечения ЗНО женской репродуктивной системы. Высокий ДМ по MDQ имела место у 57,1% из них, средний – у 37,1%. Только у 5,7% женщин ДМ отсутствовал. ДМ в сыворотке крови имел место у 76,9% больных. Полученные результаты сопоставимы с данными наших исследований на других популяциях, в которых применяли MDQ и оценку уровня магния в сыворотке крови.

Дотация органических солей магния в сочетании с пиридоксином в течение 1 месяца приводила к снижению проявлений ДМ по MDQ и увеличению его концентрации в сыворотке крови. Согласно результатам оценки по опроснику WHOQoL-BREF КЖ улучшалось: было зафиксировано статистически достоверное улучшение таких показателей КЖ, как физическое состояние, психологическое состояние и окружение, но социальные взаимоотношения улучшения не продемонстрировали.

Однако к окончанию срока наблюдения у данной категории пациенток не происходило восстановления до референсных значений: через 1 мес. дотации высокая вероятность ДМ по MDQ все еще имела место у 16,7%, средний риск ДМ – у 66,7%, отсутствие ДМ – у 16,7% пациенток, при этом количество пациенток с ДМ в плазме крови составило 33,3%.

Полученные нами результаты подчеркивают необходимость динамического мониторинга уровня магния у женщин после лечения ЗНО репродуктивной системы. Раннее выявление и коррекция ДМ необходимы для предотвращения

развития связанных с ДМ симптомов, улучшения общего самочувствия и повышения КЖ.

Несмотря на то, что имеются данные о распространенности ДМ при онкогинекологических заболеваниях, все еще существует пробел в масштабных и долгосрочных исследованиях ДМ у женщин, проходящих реабилитацию после радикального лечения ЗНО репродуктивной системы. Являясь наблюдательным исследованием в условиях реальной клинической практики, представленное исследование имеет ряд ограничений, обусловленных его дизайном [196,197]. В частности, продолжительность исследования в 1 месяц не позволяет оценить влияние коррекции ДМ на динамику показателей КЖ, включая социальное функционирование, в более долгосрочной перспективе, также дотация магния должна быть продолжена, поскольку ДМ у большинства участниц не был устранен. Также выборка пациенток с ЗНО репродуктивной системы представляется небольшой и разнородной как по локализации рака, так и по клиническим проявлениям. Поэтому для расширения понимания распространенности, факторов риска и оптимальной стратегии коррекции ДМ необходимы более масштабные проспективные клинические исследования на популяции женщин, получающих реабилитацию после радикального лечения ЗНО репродуктивной системы различных локализаций.

В целом, полученные результаты обосновали необходимость более продолжительной дотации магния в условиях длительного наблюдения на масштабной выборке пациентов, что и было осуществлено на следующих этапах диссертационной работы.

9.2 Рак эндометрия

РЭ – одно из наиболее распространенных ЗНО репродуктивной системы. Хирургические вмешательства, такие как гистерэктомия с двусторонним удалением яичников и лимфодиссекцией, играют важную роль в лечении РЭ, но физические и психологические последствия после них в значительной степени

снижают КЖ [148,418-420]. Это продемонстрировано в ряде исследований. Однако, существенно меньше информации о статусе КЖ таких женщин исходно после постановки диагноза до начала радикального лечения. Также интерес представляет то, как меняются различные составляющие КЖ в восстановительном периоде.

В данном исследовании впервые были оценены параметры КЖ в подготовительном периоде перед хирургическим вмешательством по поводу РЭ. У них было установлено выраженное снижение КЖ по шкале FACT-En (суммарная балльная оценка была в 1,5 раз ниже, чем в контрольной группе). Согласно оценке по шкале IPOS пациентки после постановки диагноза РЭ имели уровень дистресса, соответствующий сильному и сверхсильному эмоциональному напряжению. С этим показателем была сопоставима и оценка по HADS, согласно которой они испытывали проявления клинически выраженной тревоги и депрессии. Это закономерно, поскольку в период между постановкой диагноза и хирургическим вмешательством пациентки с РЭ испытывают чувство неопределенности будущего, опасаются за результаты хирургического вмешательства. Также была выявлена сексуальная дисфункция при оценке по FSFI. Здесь нельзя с уверенностью утверждать, что она связана с диагнозом РЭ, поскольку большинство пациенток хотя и были младше 45 лет, но имели ожирение 1-й или 2-й степени, у значительной доли имели место коморбидные заболевания, такие как миома матки, аденомиоз, эндометриоз, не связанная с ЗНО овариоэктомия в анамнезе, а при оценке по ММИ имели место легкие проявления климактерического синдрома. Свое самочувствие, активность и настроение в этот период времени пациентки с РЭ также оценивали как неблагоприятные. Полученные данные диктуют необходимость в пререабилитации.

Программа комплексной «активной» реабилитации впервые реализовывалась начиная с дооперационного этапа в течение 1 года восстановительного периода. Она включала стандартизированный набор реабилитационных мер, разработанный на основании идентифицируемых путем комплексной оценки потребности пациенток с РЭ. Также впервые оценивался

катамнез, т. е. полноценная оценка профиля КЖ и статуса объективных показателей выполнялась на 2-м и 3-м году наблюдения, при этом пациенткам давали рекомендации по коррекции их индивидуальных программ реабилитации, если в этом была необходимость.

Предложенная концепция продемонстрировала свою эффективность. У получавших комплексную «активную» реабилитацию нормализовался рН среды влагалища, в то время как у получающих «пассивную» реабилитацию он остался на том же, что и до хирургического вмешательства уровне, негативно влияя на сексуальную функцию и КЖ, поскольку в условиях нейтрального рН среды может развиваться патогенная микрофлора, приводящая к рецидивам инфекций урогенитального тракта [147,151]. Также у получающих комплексную «активную» реабилитацию нормализовался углеводный профиль (глюкоза, инсулин, НОМА-IR), хотя первоначальные показатели превышали норму, что закономерно, поскольку у большинства имело место ожирение. При этом у получающих «пассивную» реабилитацию углеводный профиль оставался нарушенным до конца исследования.

Значимое снижение всех анализируемых маркеров воспаления у получающих комплексную «активную» реабилитацию по сравнению с первоначальными значениями (хотя и, за исключением лептина, не до референсных значений) свидетельствует об уменьшении системного воспаления, а значит и об уменьшении риска как рецидива РЭ, так и вероятности развития других патологий, в чьем патогенезе воспаление играет определяющую роль.

Поскольку в группе получающих комплексную «активную» реабилитацию отмечалось существенно снижение доли пациенток с метаболическим синдромом, это отражалось на динамике изменения липидного профиля. Наиболее наглядно это демонстрирует ИА, снижение которого оказалось статистически значимым в группе комплексной «активной» реабилитации и незначимым среди пациенток, получавших «пассивную» реабилитацию. Однако важно отметить, что к концу периода наблюдения в обеих группах отмечалось увеличение ИА, тогда как в контрольной группе наблюдалась тенденция к его снижению.

Этот факт может свидетельствовать о недостаточном контроле за состоянием пациенток в последний год исследования. С одной стороны, это можно объяснить редкими визитами участниц, их сниженным вниманием к поддержанию контроля массы тела, диеты и физической активности. С другой стороны, данный вывод подчеркивает необходимость акцента на этом направлении для обеих сторон: пациенткам следует продолжать придерживаться рекомендаций по здоровому образу жизни, а специалистам здравоохранения требуется уделить больше внимания этому аспекту реабилитации. В частности, частота визитов, а также рекомендации по контролю массы тела, диетотерапии и физической активности нуждаются в пересмотре и оптимизации.

Сывороточные уровни магния у получающих комплексную «активную» реабилитацию достигли нормы уже на 1-м месяце терапии, но оценка клинических проявлений ДМ по MDQ и ТОДМ на этом же сроке указывала на их сохранение. Т.о. динамика ДМ у пациенток с РЭ, во-первых, указывает на гетерогенность оценки объективным и субъективным методом, во-вторых, демонстрирует необходимость продолжать дотацию магния, а также как субъективный контроль за симптомами ДМ, так и объективный контроль за его содержанием в крови и по истечению первого месяца его восполнения. Данная гипотеза была сформулирована нами на основании анализа когорты пациенток с ЗНО репродуктивной системы в анамнезе из MAGYN и нашла подтверждение сейчас. Более простой для заполнения ТОДМ при этом показал близкий с MDQ результат, поэтому в дальнейшем можно переключиться на использование в клинической практике ТОДМ.

Дополнение рациона фолиевой кислотой под контролем ее сывороточной концентрации способствовало снижению уровня гомоцистеина в крови у женщин, проходивших комплексную «активную» реабилитацию после операции по поводу ранней стадии РЭ. Несмотря на то, что к завершению наблюдения уровень гомоцистеина у этих пациенток остался выше значений контрольной группы, результаты анализа с применением смешанной модели логистической регрессии свидетельствуют о наличии вероятности достижения референсных значений в

данной группе, в то время как у пациенток из группы получавших «пассивную» реабилитацию она отсутствует. При оценке риска развития ВТЭ по ранее разработанной нашей исследовательской группой методике [215] у получающих «пассивную» реабилитацию он оставался в 2,99 раз выше, чем у получающих комплексную «активную» реабилитацию.

Субъективная оценка КЖ у пациенток с РЭ в анамнезе со своей стороны демонстрирует эффективность комплексной «активной» реабилитации. При этом средняя оценка КЖ по FACT-En нормализовывалась довольно медленно, достигнув сопоставимых с контрольной группой показателей только на 12-м месяце наблюдения. Интересно, что средний уровень дистресса при оценке по IPOS в обеих группах сравнения увеличивался на 3-м месяце. Уровень депрессии по HADS демонстрирует схожий паттерн. Это говорит о возможном наличии отсроченного стрессора в период с 1-го по 3-й месяц после хирургического вмешательства, который только предстоит идентифицировать у пациенток с РЭ для того, чтобы сформировать адекватную копинг-стратегию. В любом случае оценка по IPOS на последующих периодах наблюдения снижалась в течение 1-го года, причем с большей динамикой в группе «активной» реабилитации, после чего входила на «плато», оставаясь, тем не менее, на более высоком уровне, нежели в контрольной группе. Это указывает на необходимость продолжать психотерапевтические меры борьбы со стрессорами и по истечении первого года после хирургического вмешательства.

Полученные в ходе данного исследования результаты оценки психоэмоционального профиля согласуются с ранее представленными. В частности, распространенность психоэмоциональных расстройств среди больных РЭ зарубежными исследователями признается крайне высокой [19,421]. Так же, как и в данном исследовании, в работе S. Sanjida с соавт. самой высокой тревога была до хирургического вмешательства, а депрессия – через 1 неделю после нее, после чего отмечался нисходящий тренд в течение 6 месяцев. Сопоставить дальнейшую динамику не представляется возможным, т. к. их исследование завершилось через 6 месяцев [421]. В другом более продолжительном исследовании через 3 года после

постановки диагноза распространенность депрессии все еще достигала 15% среди женщин с РЭ и 7% в контрольной группе [422]. При этом одним из самых эффективных методов воздействия на психоэмоциональную сферу признана психотерапия, которая входила в комплексную «активную» реабилитацию и в нашем исследовании [18,238].

Хотя сексуальная дисфункция имела место и до хирургического вмешательства, она драматичным образом снижалась с 1-й недели до 3-го месяца после него в обеих группах сравнения, после чего ее степень уменьшалась, причем динамика была более выражена в группе получающих комплексную «активную» реабилитацию в восстановительном периоде после лечения РЭ. Оценки по ММИ и САН также коррелируют с данными других опросников и объективной оценкой профиля пациенток с РЭ, что подтверждает эффективность апробируемой концепции реабилитации. Полученные результаты также согласуются с результатами других исследователей, в чьих работах распространенность сексуальных нарушений у онкогинекологических больных после лечения составляет от 61 до 97 % [423,424] и более 50 % из них вовсе не имеют половых контактов после хирургического вмешательства. В недавнем исследовании Н. Gao с соавт., где оценивали сексуальную функцию и КЖ у пациентов с РЭ после хирургического вмешательства, 89 % участников сообщили о той или иной форме сексуальной дисфункции, и наиболее часто это было обусловлено болевым синдромом [18]. В данном исследовании уровень сексуальной дисфункции после хирургического вмешательства по поводу РЭ составил порядка 6 баллов по FSFI, в то время как согласно трехлетнему исследованию V. Karataşlı с соавт., данный показатель составил $16,7 \pm 8,5$ баллов у женщин с I степенью ожирения, однако там средний возраст составил $56,8 \pm 8,8$ лет, т.е. был существенно выше, чем в нашем исследовании [425]. В исследовании N. Onujiogu с соавт., также средний балл по опроснику FSFI составил 16,6 баллов, что соответствовало сексуальной дисфункции [238]. Очевидно, что более молодые женщины ведут более активную половую жизнь, и именно это может влиять на то, что уровень сексуальной дисфункции у них оценивается хуже, чем у женщин старшего возраста.

Впервые выполненная оценка возврата к трудовой деятельности после перенесенного РЭ также подтверждает преимущества комплексной «активной» реабилитации: как скорость возвращения, так и доля вернувшихся к трудовой деятельности были почти в 2 раза выше среди данной группы пациенток с РЭ, нежели чем среди получавших «пассивную» реабилитацию.

Ни одного связанного с программой реабилитации НЯ в течение исследования не зарегистрировано.

Таким образом, результаты оценки эффективности комплексной «активной» программы реабилитации в восстановительном периоде после хирургического лечения РЭ демонстрируют ее долговременные преимущества [149,155,156,233,267,426,427]. Реабилитация после хирургического вмешательства по поводу РЭ необходима для максимально быстрого восстановления, повышения КЖ и возврата к трудовой деятельности. Физиотерапия, психосоциальная поддержка и модификация образа жизни помогают женщинам быстрее восстановиться, вернуть уверенность в себе и реинтегрироваться в социум.

9.3 Рак яичников

Для РЯ впервые была выполнена оценка статуса КЖ в период между постановкой диагноза и хирургическим лечением, которая показала значительное его снижение в сравнении с контрольной группой. Оценка по FACT-O была в полтора раза ниже, чем в контроле; женщины с РЯ демонстрировали наличие дистресса на уровне сильного и сверхсильного эмоционального напряжения по шкале IPOS. При этом при оценке по HADS тревога и депрессия оставались на субклиническом уровне. Самочувствие, активность и настроение у большинства пациенток с РЯ на этом этапе также расценивались как неблагоприятные. Кроме этого, было идентифицировано наличие сексуальной дисфункции. Полученные данные диктуют необходимость начинать реабилитационные мероприятия, не откладывая их на послеоперационный период.

Разработанная программа комплексной «активной» реабилитации включала психотерапевтическую поддержку, восполнение дефицита микронутриентов и нутрициальную поддержку, ЛФК, модификацию образа жизни и рациональное консультирование женщин с РЯ по всем интересующим аспектам уже во время пререабилитации, что является новаторским подходом, впервые разработанным нашей исследовательской группой [232,267,420]. Как ее часть была разработана и получила свидетельство о государственной регистрации Федеральной службы по интеллектуальной собственности программа психотерапевтической поддержки в период реабилитации после лечения рака яичников [428]. Апробация подтвердила эффективность такого подхода.

С течением времени ИМТ снижался у получающих комплексную «активную» реабилитацию, но увеличивался к концу исследования по сравнению с первоначальными значениями у получающих «пассивную» реабилитацию после лечения РЯ с увеличением доли пациенток с морбидным ожирением, так же, как и у представительниц контрольной группы. Закономерно схожую динамику демонстрировали показатели ОТ и ОБ, а также углеводный и липидный профили. Особенно показательно это характеризует НОМА-IR: результаты смешанной модели логистической регрессии свидетельствуют о наличии вероятности достичь нормы по данному показателю у получающих комплексную «активную» реабилитацию, в то время как таковая отсутствует для получающих «пассивную» реабилитацию. ИА, имея разнонаправленную динамику в группах сравнения в течение исследования, демонстрирует схожий с НОМА-IR профиль изменения.

Комплексная «активная» реабилитация после хирургического лечения РЯ способствовала снижению уровней маркеров воспаления в крови. Ее положительное влияние особенно ярко заметно на примере динамики лептина: к концу второго года наблюдения его концентрация снизилась до значений контрольной группы [171]. У пациенток, проходивших «пассивную» реабилитацию, значимых изменений концентрации лептина не наблюдалось. Это объективно подтверждает эффективность мер по контролю массы тела в рамках комплексной «активной» реабилитации.

Несмотря на то, что пациентки с комплексной «активной» реабилитацией начали получать магний сразу после выявления его дефицита, нормализация его уровня в крови, а также значений по MDQ и ТОДМ, произошла только к третьему месяцу наблюдения. Это подтвердило сделанные в ходе субанализа MAGYN выводы о необходимости продолжать мониторинг ДМ и восполнение ДМ и по истечении первого месяца терапии, поскольку для восполнения магниевых депо требуется большее время [150,196,197].

Основываясь на оценке уровня гомоцистеина в крови, пациентки с РЯ были отнесены к группе высокого риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний и ВТЭ. Хотя средний уровень фолиевой кислоты находился у пациенток с РЯ в пределах нормы, среди представительниц группы РЯ-1 доля пациенток с сывороточной концентрацией в пределах референсных значений составляла только 38,3%. Пациенткам с выявленным дефицитом была назначена дотация фолиевой кислоты в размере 400 мг/сут. Это вместе с комплексом других реабилитационных вмешательств привело к снижению основанной на уровне гомоцистеина в крови оценки риска ВТЭ в 2,99 раза и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний до среднего уровня. Однако, к концу наблюдения в данной группе имелось 30,8% пациенток с дефицитом фолиевой кислоты и 7,7% – с повышенным ее уровнем. Это указывает на необходимость более тщательного ее контроля (по-видимому, визитов с периодичностью 1 раз в год для этого недостаточно), принимая во внимание, что как дефицит, так и ее повышенное содержание в крови связаны с идентифицированной нами в предыдущих работах [396-399] рисками для здоровья.

Субъективные данные также демонстрируют эффективность программы комплексной «активной» реабилитации у пациенток после хирургического лечения РЯ. Оценка КЖ по опроснику FАСТ-О показала заметное ухудшение КЖ на первом месяце после операции, что является закономерным этапом восстановительного процесса, далее КЖ повышалось у получающих комплексную «активную» реабилитацию и продолжало оставаться даже ниже дооперационного уровня у пациенток с «пассивной» реабилитацией. Хотя уровень дистресса по IPOS с течением времени снижался в обеих группах сравнения, динамика достижения

нормативных в условиях онкологического лечения показателей, а затем уровня контрольной группы была быстрее у получающих комплексную «активную» реабилитацию после хирургического вмешательства по поводу РЯ. Схожую, хотя и более отсроченную динамику показывает и оценка уровней тревоги и депрессии по шкале HADS.

Как и в контрольной группе, ММИ у пациенток с РЯ изначально соответствовал значению «легкое течение климактерического синдрома», что ожидаемо, учитывая более молодой, чем в контроле средний возраст и невысокую долю женщин в менопаузе до хирургического вмешательства. В течение 1 месяца после радикального хирургического вмешательства вследствие прекращения эстрогенного влияния проявления климактерического синдрома у пациенток с РЯ достигли максимума («средняя тяжесть климактерического синдрома»), что коррелировало с ухудшением параметров КЖ, оцениваемых по другим опросникам и шкалам. Далее у получающих комплексную «активную» реабилитацию проявления климакса минимизировались до легких к 3-му месяцу и далее продолжали уменьшаться, в то время как у получающих «пассивную» реабилитацию оставались практически без динамики до конца исследования.

В зарубежных исследованиях демонстрировались похожие результаты. Так, A. Dobilas et al. в масштабном исследовании с участием 621 пациентки с ПОЯ и РЯ выявили существенное снижение КЖ преимущественно в сферах физического, ролевого, эмоционального, когнитивного и социального функционирования. При этом диспепсия, боль, одышка, усталость, инсомния чаще отмечались после лечения РЯ, чем для больных с ПОЯ и доброкачественными новообразованиями. Однако, прямые сопоставления представляют трудности, поскольку часто не совпадают сроки наблюдения и применяемые тесты. Так, в данном исследовании использовали шкалы EORTC QLQ-30 и EORTC QLQ-OV28, а оценка выполнялась через 1 год после хирургического вмешательства [429]. В целом данные показатели сопоставимы с КЖ пациенток, получающих «пассивную» реабилитацию после хирургического лечения РЯ в рамках нашего исследования.

Практическим подтверждением эффективности предложенной программы комплексной «активной» реабилитации явились показатели возвращения к труду: как в целом к труду, так и на прежнюю позицию возвращалось большинство пациенток в обеих группах сравнения, но среди получавших комплексную «активную» реабилитацию таковых было в среднем на треть больше. Интересные данные ранее представили M.I. Liang et al. с участием 22 пациенток после лечения РЯ [430]. Пациентки сообщали о снижении производительности, невозможности вернуться к работе, опасениях по поводу потери работы или медицинского страхования от работодателя. Основными препятствиями для возврата к труду или сохранению рабочего места были физические и когнитивные ограничения как последствия радикального противоопухолевого лечения, а также зависимость от лиц, осуществляющих уход, особенно в вопросах транспортировки. Такие данные обогащают и дополняют полученные нами показатели возврата к трудовой деятельности пациенток с РЯ, поскольку в задачи нашего исследования не входило выяснение этих аспектов.

Ни одного связанного с программой реабилитации НЯ в течение исследования не зарегистрировано.

Результаты исследования убедительно демонстрируют, что улучшение КЖ пациенток с РЯ после радикального хирургического вмешательства играет важную роль. Реабилитационные программы должны стать неотъемлемым компонентом ведения пациенток в восстановительном периоде, помогая устранить физическую неполноценность, справиться с болью, улучшить психологическое состояние и оптимизировать исход.

9.4 Рак вульвы

РВ отличается от РЭ и РЯ более редкой встречаемостью и участием в его патогенезе ВПЧ-инфекции, ассоциированной с диспластическими изменениями и развитием интраэпителиальной неоплазии – предшественницы РВ [68,234]. Также он чаще диагностируется у пациенток пожилого возраста. В процессе апробации

программы комплексной «активной» реабилитации женщин, перенесших хирургическое лечение по поводу онкогинекологических заболеваний, было признано логичным и обоснованным выделить их в самостоятельную когорту для проведения анализа их состояния и особенностей восстановления [420].

Если средний возраст пациенток с РЭ и РВ был младше, чем возраст участниц контрольной группы, то пациентки с РВ были, напротив, более старшего возраста. По остальным клинико-anamnestическим параметрам они значимо не различались.

Дизайн исследования предусматривал всестороннюю оценку исходных показателей КЖ, полученных на временном интервале между установлением диагноза и хирургическим вмешательством. Хотя оценка по шкале FАСТ-V до хирургического вмешательства не выявила у пациенток с РВ столь выраженного снижения КЖ, как для других исследуемых нозологий, уровень дистресса при оценке по шкале IPOS находился на уровне сильного и сверхсильного эмоционального напряжения. Это сопоставимо и с оценкой по шкале САН, согласно которой самочувствие и активность у пациенток с РВ оставались до хирургического вмешательства на благоприятном уровне, в то время как свое настроение пациентки расценивали как неблагоприятное [431]. Оценка по HADS также демонстрирована наличие клинически выраженной тревоги и субклинически выраженной депрессии на данном сроке наблюдения. Также имела место сексуальная дисфункция.

Т.о., при относительном соматическом благополучии после получения информации о своем диагнозе пациентки демонстрировали выраженные расстройства психоэмоциональной сферы, поэтому при составлении индивидуальных программ комплексной «активной» реабилитации по принципу синдромального подхода делался акцент именно на психотерапевтическую коррекцию. В рамках разработки методики комплексной «активной» реабилитации была разработана «Программа психотерапевтической поддержки в период реабилитации после лечения рака вульвы», которая получила свидетельство о государственной регистрации в Федеральной службе по интеллектуальной собственности [267,432].

Был проведен анализ безопасности: ни одного связанного с программой реабилитации НЯ в течение исследования зарегистрировано не было.

В ходе апробации разработанная методика продемонстрировала свою эффективность. В отличие от пациенток с РЭ и РЯ, существенная доля которых имела ожирение 1-й и 2-й степени, среди пациенток с РВ большинство имели предожирение. С течением времени среди получавших комплексную «активную» реабилитацию пациенток кратно увеличивалась доля с нормальным ИМТ и снижалась до нуля доля с предожирением, в то время как пациентки с «пассивной» реабилитацией демонстрировали обратную динамику: кратное увеличение доли с предожирением и снижение доли пациенток с нормальным ИМТ. Похожую динамику демонстрировали ОТ и ОБ. Динамика антропометрических показателей находилась в соответствии с динамикой углеводного и липидного обмена. Так, сывороточный уровень глюкозы у пациенток с РВ исходно был выше нормы. После чего увеличивался в еще большей степени на 1-й неделе после хирургического вмешательства, что ожидаемо вследствие дисрегуляции метаболических процессов и гомеостаза после хирургического вмешательства. Далее в группе комплексной «активной» реабилитации он находился в пределах нормы, в то время как у получающих «пассивную» реабилитацию средний уровень глюкозы в крови оставался увеличенным. Согласно анализу смешанной модели, темпы снижения НОМА-IR в группе «активной» реабилитации превышали таковые в группе РВ-2 в 5,8 раза. Пациентки группы РВ-1 обладали потенциалом для достижения референсных значений НОМА-IR, в отличие от женщин группы РВ-2, у которых такие возможности отсутствовали. Аналогичная закономерность была отмечена и при оценке изменений ИА.

Учитывая локализацию рака, отдельного внимания заслуживает оценка состояния влагалища. Идентифицировав нейтральный pH среды и наличие дисбиоза у большинства пациенток с РВ в начале наблюдения, следуя синдромальному подходу в индивидуальные планы комплексной «активной» реабилитации таких пациенток в группе РВ-1 были введены местные эстриолсодержащие препараты (в начале исследования – в виде крема, после

перехода на поддерживающий режим – по желанию пациентки могли использоваться вагинальные суппозитории), лубриканты, эмоленты, а также упражнения для тренировки мышц тазового дна. Следует отметить, что в наших предыдущих публикациях убедительно демонстрируется безопасность применения местных эстриолсодержащих препаратов у различных категорий пациентов [147,151,172]. Такая тактика оказалась эффективной: если в начале исследования доля пациенток с нормальным pH среды составляла всего 5,6%, а с нормоценозом – 30,6%, то к концу исследования у всех получающих комплексную «активную» реабилитацию pH среды влагалища был в пределах нормы, а доля с нормоценозом увеличилась до 55,6%, причем в большей степени за счет снижения доли пациенток с выраженным дисбиозом. У получающих «пассивную» реабилитацию, наоборот, оба рассматриваемых показателя благополучия влагалища демонстрировали умеренную негативную динамику.

Эффективность программы была дополнительно подтверждена анализом маркеров воспаления. У пациенток с активной реабилитацией уровни лептина, ФНО- α и ИЛ-1 снижались статистически значимо, достигая значений, сравнимых с контрольной группой. В группе сравнения, напротив, колебания этих показателей оставались клинически нерелевантными в течение всего срока наблюдения.

Средняя концентрация магния в сыворотке крови у пациенток с РВ в начале исследования в обеих группах сравнения превышала 0,7 ммоль/л. Это означает, что, если ориентироваться на устаревшие референтные значения – согласно БХ-анализу крови ДМ у них нет. Однако, если брать за референсные значения концентрацию 0,8 ммоль/л., как это было рекомендовано международным экспертным советом и Пленумом Президиума РОАГ, ДМ имел место. Это подтверждается и оценкой клинических симптомов ДМ с помощью MDQ и ТОДМ. Как до, так и после хирургического вмешательства имела место высокая степень ДМ по MDQ; выраженный (до хирургического вмешательства) или средний (на 1-й неделе) ДМ по ТОДМ, причем у получающих его дотацию пациенток с комплексной «активной» реабилитацией ДМ не был нивелирован через 1 месяц. Вывод, сделанный по результатам анализа MAGYN, находит подтверждение: курс

терапии органическими солями магния и пиридоксином продолжительностью один месяц не позволяет полностью устранить дефицит магния (ДМ) у онкогинекологических больных. Для достижения эффекта требуется более длительное применение препаратов с мониторингом концентрации магния в крови и динамикой клинических проявлений ДМ при помощи опросников [194-196].

Хотя у пациенток с РВ оценка риска на основании уровня гомоцистеина указывала на высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, он первоначально не превышал порога в 22 мкмоль/л, определенного в недавно опубликованном клиническом исследовании нашей группы в качестве показателя увеличения риска ВТЭ в 2,99 раза [215]. К концу исследования степень риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, получавших комплексную «активную» реабилитацию, снизилась до уровня «средний риск», что подтверждает действенность разработанной программы [171,235]. У пациенток с «пассивной» реабилитацией риск остался высоким. Кроме того, к последнему сроку наблюдения уровень гомоцистеина в крови у представительниц этой группы превысил критическое значение, что может интерпретироваться как повышение риска венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭ) в 2,99 раза по сравнению с исходными данными.

Оценка КЖ по шкале FACT-V также демонстрирует преимущества предложенной программы комплексной «активной» реабилитации. Наиболее низкие показатели КЖ у пациенток с РВ наблюдались в течение первой недели после хирургического вмешательства, что соответствует естественной динамике восстановления, после чего у получавших комплексную «активную» реабилитацию отмечалось его динамичное повышение течение 1-го года, в то время как в группе получавших «пассивную» реабилитацию динамика отставала и стагнировала. Похожий паттерн демонстрировала и балльная оценка КЖ по EORTC QLQ-30.

Хотя до хирургического вмешательства оценка по шкале IPOS указывала на сильный и сверхсильный дистресс в всех пациенток с РВ, применяемая во время пререабилитации психотерапия и информирование о проблематике оказались

действенными: уровень дистресса снизился до нормативного в ситуации онкологического лечения у пациенток с комплексной «активной» реабилитацией уже на 1-й неделе, в то время как у пациенток из группы сравнения – только через 1 месяц после него. Результаты оценки тревоги и депрессии по шкале HADS подтвердили эффективность «активной» реабилитации [150]. До операции тревога была клинически выраженной у обеих групп пациенток. Однако в группе РВ-1 её уровень снизился до субклинического уже через неделю после вмешательства, а к 6-му месяцу достиг нормы. В группе РВ-2 тревога оставалась клинически выраженной на протяжении первой недели, после чего перешла на субклинический уровень, сохраняясь на таковом до конца исследования.

Уровень депрессии до операции был субклиническим у всех пациенток с РВ [150]. В группе РВ-1 он снизился до нормы, тогда как в группе РВ-2 депрессия так и не достигла нормативных значений – у женщин этой группы он в течение всего исследования продолжал оставаться либо на уровне субклинически выраженной депрессии, либо приближался к пограничному значению. Оценки самочувствия, активности и настроения также согласовывались с показателями оценки КЖ, дистресса, тревоги и депрессии [150,431].

Сексуальная дисфункция достигала своего пика на 1-м месяце послеоперационного периода, что является неизбежным и закономерным вследствие хирургического вмешательства, после чего отмечалась тенденция к восстановлению сексуальной функции, при этом наиболее выраженная динамика была зафиксирована у пациенток с комплексной «активной» реабилитацией. Значительное улучшение происходило преимущественно в течение первого года восстановления, после чего изменения стали менее заметными, и процесс достиг «плато». Однако показатели по-прежнему оставались ниже значений контрольной группы. Это согласуется с позицией ряда зарубежных исследователей, утверждающих, что РВ оказывает негативное влияние на сексуальную функцию не только из-за физических проблем (например, боль, сухость, жжение, аноргазмия при интимной близости) но и из-за психосоциальных аспектов [67], а их наличие в полной мере продемонстрировано в данном исследовании.

Роль радикального хирургического лечения в снижении КЖ у пациенток с РВ была ранее продемонстрирована в ряде исследований [433-435]. Novackova M. с соавт. продемонстрировали выраженное снижение КЖ при оценке по опроснику EORTC-QLQ-C30 у пациенток после радикального лечения РВ. Более того, они установили, что в КЖ значимо ниже при радикальной вульвэктомии с пахово-бедренной лимфаденэктомией, а также среди получающих адъювантную лучевую терапию после указанного хирургического вмешательства, чем при радикальном хирургическом вмешательстве без удаления сторожевого лимфоузла [433]. Снижение КЖ у пациенток с РВ коррелирует с нашими результатами. Тем не менее, зарубежные исследователи не уделяли пристального внимания динамике КЖ в процессе реабилитации. В нашем исследовании мы также не стремились проводить сравнительный анализ показателей КЖ в зависимости от различных тактик хирургического или терапевтического лечения РВ – все участницы с этим диагнозом были объединены в одну группу.

В другом контролируемом исследовании с использованием опросников EORTC-QLQ-C30 и FSFI у пациенток с РВ было снижение физического, эмоционального и социального благополучия. Женщин с РВ в большей степени, чем здоровых участниц, беспокоили повышенная утомляемость, болевой синдром и финансовые трудности, связанные с лечением и восстановлением [434]. Ухудшение эмоциональной сферы, социального и сексуального функционирования, а также восприятия образа тела установили и M. Janda с соавт. [435]. При этом почти половина пациенток женщин выразили потребность в дополнительных информационных ресурсах и поддержке.

Различия в доле вернувшихся к труду, включая прежнюю позицию, были наиболее заметны в первый год восстановления, достигая двукратного разрыва между группами. По данным зарубежных исследований, без реабилитации после операции менее трети пациенток возобновляют профессиональную деятельность [435] – в нашем исследовании даже в группе получающих «пассивную» реабилитацию таковых почти половина. Это подтверждает социальную значимость программ реабилитации у пациенток с РВ.

9.5 Рак шейки матки

РШМ является серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода [410]. В отличие от РЭ и РЯ, основным фактором риска развития РШМ является персистирующая инфекция типами ВПЧ высокого риска, особенно ВПЧ 16 и 18, что обсуждается и для РВ. Следует отметить, что, помимо этого, фактором риска является курение, также имеются генетически-детерминированные факторы риска и факторы, связанные с гормональным дисбалансом – преимущественно для аденокарциномы цервикального канала. На этапе составления клинико-анамнестической характеристики было выявлено, что среди пациенток с РШМ курили 31%, в то время как в контрольной группе – 16,3% женщин. Хотя тренд очевиден, различия между группами не были статистически значимыми, хотя и приближались к ее границе ($p=0,069$).

Новизну данного исследования составляет выполненный на временном интервале от момента постановки диагноза до хирургического вмешательства всесторонний анализ КЖ у пациенток с РШМ. Он продемонстрировал сниженное по сравнению с контрольной группой примерно на 24% КЖ при оценке по опроснику FACT-Cx. Уровень дистресса по шкале IPOS соответствовал наличию сильного и сверхсильного эмоционального напряжения, что согласовывалось и с оценкой по шкале HADS, согласно которой у пациенток с РШМ имели место субклинически выраженные тревога и депрессия. Согласно данным опросника САН, самочувствие и активность пациенток воспринимались ими как неблагоприятные. В то же время их настроение оставалось на среднем или благоприятном уровне, что отчасти находится в противоречии с показателями по HADS и нуждается в дальнейшем углубленном изучении. В любом случае уровень настроения у пациенток с РШМ до хирургического вмешательства был ниже, чем в контрольной группе.

Масса тела и ИМТ в группах сравнения демонстрировали разнонаправленную динамику изменения: у получающих комплексную

«активную» реабилитацию после хирургического вмешательства по поводу РШМ оба показателя с течением времени снижались, в то время как среди получающих «пассивную» реабилитацию отмечалась тенденция к их увеличению к концу исследования. Сообразно этому вели себя и сывороточные биомаркеры углеводного профиля [171]: в группе получающих комплексную «активную» реабилитацию уровень глюкозы снижался, в то время как у получающих «пассивную» реабилитацию оставался практически без динамики. Через два года наблюдения уровень инсулина у всех пациенток группы РШМ-1 оставался в пределах нормы, тогда как в группе РШМ-2 у 14,8% женщин он превышал нормативные значения, указывая на наличие инсулинорезистентности. Аналогичная тенденция наблюдалась и для НОМА-IR: различия между группами стали статистически значимыми уже к первому месяцу, при этом динамика показателей была противоположной. Динамика ИА также крайне убедительна и демонстративна: как его средний уровень, так и показатели математического моделирования свидетельствуют о выраженной и достоверной положительной динамике у пациенток, получающих комплексную «активную» реабилитацию, в то время как у получающих «пассивную» реабилитацию она отсутствует, как и шансы к нормализации.

Снижение массы тела, обусловленное, вероятно, уменьшением объема жировой ткани, сопровождалось снижением уровня лептина у пациенток с комплексной «активной» реабилитацией. К концу второго года его концентрация в крови достигла значений, сопоставимых с контрольной группой. В то же время у женщин, получавших «пассивную» реабилитацию, динамика снижения лептина была в четыре раза менее выраженной. Сходный характер изменений наблюдался и для других маркеров воспаления — ФНО- α и ИЛ-6 [171]. Однако эти показатели, даже в группе РШМ-1, не достигли уровней контрольной группы к концу исследования, что может указывать на поддержание системного хронического воспаления, являющегося, в свою очередь, фактором риска для развития или осложнения течения многих хронических неинфекционных заболеваний.

ДМ у пациенток с РШМ был установлен как БХ-анализом крови, так и путем оценки его проявлений при помощи опросников MDQ и ТОДМ. После начала дотации магния пациенткам с комплексной «активной» реабилитацией его уровень в крови практически приблизился к рекомендованным международным экспертным советом и Президиумом РОАГ нормативному значению (но не превысил его) через 1 месяц, однако показатели MDQ и ТОДМ нормализовались только на 3-м месяце. Это демонстрирует, что сывороточных уровень магния не может расцениваться как точный маркер наличия или отсутствия его дефицита, поскольку требуется время, чтобы наполнить магниевые депо, и пока это не произошло, симптомы ДМ будут продолжать иметь место даже при нормальных показателях уровня магния в сыворотке крови. И наоборот, при повышенном выведении магния из организма вначале он «вымывается» из магниевых депо, до последнего поддерживая, насколько возможно, его концентрацию в крови. Поэтому БХ-анализ уровня магния в крови должен применяться в комплексе с другими методами оценки его дефицита, наиболее доступными из которых являются специальные опросники.

На основании оценки уровня гомоцистеина в крови у пациенток с РШМ был идентифицирован высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и ВТЭ. Несмотря на принимаемые меры в рамках комплексной «активной» реабилитации риск развития сердечно-сосудистых заболеваний оставался высоким до конца исследования, как и в группе получавших «пассивную» реабилитацию. Однако, через год реабилитации риск ВТЭ в группе РШМ-1 снизился в 2,99 раза по сравнению с первоначальным, в то время как в группе РШМ-2 этого не произошло. Уровень гомоцистеина в этой группе увеличивался в течение первого года наблюдения. Вопрос, почему у пациенток с РШМ труднее контролировать уровень гомоцистеина и связанные с ним риски, чем при других онкогинекологических заболеваниях, следует дополнительно изучить в рамках более масштабных клинических исследований на популяции пациенток с РШМ. Рост доли пациенток с повышенным содержанием фолиевой кислоты в сыворотке крови до 13,3% также требует особого внимания, диктуя необходимость более тщательного контроля ее

дотации. По-видимому, частота визитов начиная со второго года после хирургического вмешательства 1 раз в год, как это было запланировано дизайном настоящего исследования, не является достаточной для адекватного мониторинга и коррекции уровня фолиевой кислоты, гомоцистеина и управления связанных с ними рисками у пациенток с РШМ.

Оценка составляющих КЖ с использованием шкал и опросников со своей стороны подтвердила эффективность апробируемой методики комплексной «активной» реабилитации в восстановительном периоде после хирургического лечения РШМ.

КЖ согласно оценке по опроснику FACT-Sx в значительной степени ухудшилось на 1-м месяце после хирургического вмешательства в обеих группах сравнения, после чего отмечалась тенденция к восстановлению на 3-м месяце наблюдения. На последующих сроках динамика повышения КЖ у получающих комплексную «активную» реабилитацию в восстановительном периоде была быстрее, также он увеличивался до более высоких значений по сравнению с группой получающих «пассивную» реабилитацию.

Для пациенток с РШМ психологическая поддержка играет ключевую роль, так как сама постановка диагноза существенно ухудшает качество жизни. Кроме того, они вынуждены справляться с побочными эффектами противоопухолевой терапии, что дополнительно осложняет их состояние [410]. В ходе создания унифицированной модели комплексной «активной» реабилитации нашей исследовательской группой была разработана программа психотерапевтической поддержки в период реабилитации после лечения РЭ и РШМ, которая в прошлом году получила свидетельство о государственной регистрации Федеральной службы по интеллектуальной собственности [267,437]. Она была впервые апробирована в рамках данного исследования. Скорость снижения уровня дистресса по шкале IPOS была выше у пациенток из группы РШМ-1, чем у представительниц группы РШМ-2 [438]. Следует отметить, что он стагнировал на 2-м и 3-м годах наблюдения, не достигая значений контрольной группы (хотя и оставался в пределах нормы), что не дает возможности рассматривать полное прекращение психотерапевтической

помощи таким пациенткам. Интересно, что в этой группе, подобно IPOS, уровни тревоги и депрессии согласно оценке по шкале HADS, снизившись с первоначально высоких и достигнув сопоставимых с контрольной группой значений, также начинали стагнировать или даже демонстрировать тенденцию к увеличению (тревога – с 12 месяцев, депрессия – с 3-х месяцев наблюдения) [439]. Более того, похожий тренд отмечался как в группе получающих «пассивную» реабилитацию, так и прослеживался в контрольной группе. Возможно, здесь имело место индуцирование внешними факторами, что демонстрирует субъективность оценки при помощи опросников и подчеркивает важность комплексной оценки КЖ с учетом и объективных показателей эффективности реабилитации.

Пик сексуальной дисфункции у пациенток с РШМ в обеих группах сравнения согласно оценке по FSFI пришелся на первый месяц после хирургического вмешательства [436]. Далее происходило восстановление сексуальной функции, при этом динамика в группе получающих комплексную «активную» реабилитацию начиная с 3-х месяцев опережала таковую в группе получающих «пассивную» реабилитацию [171]. При этом она существенно замедлялась на 2-м и 3-м годах наблюдения. В будущих исследованиях необходимо прояснить, связано ли это с достижением предела резерва адаптации, или же со снижением объема мер и средств реабилитации.

Оценка по ММИ у пациенток с РШМ изначально отличалась в худшую сторону от показателей контрольной группы, несмотря на то что возраст участниц значимо не различался. В течение первой недели после хирургического вмешательства ММИ демонстрировал ожидаемое и значительное ухудшение, после чего начинал восстанавливаться. Динамика восстановления была выше в группе получающих комплексную «активную» реабилитацию, подтверждая таким образом ее эффективность. К концу исследования показатели ММИ в группе РШМ-1 становились сопоставимыми с таковыми в контрольной группе, в то время как в группе РШМ-2 оставались выше.

В течение исследования не было зарегистрировано ни одного связанного с программой реабилитации НЯ.

Полученные результаты соответствуют данным ранее выполненным исследований [115,231]. Снижение КЖ при радикальном лечении РШМ в сочетании с лучевой терапией было зафиксировано в ходе пролонгированного исследования C.L. Barker с соавт., при этом если составляющие КЖ по EORTC QLQ-C30 восстановились через 12 месяцев после ее завершения, то симптомы нарушения ЖКТ и мочевой системы в течение 3-х лет наблюдения так и не нормализовались [440]. В другом исследовании пациентки с РШМ демонстрировали страх рецидива, беспокойство по поводу сексуальной дисфункции и чувства собственной неполноценности; использовали позитивные (умственные упражнения, медитация, работа над осознанием проблемы, возврат к трудовой деятельности), либо негативные (избегание тем, связанных с РШМ, самобичевание и т.п.) копинг-стратегии для противодействия эмоциональности и тревоге, а также обозначили острую потребность в информационной и реабилитационной поддержке [441]. В двухлетнем исследовании пациенток с РШМ при оценке КЖ по опросникам EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CX24 и шкале HADS до хирургического вмешательства, а затем через 3, 6, 12, 24 месяца после него КЖ в течение исследования ожидаемо повышалось, однако демонстрируя благоприятную тенденцию к снижению доли пациенток с уровнем тревоги по HADS ≥ 11 баллов на 2-м году наблюдения демонстрировалась тенденция к росту [442]. Это же, только с 12 месяцев наблюдения, отмечалось и в нашем исследовании. Однако по уровню депрессии по HADS сходства не отмечается. Также авторы отмечают сохранение проявлений менопаузального синдрома в течение 2-х лет после хирургического вмешательства, что характерно и для нашего исследования.

Симптомы менопаузы, выраженную сексуальную дисфункцию и диспареунию, социальную дезадаптацию, высокое финансовое бремя в связи с лечением и реабилитацией имели место и у женщин с РШМ из масштабного исследования Park S.Y. с соавт. (медиана наблюдения 5,86 лет, количество участниц 860 пациенток) [443]. Наконец, в работе Bjelic-Radisic V. с соавт. [444] у пациенток с РШМ выявлено негативное влияние радикального лечения на 13

различных доменов КЖ, включая физический, ролевой, эмоциональный, когнитивный, социального функционирования, а также на сексуальную функцию и общее благополучие. Большинство из этих составляющих КЖ нарушены и у участниц нашего исследования, хотя прямое сопоставление затруднено из-за разных сроков наблюдения, критериев включения и применяемых опросников.

Также дополнительными факторами риска, при наличии которых можно ожидать более тяжелый восстановительный период, признаны наличие у больных РШМ высокого ИМТ, возраст ≥ 45 лет, а также интраоперационных факторов в виде расширенной лимфаденэктомии, большой кровопотери, постоперационной констипации, длительного использования мочевого катетера ≥ 7 дней. Такие факторы риска должны учитываться при разработке индивидуальной программы реабилитации [231,446-448].

Динамика улучшения различных составляющих КЖ, более быстрая и выраженная у получающих комплексную «активную» реабилитацию, нашла отражение и в уровне возврата к профессиональной деятельности [449]. Доля вернувшихся к труду пациенток из группы РШМ-1 на разных сроках наблюдения была в 1,5–2 раза больше, чем в группе РШМ-2, причем к концу наблюдения в труду вернулись все пациентки с комплексной «активной» реабилитацией, в то время как треть получающих «пассивную» реабилитацию не вышла на работу. Похожий тренд имел место и по показателю продолжения профессиональной деятельности на прежнем рабочем месте. Это можно расценивать в качестве «истинной контрольной точки» эффективности реабилитационных мероприятий, которые принесли ощутимую пользу как самим пациенткам, так и обществу.

Таким образом, динамика снижения КЖ и изменений его компонентов у пациенток с РШМ согласуется с данными зарубежных исследований. Апробированная методика комплексной «активной» реабилитации продемонстрировала свою эффективность в проспективном контролируемом сравнительном исследовании, что подтверждается как субъективными оценками различных аспектов КЖ, так и объективными клиническими, инструментальными и лабораторными показателями.

9.6 Концепция комплексного лечения и реабилитации

Лечение акушерско-гинекологической патологии следует на всех этапах сопровождать должным образом организованными комплексными реабилитационными мероприятиями, поскольку это помогает повысить качество оказания медицинской помощи [450]. Онкогинекологические заболевания охватывают широкий спектр ЗНО, развивающихся в женских репродуктивных органах, включая тело и шейку матки, фаллопиевы трубы, яичники, вульву и влагалище. Несмотря на очевидные достижения последних десятилетий в области предупреждения, раннего выявления и мультимодальной терапии различных типов ЗНО репродуктивной системы, их распространенность все еще демонстрирует рост по всему миру, а хирургическое лечение продолжает основой лечения, предлагая лечебные или паллиативные вмешательства в зависимости от стадии заболевания и индивидуальных особенностей пациенток.

Хотя хирургические вмешательства направлены на достижение полной резекции опухоли с целью максимально улучшить исход, они часто представляют собой обширные манипуляции с тканями и анатомические изменения, приводящие к функциональной перестройке на уровне всего организма женщины. Другими словами, воздействие хирургического вмешательства на КЖ выходит за рамки собственно удаления опухоли и несет в себе значительные физиологические и психологические последствия для пациентки с ЗНО репродуктивной системы.

Радикальные хирургические вмешательства, такие как гистерэктомия, овариэктомия с лимфодиссекцией и т.п., нарушают целостность анатомических структур, приводят к прекращению выработки эстрогенов и способствуют развитию синдрома хронической боли, недержания мочи, сексуальной дисфункции, риску лимфедемы. В дополнение к физическим последствиям хирургическое лечение ЗНО репродуктивной системы влечет за собой выраженный психосоциальный дискомфорт, включая дистресс, тревогу, депрессию, связанные с изменением образа тела, неопределенностью исхода, стигматизацией заболевания и финансовым бременем. Замыкаясь в порочный круг, физиологические и

психологические последствия в значительной степени снижают КЖ и оказывают негативное влияние на социальную функцию.

Это подчеркивает важность для женщин, получающих хирургическое лечение ЗНО репродуктивной системы, концепции комплексной реабилитации, направленной на устранение идентифицированных функциональных нарушений, психологических расстройств и формирование оптимальной траектории процесса восстановления.

В парадигме реабилитации женщин с ЗНО репродуктивной системы должны быть учтены принципы мультидисциплинарности, синдромального подхода и персонифицированной медицины. Некоторые направления, такие как химиолучевая терапия, медикаментозное сопровождение, физиотерапия или санаторно-курортное лечение, в основном зависят от системы здравоохранения. Другие аспекты, например изменение образа жизни, борьба со стрессом и поддержка со стороны близких или социальных служб, требуют активного участия самой пациентки. Без достаточной мотивации и личного вовлечения женщины такие мероприятия становятся малоэффективными. Конечно, такое деление весьма условно и часть направлений находится на стыке сфер ответственности здравоохранения и общественного здоровья (Рисунок 9.1).



Рисунок 9.1 – Концепция комплексного лечения и реабилитации женщин со злокачественными новообразованиями органов репродуктивной системы

Оценка КЖ у пациенток с ЗНО репродуктивной системы имеет основополагающее значение для воплощения персонализированного синдромального подхода. Данная диссертационная работа посвящена научному обоснованию применения программы комплексной медицинской реабилитации пациенток с ЗНО репродуктивной системы после хирургического вмешательства для улучшения КЖ, исхода и реинтеграции в социальную среду [267].

Для этого было необходимо детально оценить базовый уровень КЖ и факторы, способствующие его снижению при ЗНО женской репродуктивной системы. К таковым относятся ожирение и связанное с ним гиперпродукция провоспалительных цитокинов, формирующая системное хроническое воспаление. Другим фактором является развивающийся после удаления яичников ПОЭС, в т. ч. проявляющийся ГУМС и ВВА, значимо снижающей КЖ и диктующей необходимость реабилитационных мероприятий, как показано в т.ч. и в наших исследованиях [169,170]. Наконец, к факторам снижения КЖ при ЗНО репродуктивной системы и хирургической менопаузе после их радикального лечения относятся синдром хронической боли, ВТЭ, а также психологические расстройства (дистресс, тревога, депрессия), тесно связанные с нарушением гомеостаза магния в организме [451,452]. Большинство из указанных проявлений наряду со снижением КЖ являются причинами сексуальной дисфункции. Вклад ДМ в снижении КЖ нуждался в более детальном изучении, поскольку в наших предыдущих исследованиях была продемонстрирована его высокая распространенность на различных женских популяциях, включая беременных и женщин с гормон-зависимыми состояниями и доказано его негативное влияние на КЖ. Однако, те исследования были ограничены коротким сроком наблюдения в 1 месяц и не включали отдельный анализ когорты пациенток с ЗНО репродуктивной системы в анамнезе.

Материалом ретроспективного исследования послужила база данных выполненного в условиях реальной клинической практики наблюдательного исследования MAGYN, направленного на описание профиля амбулаторных пациенток с гормонально зависимыми состояниями и ДМ (поперечное

исследование) и оценку клинической эффективности фиксированной комбинации органической соли магния и пиридоксина у пациенток, которым она была назначена (продольное исследование). Количество центров составило 188, общее количество пациентов составило для регистра заболевания 9168; для регистра препарата 2101, продолжительность продольного исследования составила 1 месяц. В рамках данной диссертационной работы был выполнен детальный анализ следующих групп: пациентки с климактерическим синдромом (включая хирургическую менопаузу) без приема менопаузальной гормональной терапии (МГТ) – 1528 женщин; пациентки с климактерическим синдромом (включая хирургическую менопаузу), использующие МГТ – 1528 женщин. Также в базе данных MAGYN идентифицировали и всесторонне проанализировали 70 женщин, имеющих в медицинских записях указание на наличие ЗНО репродуктивной системы в анамнезе (РЭ, РЯ, РШМ, РВ, РМЖ).

Материалом для проспективного контролируемого рандомизированного исследования послужили собранные данные 410 пациенток, включая 61 пациентку с РЭ (29 в группе РЭ-1 комплексной «активной» реабилитации и 32 – в группе РЭ-2 «пассивной» реабилитации), 94 пациентки с РЯ (по 47 пациенток в группах сравнения РЯ-1 и РЯ-2), 72 пациентки с РВ (по 36 пациенток в группах сравнения РВ-1 и РВ-2) и 103 пациентки с РШМ (51 в группе РШМ-1 и 52 в группе РШМ-2). Контрольную группу составили 80 женщин без ЗНО репродуктивной системы в анамнезе, посещавших ЛПУ в связи с другими заболеваниями и состояниями. Пациентки в ходе исследования выполняли 8 визитов (базовый, через 1 неделю, 1,3,6,12,24 и 36 месяцев после хирургического вмешательства).

Наиболее быстрым и финансово предпочтительным способом оценки КЖ является использование опал и опросников. Однако такой способ относится к субъективным и имеет свои ограничения, включая потенциальные искажения, такие как ошибки воспоминаний, предвзятость социальных предпочтений и индивидуальная интерпретация симптомов: на показатели КЖ в этом случае помимо ЗНО, могут влиять возраст, коморбидные заболевания, низкий социально-экономический статус и отсутствие партнера. Чтобы свести к минимуму эти

ограничения и повысить информативность, комплексную оценку КЖ и здоровья составляли на основе субъективной оценки с использованием шкал и опросников, и объективных показателей, полученных при антропометрических, инструментальных и лабораторных обследованиях.

Так, всем пациенткам выполняли оценку жалоб, сбор анамнестических данных и гинекологического анамнеза, выполняли измерение роста (на первом визите), веса, расчет ИМТ, измерение ОТ, ОБ, расчет ОТ/ОБ, а также гинекологическое обследование.

Методами инструментальной диагностики были УЗИ ОМТ, рН-метрия и оценка биоценоза влагалища, вульвоскопия, биопсия и гистологические исследование; онкоцитологическое исследование; ЭКГ. В рамках клинко-лабораторных исследований, помимо стандартных анализов для госпитализации, оценивались показатели углеводного обмена (глюкоза, инсулин, расчет НОМА-IR), маркеры воспаления (лептин, ФНО- α , ИЛ-6), липидный профиль (общий холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП, расчет индекса атерогенности), а также сывороточные концентрации магния, гомоцистеина и фолиевой кислоты (витамина B9).

Для субъективной оценки КЖ применялись различные шкалы и опросники: FACT с модулями для РЭ, РЯ, РВ и РШМ (FACT-En, FACT-O, FACT-V и FACT-Cx соответственно), EORTC QLQ-C30 (для РВ) и в ретроспективном исследовании – WHOQoL-BREF. Уровень дистресса измерялся с помощью шкалы IPOS, сексуальная функция оценивалась по опроснику FSFI, а тревога и депрессия анализировались при помощи HADS. Симптомы менопаузы оценивались с использованием ММИ. Самочувствие, активность и настроение пациенток исследовались через опросник САН. Симптомы ДМ оценивались с помощью опросников MDQ и ТОДМ. ТОДМ был разработан нашей исследовательской группой как более практичная альтернатива MDQ, который является относительно длинным по необходимости временных затрат и требует совместного заполнения с врачом из-за наличия вопросов, нуждающихся в профессиональной интерпретации [171,184]. Поэтому возникла потребность в альтернативном варианте, который

позволял бы тратить меньше времени на заполнение, давать возможность самостоятельного заполнения пациентом и при этом быть сопоставимым с MDQ в точности диагностики ДМ.

Для оценки эффективности реабилитации в части реинтеграции пациентки в социум пациенткам в восстановительном периоде после хирургического лечения ЗНО репродуктивной системы применялась оценка УВТД и КТР.

Следует особо отметить, что многие подходы в данной диссертационной работе являются новаторскими. В частности, впервые была проведена всесторонняя комплексная оценка КЖ и здоровья на временном интервале от постановки диагноза до хирургического лечения ЗНО репродуктивной системы. Собранные информация о профиле пациенток позволила научно обосновать необходимость начала комплекса реабилитационных мероприятий уже на этом временном интервале («пререабилитация») и определиться с его составляющими.

Впервые профиль пациенток восстановительном периоде после хирургического лечения РЭ, РЯ, РВ и РШМ в течение первого года оценивался на таком большом количестве точек, начиная с первой недели после хирургического вмешательства. Это дало возможность более прецизионно использовать синдромальный подход и персонализировать продолжительность программы комплексной «активной» реабилитации. Дополнительно был собран уникальный массив данных об отдаленных эффектах лечения и реабилитации, поскольку часть женщин были направлены на катamnестический осмотр через 2 и 3 года после хирургического вмешательства. В ходе этих визитов не только собирали данные для комплексной оценки КЖ, но и давали рекомендации о необходимости продолжения и/или коррекции терапевтических и реабилитационных вмешательств.

Впервые при исследовании профиля пациенток в восстановительном периоде после хирургического вмешательства по поводу ЗНО использовали контролируемый дизайн, т.е. осуществляли сопоставление не только с показателями групп получающих комплексную «активную» реабилитацию и «пассивную» реабилитацию между собой на одном и том же сроке наблюдения, но

и сравнивали с показателями на первом визите (до хирургического вмешательства) а также с контрольной группой, в которую были включены женщины, не имеющие ЗНО репродуктивной системы [171].

Впервые осуществлено всестороннее исследование динамики уровня магния и его дефицита в организме, выполненное двумя различными тестами, в течение трехлетнего срока наблюдения.

Кроме того, впервые проанализирована динамика содержания гомоцистеина и фолиевой кислоты в крови на протяжении трех лет после хирургического лечения ЗНО репродуктивной системы, с оценкой вероятности развития сердечно-сосудистых заболеваний и ВТЭ.

Впервые выполнена оценка возврата к трудовой деятельности в целом и к прежней работе при РЯ, РВ и РШМ на 1-м году восстановительного периода, при РЭ, РЯ, РВ и РШМ – в перспективе трехлетнего наблюдения.

Поскольку на этапе проспективного исследования были идентифицированы статистически значимые различия в возрасте между пациентками с ЗНО репродуктивной системы и контрольной группы (в частности, средний возраст пациенток с РЭ и РЯ был младше, с РВ – старше чем возраст участниц контрольной группы, а у пациенток с РШМ был сопоставим с ним), а также профиль показателей в контрольной группе менялся с течением времени (например, на 2-м и 3-м годах наблюдения изменялся эмоциональный статус и симптомы климакса), при разработке математических моделей для анализа динамики изменений и вероятности нормализации показателей учитывали поправки на возраст и время, а показатели контрольной группы использовали в качестве референсных. Такой подход для оценки профиля пациенток в восстановительном периоде после хирургического лечения ЗНО репродуктивной системы также был применен впервые.

Разработанная программа комплексной «активной» реабилитации включала меры, которые начинали применяться уже во время «пререабилитации» начиная с момента постановки диагноза и до хирургического вмешательства, которые включали консультирование и информационную поддержку, модификацию образа

жизни, психотерапевтическую поддержку, физическую активность и ЛФК, обучение упражнениям для укрепления мышц тазового дна, включая БОС-терапию и упражнения Кегеля, медикаментозную терапию и нутрициальную поддержку, а также коррекцию микробиоценоза влагалища. Также программа комплексной «активной» реабилитации включала ряд мер, которые начинали применять непосредственно в послеоперационном периоде. К ним относятся коррекция сексуальной дисфункции, фитотерапия, физиотерапия, а также терренкур, климато- и ландшафтотерапия во время нахождения в санаторно-курортных учреждениях. Программа включала в себя унифицированные методики, однако соблюдался синдромальный подход: на основе анализа функциональных и психологических расстройств, который проводился на каждом визите, принималось решение о включении той или иной опции в индивидуальную программу реабилитации или ее коррекции. Например, психотерапевтическую поддержку назначали при наличии дистресса, и/или субклинически- или клинически выраженных тревоги и депрессии, а дотацию магния – при наличии установленного ДМ, и прекращали ее по достижению нормативных показателей. Как часть комплексной «активной» реабилитации были разработаны Программы психотерапевтической поддержки в период реабилитации после лечения РЯ, РВ, РЭ и РШМ, на которые были получены свидетельства о государственной регистрации Федеральной службы по интеллектуальной собственности. На ПО «Комплексная программа “активной” реабилитации женщин после лечения злокачественных новообразований репродуктивной системы» также была получена государственная регистрация Федеральной службы по интеллектуальной собственности [453].

«Пассивная» реабилитация включала в себя стандартное ведение послеоперационного периода, принятое в условиях реальной клинической практики.

В ходе анализа массива данных исследования MAGYN продемонстрирована высокая распространенность ДМ у женщин в климактерическом периоде и хирургической менопаузе. У получающих МГТ она составила 79,4%, у не

получающих МГТ – 72,3%. При этом доля пациенток со снижением уровня магния в сыворотке крови $\leq 0,80$ ммоль/л составила 77,4% у получающих МГТ и 80,38% у не получающих МГТ, что объективно подтверждает высокую распространенность ДМ у женщин в климактерическом периоде и хирургической менопаузе. Также в ходе анализа была подтверждена тесная связь ДМ со снижающими КЖ симптомами – нервно-психическими проявлениями, приливами, раздражительностью, нарушениями сна, быстрой утомляемостью, состоянием хронического стресса, частыми головными болями и др.). Результаты анализа когорт пациенток в климактерическом периоде и хирургической менопаузе диктуют необходимость тщательного контроля симптомов дефицита ДМ и его своевременного восполнения, особенно среди получающих МГТ и эстрогенсодержащие препараты. В ходе последующего субанализа в общей когорте были идентифицированы 70 (0,76%) пациенток, находящихся в восстановительном периоде после лечения ЗНО женской репродуктивной системы. Это выше распространенности онкогинекологического рака в общей популяции. Различия, по-видимому, обусловлены тем, что в когорте обращающихся в амбулаторные медицинские центры пациенток закономерно меньше женщин без наличия какой-либо патологии, включая онкогинекологическую, чем в среднем в популяции, а также расчетом численности контингента больных на 100 тыс. населения без учета гендера. Высокий ДМ по MDQ имела место у 57,1% из них, средний – у 37,1%. Только у 5,7% женщин ДМ отсутствовал. ДМ в сыворотке крови имел место у 76,9% больных. Дотация органических солей магния в сочетании с пиридоксином в течение 1 месяца приводила к снижению проявлений ДМ: значимо улучшились физическое состояние, психологическое состояние и окружение, но социальные взаимоотношения улучшения не продемонстрировали. К окончанию срока наблюдения у данной категории пациенток не происходило восстановления до референсных значений: через 1 мес. дотации высокая вероятность ДМ по MDQ все еще имела место у 16,7%, средний риск ДМ – у 66,7%, отсутствие ДМ – у 16,7% пациенток, при этом количество пациенток с ДМ в плазме крови составило 33,3%.

Полученные нами результаты обозначили необходимость динамического мониторинга уровня магния у женщин после лечения ЗНО репродуктивной системы, а также продолжение его дотации при наличии ДМ и свыше 1 месяца, поскольку этого времени, по-видимому, недостаточно для наполнения магниевых депо и полного устранения клинических проявлений его дефицита. Также выборка пациенток с ЗНО репродуктивной системы в базе данных MAGYN была небольшой и разнородной как по локализации рака, так и по клиническим проявлениям, поэтому мы добавили в дизайн проспективного исследования расширенные опции мониторинга магниевого статуса.

При оценке КЖ до хирургического вмешательства по поводу РЭ установлено его выраженное снижение, включая высокий уровень дистресса, наличие сексуальной дисфункции, клинически выраженных тревоги и депрессии. Также неблагоприятными были самочувствие, активность и настроение.

В ходе комплексной «активной» реабилитации у пациенток с РЭ была подтверждена эффективность апробируемой программы реабилитации как субъективными, так и объективными методами. У большинства пациенток с РЭ имело место ожирение, являющееся риск-фактором его развития. Вместе с динамикой массы тела в сторону ее нормализации у получающих комплексную «активную» реабилитацию нормализовался углеводный профиль (глюкоза, инсулин, НОМА-IR). При этом у получающих «пассивную» реабилитацию он оставался нарушенным до конца исследования. Положительную динамику также имел и липидный профиль, что лучше всего продемонстрировал ИА, снижение которого было значимым для этой группы и незначимым для получающих «пассивную» реабилитацию. Однако следует отметить, что к концу наблюдения в обеих группах пациенток в восстановительном периоде после лечения РЭ он увеличивался, в то время как в контрольной была тенденция к его снижению. Данные результаты могут быть связаны с недостаточным контролем в последний год наблюдения. С одной стороны, это объяснимо редкими визитами пациенток и снижением их приверженности к контролю массы тела и физическим упражнениям. С другой стороны, они четко сигнализируют о необходимости для

пациенток продолжать активные действия в этом направлении, а для врачей – обратить внимание на оптимизацию реабилитационных мероприятий. В частности, нуждаются в корректировке частота визитов и рекомендации по контролю веса, диетотерапии и физической активности.

Также у получавших комплексную «активную» реабилитацию нормализовался pH среды влагалища, в то время как у получающих «пассивную» реабилитацию он остался на том же, что и до хирургического вмешательства уровне.

Значимое снижение маркеров воспаления (лептин, ФНО- α , ИЛ-6) у получающих комплексную «активную» реабилитацию по сравнению с первоначальными значениями (хотя и, за исключением лептина, не до референсных значений) свидетельствует об уменьшении системного воспаления, а значит и об уменьшении риска как рецидива РЭ, так и вероятности развития других патологий, в чьем патогенезе воспаление играет определяющую роль.

Сывороточные уровни магния у получающих комплексную «активную» реабилитацию достигли нормы уже на 1-м месяце терапии, но оценка клинических проявлений ДМ по MDQ и ТОДМ на этом же сроке указывала на их сохранение. Более простой для заполнения ТОДМ при этом показал близкий с MDQ результат, поэтому в дальнейшем можно переключиться на использование в клинической практике ТОДМ. Также эти данные говорят о необходимости продолжать дотацию магния на сроках свыше 1 месяца наблюдения.

У женщин, получавших «пассивную» реабилитацию, риск ВТЭ был в 2,99 раза выше, чем у пациенток, проходивших комплексную «активную» реабилитацию после операции по поводу РЭ.

Субъективные данные о качестве жизни у пациенток с РЭ также свидетельствуют об эффективности активного подхода к реабилитации. В частности, это продемонстрировали результаты оценки КЖ по FACT-En, уровня дистресса по IPOS, уровня тревоги и депрессии по HADS. При этом тенденция к увеличению дистресса, тревоги и депрессии на 3-м месяце наблюдения может означать наличие отсроченного стрессора в период с 1-го по 3-й месяц после

хирургического вмешательства, который только предстоит идентифицировать у пациенток с РЭ для того, чтобы сформировать адекватную копинг-стратегию, а стабилизация показателей дистресса по IPOS спустя год наблюдения указывает на важность продолжения психотерапевтической поддержки для борьбы со стрессовыми факторами на более длительном этапе. Согласно данным опросника FSFI, сексуальная дисфункция снижалась до 3-го месяца после операции, а затем наблюдалось более значительное восстановление у женщин, проходивших комплексную «активную» реабилитацию. Похожий профиль демонстрировали оценки по САН и ММИ.

Как скорость возвращения, так и доля вернувшихся к трудовой деятельности были почти в 2 раза выше среди получавших комплексную «активную» реабилитацию, нежели чем среди получавших «пассивную» реабилитацию в восстановительном периоде после хирургического лечения РЭ.

Результаты апробации комплексной «активной» реабилитации после лечения РЯ также убедительно продемонстрировали эффективность такого подхода. Оценка КЖ на первом визите свидетельствовала о выраженном ее нарушении: Оценка по FАСТ-О была в полтора раза ниже, чем в контроле; женщины с РЯ демонстрировали наличие дистресса на уровне сильного и сверхсильного эмоционального напряжения по шкале IPOS. При этом при оценке по HADS тревога и депрессия оставались на субклиническом уровне, в отличие от пациенток с РЭ. Самочувствие, активность и настроение у большинства пациенток с РЯ до хирургического вмешательства также расценивались как неблагоприятные. Кроме этого, было идентифицировано наличие сексуальной дисфункции.

У пациенток с РЯ ИМТ демонстрировал разнонаправленную динамику [171]: снижение у получающих комплексную «активную» реабилитацию, и повышение к концу исследования по сравнению с первоначальными значениями у получающих «пассивную» реабилитацию с увеличением доли пациенток с морбидным ожирением. Сообразно этому, НОМА-IR и ИА в группах сравнения также имели разнонаправленную динамику.

Хотя динамика снижения содержания всех биомаркеров в сыворотке крови воспаления у получающих комплексную «активную» реабилитацию была значительно выше, чем у получающих «пассивную» реабилитацию в восстановительном периоде после хирургического лечения РЯ, только уровень лептина достигал значений контрольной группы, в то время как ФНО- α и ИЛ-6 продолжали его превышать. Среди получающих «пассивную» реабилитацию клинически значимой динамики не отмечалось. Т.о., динамика ИМТ, показателей углеводного и липидного обмена подтверждает эффективность мер по контролю массы тела в рамках комплексной «активной» реабилитации.

У пациенток группы РЯ-1 уровень магния в крови, так же, как и оценки по MDQ и ТОДМ, пришли в норму только на 3-м месяце исследования. Это подтвердило тезис о необходимости продолжать восполнение ДМ и по истечении первого месяца терапии.

Основываясь на оценке уровня гомоцистеина в крови, пациентки с РЯ были отнесены к группе высокого риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний и ВТЭ. Хотя ее средний уровень был в пределах нормы, в группе РЯ-1 доля пациенток с содержанием фолиевой кислоты в пределах референсных значений составляла только 38,3%. Дотация фолиевой кислоты в размере 400 мг/сут вместе с комплексом других реабилитационных вмешательств привело к снижению основанной на уровне гомоцистеина в крови оценки риска ВТЭ в 2,99 раза и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациенток этой группы до среднего уровня. Однако, к концу наблюдения имелось 30,8% пациенток с дефицитом фолиевой кислоты и 7,7% – с повышенным ее уровнем. По-видимому, визитов с периодичностью 1 раз в год недостаточно для более тщательного контроля за гомоцистеином и фолиевой кислотой, принимая во внимание, что как дефицит, так и повышенное содержание в крови последней связаны с идентифицированной нами в предыдущих работах рисками [396-399].

Субъективная оценка подтвердила эффективность апробируемой программы комплексной «активной» реабилитации при РЯ. Опросник FАСТ-О показал, что КЖ у женщин, получавших комплексную «активную» реабилитацию,

увеличивалось в процессе исследования. У тех же, кто проходил «пассивную» реабилитацию, КЖ так и не достигло дооперационных значений, оставаясь ниже первоначального уровня на протяжении всего наблюдения. Лучшую динамику снижения уровня дистресса, тревоги и депрессии, а также выраженности климактерических симптомов при оценке по IPOS, HADS и ММИ, соответственно, имели представительницы группы РЯ-1. К трудовой деятельности в группе РЯ-1 вернулись на треть больше пациенток, чем в группе РЯ-2.

Профиль пациенток с РВ и РШМ несколько отличается от профиля женщин с РЭ и РЯ, поскольку в патогенез этих типов онкогинекологического рака ожирение играет меньший вклад, но повышается роль ВПЧ-инфекции. Если средний возраст пациенток с РЭ и РВ был младше, чем возраст участниц контрольной группы, то пациентки с РВ были, напротив, более старшего возраста. Хотя оценка по шкале FАСТ-V до хирургического вмешательства не выявила у пациенток с РВ столь выраженного снижения КЖ, как для других исследуемых нозологий, уровень дистресса при оценке по шкале IPOS находился на уровне сильного и сверхсильного эмоционального напряжения. Это сопоставимо и с оценкой по шкале САН, согласно которой самочувствие и активность у пациенток с РВ оставались до хирургического вмешательства на благоприятном уровне, в то время как свое настроение пациентки расценивали как неблагоприятное. Оценка по HADS также демонстрирована наличие клинически выраженной тревоги и субклинически выраженной депрессии на данном сроке наблюдения. Также имела место сексуальная дисфункция.

Т.о., при относительном соматическом благополучии после получения информации о своем диагнозе пациентки демонстрировали выраженные расстройства психоэмоциональной сферы, поэтому при составлении индивидуальных программ комплексной «активной» реабилитации по принципу синдромального подхода делался акцент именно на психотерапевтическую коррекцию.

В отличие от пациенток с РЭ и РЯ, существенная доля которых имела ожирение 1-й и 2-й степени, среди пациенток с РВ большинство имели

предожирение. С течением времени среди получавших комплексную «активную» реабилитацию пациенток с РВ кратно увеличивалась доля с нормальным ИМТ и снижалась до нуля доля с предожирением, в то время как пациентки с «пассивной» реабилитацией демонстрировали обратную динамику. Анализ углеводного и липидного обмена наглядно продемонстрировал преимущества комплексной «активной» реабилитации. Снижение НОМА-IR в группе активной реабилитации происходило в 5,8 раз быстрее, чем в группе пассивной реабилитации. Пациентки группы РВ-1 могли рассчитывать на достижение нормальных значений НОМА-IR, в отличие от группы РВ-2, где такие перспективы отсутствовали. Что касается ИА, то вероятность его нормализации в группе РВ-1 была статистически значимой, тогда как в группе РВ-2 этот показатель оказался статистически незначимым. Динамика восстановления уровня магния в крови была в 4 раза выше у получающих комплексную «активную» реабилитацию, у кого он достигал нормы, чем у получающих «пассивную» реабилитацию, где продолжал иметь место ДМ. Как до, так и после хирургического вмешательства имела место высокая степень ДМ по MDQ; выраженный (до хирургического вмешательства) или средний (на 1-й неделе) ДМ по ТОДМ, причем у получающих его дотацию пациенток с комплексной «активной» реабилитацией ДМ не был нивелирован через 1 месяц, что обосновывает продолжение его контролируемой дотации.

У пациенток с РВ до хирургического вмешательства имел место высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, который среди получающих комплексную «активную» реабилитацию к концу исследования снижался до среднего. У получающих «пассивную» – он к концу исследования оставался на прежнем уровне, при этом в 2,99 раза по сравнению с первоначальным увеличивался риск развития ВТЭ.

Учитывая локализацию, отдельного внимания заслуживает оценка состояния влагалища. Идентифицировав нейтральный рН среды и наличие дисбиоза у большинства пациенток с РВ в начале наблюдения, следуя синдромальному подходу в индивидуальные планы комплексной «активной» реабилитации таких пациенток в группе РВ-1 были введены местные эстриолсодержащие, лубриканты,

эмоленды, а также упражнения для тренировки мышц тазового дна. Такая тактика оказалась эффективной: если в начале исследования доля пациенток с нормальным рН среды составляла всего 5,6%, а с нормоценозом – 30,6%, то к концу исследования у всех получающих комплексную «активную» реабилитацию рН среды влагалища был в пределах нормы, а доля с нормоценозом увеличилась до 55,6%, причем в большей степени за счет снижения доли пациенток с выраженным дисбиозом. У получающих «пассивную» реабилитацию, наоборот, оба рассматриваемых показателя благополучия влагалища демонстрировали умеренную негативную динамику.

Результаты оценки КЖ по различным шкалам и опросникам дополнительно подтвердили эффективность комплексной «активной» реабилитации. Так, в группе РВ-1 отмечался динамичный рост суммарного балла по FACT-V на протяжении первого года наблюдения. В то же время в группе сравнения динамика была замедленной и практически не демонстрировала улучшений, т.е. стагнировала [171]. Похожий паттерн демонстрировала и балльная оценка КЖ по EORTC QLQ-30. Уровень дистресса по IPOS снизился до нормативного в ситуации онкологического лечения у пациенток с комплексной «активной» реабилитацией уже на 1-й неделе после хирургического вмешательства, в то время как у пациенток из группы сравнения – только через 1 месяц после него. Показатели по шкале HADS, изначально находясь на уровне клинически или субклинически выраженных тревоги и депрессии в обеих группах сравнения, в группе РВ-1 нормализовывались, в то время как у пациенток группы РВ-2 – оставались без существенной динамики. Оценка по САН согласовывалась с показателями оценки КЖ, дистресса, тревоги и депрессии. Сексуальная дисфункция достигала своего пика на 1-м месяце послеоперационного периода, что является неизбежным и закономерным вследствие хирургического вмешательства, после чего отмечалась тенденция к восстановлению сексуальной функции, при этом динамика была более выражена у получающих комплексную «активную» реабилитацию в течение 1-го года наблюдения.

Базовая оценка КЖ при оценке по опроснику FACT-Cx у пациенток с РШМ выявила его снижение относительно показателей контрольной группы на 24%, наличие сильного и сверхсильного эмоционального напряжения по шкале IPOS, а также субклинически выраженные тревогу и депрессию согласно результатам оценки по шкале HADS. Согласно опроснику САН, самочувствие и активность пациенток оценивались как неблагоприятные. Тем не менее показатель настроения, несмотря на его снижение относительно контроля, оставался на уровне средних или благоприятных значений. Такая динамика частично расходится с данными HADS, что делает необходимым дальнейшее углубленное исследование этого феномена.

Масса тела и ИМТ в группах сравнения демонстрировали разнонаправленную динамику изменения: у получающих комплексную «активную» реабилитацию после хирургического вмешательства по поводу РШМ оба показателя с течением времени снижались, в то время как среди получающих «пассивную» реабилитацию отмечалась тенденция к их увеличению к концу исследования. Сообразно этому вели себя и сывороточные биомаркеры углеводного профиля и НОМА-IR, по которому группы сравнения начали достоверно различаться уже с 1-го месяца наблюдения, демонстрируя разнонаправленную динамику. Как средний уровень ИА, так и показатели математического моделирования свидетельствуют о выраженной и достоверной положительной динамике его изменения в группе РШМ-1, в то время как в группе РШМ-2 она отсутствует, как и шансы к нормализации. Как и при других типах онкогинекологического рака, содержание всех маркеров воспаления в крови снижалось с более высокой динамикой у получающих комплексную «активную» реабилитацию, чем у получающих «пассивную» реабилитацию, при этом в группе РШМ-1 содержание лептина достигло показателей контрольной группы, а ФНО- α и ИЛ-6 – нет, что может указывать на поддержание системного хронического воспаления, являющегося, в свою очередь, фактором риска для развития или осложнения течения многих хронических неинфекционных заболеваний.

В начале исследования всеми тремя способами был верифицирован ДМ, после начала дотации органических солей магния в комбинации с пиридоксином

его сывороточный уровень в группе РШМ-1 приблизился к норме на 1-м месяце наблюдения, но балльные оценки по MDQ и ТОДМ достигли нормы только спустя три месяца, что демонстрирует ограниченную диагностическую ценность сывороточного уровня магния для определения его дефицита, поскольку требуется время, чтобы наполнить магниевые депо, и пока это не произошло, симптомы ДМ будут продолжать иметь место даже при нормальных показателях уровня магния в сыворотке крови. Поэтому БХ-анализ уровня магния в крови должен применяться в комплексе с другими методами оценки его дефицита, наиболее доступными из которых являются специальные опросники.

У пациенток с РШМ был идентифицирован высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, который продолжал оставаться таковым в обеих группах сравнения. Риск ВТЭ в группе РШМ-1 снизился в 2,99 раза через 1 год реабилитации, в то время как оставался на прежнем уровне в группе РШМ-2. Трудности с контролем уровня гомоцистеина и связанным с ним риском сердечно-сосудистых заболеваний, а также рост в группе РШМ-1 доли пациенток с повышенным содержанием фолиевой кислоты в сыворотке крови до 13,3% к концу исследования диктует необходимость более тщательного управления данными показателями у пациенток с РШМ.

Эффективность апробированной программы реабилитации была подтверждена и субъективно на основании заполнения пациентками шкал и опросников [171]. В частности, уровень КЖ при оценке по ФАСТ-Сх в группе РШМ-1 повышался в более короткие сроки и до более высоких значений, чем у получающих «пассивную» реабилитацию. Скорость снижения уровня дистресса по шкале IPOS также была выше у пациенток из группы РШМ-1, чем у представительниц группы РШМ-2. Однако, он (хотя и оставался в пределах нормы) стабилизировался на 2-м и 3-м годах наблюдения, не достигая значений контрольной группы, что не дает возможности рассматривать полное прекращение психотерапевтической помощи таким пациенткам. Учитывая схожий тренд у других групп, включая контрольную, можно предположить, что здесь имело место индуцирование внешними факторами. Набор в группы сравнения частично

пришелся на пандемию COVID-19 и последующие изменения геополитической обстановки, что могло оказать влияние на психоэмоциональное и финансовое благополучие. Это демонстрирует субъективность оценки при помощи опросников и подчеркивает важность комплексной оценки КЖ с учетом и объективных показателей эффективности реабилитации.

Согласно оценке по FSFI динамика в группе РШМ-1 начиная с 3-х месяцев опережала таковую в группе РШМ-2. При этом она существенно замедлялась на 2-м и 3-м годах наблюдения. В будущих исследованиях необходимо прояснить, связано ли это с достижением предела резерва адаптации, или же со снижением объема мер и средств реабилитации.

Динамика восстановления согласно оценке по ММИ была выше в группе РШМ-1. К концу исследования показатели ММИ в группе РШМ-1 становились сопоставимыми с таковыми в контрольной группе, в то время как в группе РШМ-2 оставались выше.

Доля вернувшихся к труду пациенток из группы РШМ-1 на разных сроках наблюдения была в 1,5–2 раза больше, чем в группе РШМ-2, причем к концу наблюдения в труду вернулись все пациентки с комплексной «активной» реабилитацией, в то время как треть получающих «пассивную» реабилитацию не вышла на работу.

Поскольку исследовались пациентки с ранними стадиями ЗНО репродуктивной системы, во всех группах ОВ составила 100%, а трехлетняя БРВ превышала 90% во всех группах, за исключением РЭ-2, в которой она составила 82,4%. Эти показатели соответствуют результатам опубликованных исследований, хотя данные по трехлетней БРВ и/или выживаемости без прогрессирования (ВБП) при рассматриваемых ЗНО репродуктивной системы ранних стадий ограничены. Так, указанные 5-х летние показатели при РЭ варьируют в пределах 59,6 – 90,4% [448,449], при РЯ – в пределах 78,8-100% [456,457], при РВ – составляют 95-97% [458], при РШМ – 84,6-94% [459,460]. Трехлетние показатели БРВ и ВБП закономерно являются более высокими, чем пятилетние.

Тип программы реабилитации не оказывал существенного влияния на данный показатель. Однако, это не означает, что комплексная «активная» реабилитация не имеет смысла. БРВ зависит в первую очередь от биологических характеристик опухоли, стадии заболевания, радикальности хирургического лечения и эффективности адъювантной терапии (химиотерапия, лучевая терапия). Реабилитация, как правило, не влияет на эти факторы, поэтому она может не улучшать БРВ. Даже если реабилитация не увеличивает БРВ, она дает пациентке значительные преимущества в части улучшения качества жизни: более быстрого восстановления после хирургического вмешательства, уменьшения болевого синдрома, улучшения физической активности и ресоциализации; психологической поддержки; профилактики осложнений (например, лимфедемы и т.п.); нивелирования сексуальной дисфункции.

9.7 Ограничения исследования

Поскольку исследование проводилось в условиях реальной клинической практики (Real world data, RWD), т.е. собиралась информация о реально применяющихся подходах и методах. К его ограничениям относится то, что на момент разработки дизайна и старта набора пациентов в реальной клинической практике МКФ не применялась, реабилитационный потенциал проспективно не рассчитывался – набор пациентов проводился с 2014 по 2024 гг., в то время как Приказ № 788н вступил в силу с 1 января 2021 года, т.е. дизайн исследования был утвержден и значительная часть набора была проведена до вступления Приказа в силу.

Реабилитационный диагноз по МКФ включает характеристику состояния функционирования и ограничения жизнедеятельности (функции, структуры организма, активность и участие пациента), влияния факторов среды и личностных факторов, и может меняться в процессе проведения мероприятий по медицинской реабилитации, что затрудняет формирование групп, поэтому распределения

пациентов на группы на основании реабилитационного диагноза по МКФ не проводилось.

Оценка реабилитационного потенциала согласно данному Приказу подразумевает определение уровня максимально возможного восстановления пациента (возвращение к прежней профессиональной или иной трудовой деятельности, сохранение возможности осуществления повседневной деятельности, возвращение способности к самообслуживанию) в намеченный отрезок времени. Реабилитационный потенциал всех пациенток был определен ретроспективно на основании имеющихся данных по определению возможности возвращения к прежней профессиональной или иной трудовой деятельности (уровень возврата к трудовой деятельности; коэффициент трудовой реабилитации). Все пациентки изначально могли осуществлять повседневную деятельность и обслуживать себя, имели 2-3 балла по ШРМ.

Также были составлены базовые наборы доменов МКФ по каждой исследованной нозологии. Они в значительной степени совпадали, что со своей стороны демонстрирует обоснованность применения разработанного унифицированного подхода к ведению пациенток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексный анализ КЖ и здоровья в условиях проспективного контролируемого исследования женщин с различными нозологическими единицами онкогинекологических заболеваний (РЭ, РЯ, РВ, РШМ) доказал эффективность разработанной концепции комплексной «активной» реабилитации. Положительные результаты были отмечены не только в течение первого года восстановления после операции, но и сохранились на протяжении более длительного периода, подтвержденного данными наблюдений на 2-м и 3-м годах после хирургического вмешательства по поводу ранних стадий ЗНО женской репродуктивной системы.

Хотя общие цели реабилитации при гинекологических раковых заболеваниях могут быть схожими (т. е. оптимизация функциональных результатов и качества жизни), конкретный подход к реабилитации варьируется в зависимости от типа рака, хирургического вмешательства, индивидуального набора функциональных и психологических расстройств. Адаптация реабилитационных мероприятий к уникальным потребностям каждого пациента на основе синдромального подхода имеет важное значение для достижения оптимальных результатов и содействия долгосрочному благополучию.

ВЫВОДЫ

1. Ключевыми снижающими качество жизни женщин с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы факторами являются проявления постовариоэктомического синдрома (менопаузальные симптомы, вульвовагинальная атрофия и сексуальные расстройства), метаболические нарушения, дистресс, тревога и депрессия, а также снижение уровня самочувствия, физической активности и эмоционального состояния.

2. У женщин в восстановительном периоде после лечения онкогинекологических заболеваний статистически значительно улучшилась удовлетворенность своим физическим состоянием, психологическим состоянием и окружением, удовлетворенность социальными взаимоотношениями при этом не продемонстрировала выраженной динамики. У 76,9% пациенток концентрация магния была ниже нормы. При оценке клинических проявлений дефицита магния с использованием опросника для выявления дефицита магния распространенность составила 94,2% (у 37,1% средний, у 57,1% – высокий дефицит магния). У большинства пациенток через месяц дотации органических солей магния с пиридоксином восстановления до нормативных значений не происходило, что обосновывает необходимость более продолжительной дотации.

3. Разработана многокомпонентная система динамической комплексной оценки качества жизни и здоровья, включающая анализ объективных показателей уровня здоровья и субъективных опросников различных составляющих качества жизни, а также уровня возврата к трудовой деятельности и коэффициента трудовой реабилитации, что дает возможность выполнить всестороннюю оценку.

4. На временном интервале от постановки диагноза до начала хирургического лечения вне зависимости от типа онкогинекологического рака установлено значительное снижение составляющих качества жизни по следующим опросникам и шкалам: Шкала функциональной оценки качества жизни онкологических больных с расширениями для рака эндометрия, рака яичников, рака вульвы и рака шейки матки; шкала дистресса Международного общества

психосоциальной онкологии; Госпитальная шкала тревоги и депрессии; Индекс женской сексуальной функции; опросник «Самочувствие, Активность, Настроение». Этому сопутствовали метаболические расстройства, нарушение липидного и углеводного профиля, повышенный уровень маркеров воспаления в крови. Полученные данные обосновали необходимость пререабилитации.

5. Разработана единая концепция комплексной «активной» реабилитации, включающая пререабилитацию и динамическую реабилитацию в восстановительном периоде после хирургического вмешательства, которая позволяет быстро минимизировать негативные проявления постовариоэктомического синдрома, психоэмоциональных расстройств и сексуальной дисфункции. В программу комплексной «активной» реабилитации входят следующие компоненты: информационная поддержка, модификация образа жизни, психотерапия, физическая активность и ЛФК, включая занятия для укрепления мышц тазового дна, а также медикаментозное лечение и нутрициальная поддержка, восстановление микробиоценоза влагалища, коррекция сексуальных расстройств, фитотерапия, физиотерапия, терренкур и использование природных факторов (климато- и ландшафтотерапия).

6. В сравнительном исследовании эффективности различных программ реабилитации у пациенток со злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы различной локализации у получавших комплексную «активную» реабилитацию качество жизни повышалось быстрее и до более высоких показателей, чем в группе получавших «пассивную» реабилитацию: при оценке по Шкале функциональной оценки качества жизни онкологических больных с расширением для рака эндометрия в группе РЭ-1 достигло сопоставимых с контрольной группой значений к 12-му месяцу исследования, составив $141,3 \pm 6,4$, а к 36-му – $144,7 \pm 5,2$ баллов, в то время как в группе РЭ-2 оно оставалось ниже, не превысив $117,9 \pm 5,0$ баллов, при этом на всех сроках наблюдения значения сохраняли статистическую значимость различий с оценкой до хирургического вмешательства; в группе РЯ-1 качество жизни по Шкале функциональной оценки качества жизни онкологических больных с расширением

для рака яичников значимо по сравнению с первоначальным уровнем увеличивалось от визита к визиту, достигнув к концу исследования $115,6 \pm 6,9$ баллов, в то время как в РЯ-2 он не выходил за пределы диапазона $71,5 \pm 5,4$ – $73,4 \pm 7,6$ баллов, т.е. оставался статистически значимо ниже, нежели до хирургического вмешательства; в группе РВ-1 балльная оценка по Шкале функциональной оценки качества жизни онкологических больных с расширением для рака вульвы достигала к 12 месяцам $154,2 \pm 9,5$ баллов, после чего несколько корректировалась, составив на 24-м месяце $151,3 \pm 8,7$, а на 36-м – $150,0 \pm 8,9$ баллов, в то время как в группе РВ-2 она не увеличивалась выше 125 баллов; в группе РШМ-1 качество жизни по Шкале функциональной оценки качества жизни онкологических больных с расширением для рака шейки матки повышалось от визита к визиту в течение 1-го года наблюдения, достигнув $140,5 \pm 13,2$; $139,5 \pm 11,0$ и $138,3 \pm 11,0$ баллов через 12, 24 и 36 месяцев после хирургического вмешательства, соответственно, в то время в группе РШМ-2 данный показатель не выходил за пределы диапазона $117,7 \pm 17,4$ – $120,7 \pm 20,1$ баллов. У пациенток групп «активной» реабилитации также значимо снизился индекс массы тела, отношение объема талии к объему бедер, нормализовался рН среды влагалища, углеводный, липидный профиль, снизилась концентрация маркеров воспаления в сыворотке крови, нивелировался дефицит магния, снизился уровень гомоцистеина.

7. Использование программы комплексной «активной» реабилитации позволяет ускорить возвращение к труду и увеличить долю возвратившихся к профессиональной деятельности пациенток после хирургического лечения злокачественных новообразований репродуктивной системы: в группе РЭ-1 количество вернувшихся к трудовой деятельности на 3-м месяце наблюдения составило 41,4%, в группе РЭ-2 – 21,9%; К 3-му году к труду вернулись 90,9% и 55,6% пациенток, соответственно, из них к прежней трудовой деятельности 81,8% и 44,4%, соответственно; в группе РЯ-2 к 3-му году к трудовой деятельности вернулись 92,3%, РЯ-2 – 58,3%, из них к прежней деятельности вернулись 84,6% и 58,3%, соответственно; в группе РВ-1 количество вернувшихся к трудовой деятельности на 3-м месяце наблюдения составило 41,7%, в РВ-2 – 22,2%, а к 3-му

году к труду вернулись 85,7% и 57,5% пациенток, соответственно, из них к прежней трудовой деятельности – 85,7% и 42,9%, соответственно; в группе РШМ-1 на 3-м месяце к труду вернулись 43,1%, в РШМ-2 – 21,2% пациенток, к концу исследования – все пациентки из РШМ-1 и 66,7% – из РШМ-2, из них к прежней трудовой деятельности – 85,7%, и 53,3%, соответственно.

8. Сформированы базовые наборы доменов Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья по каждой из изученных нозологий. На этапе пререабилитации в наборы входят функции сознания, ориентированности, интеллектуальные, волевые и побудительные функции, функции сна и эмоций, боли, половые и репродуктивные функции. В базовые наборы 1-го этапа реабилитации вошли домены, отражающие негативную динамику ряда функций организма, включая функции дыхания и дыхательных мышц, толерантности к физической нагрузке. В базовый набор доменов 2-го и 3-го этапов реабилитации вошли общие метаболические функции и функции водного, минерального и электролитного баланса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для женщин с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы, учитывая высокий риск постовариоэктомического синдрома, психоэмоциональных расстройств (дистресса, тревоги, депрессии) и сексуальной дисфункции, необходимо проводить комплексную диагностику. Она включает:

- а. Лабораторные тесты : оценку липидного и углеводного профиля, маркеров воспаления, уровня магния, фолиевой кислоты и гомоцистеина.
- б. Опросники для оценки качества жизни (КЖ) : FACT с модулями для конкретных типов рака (FACT-En, FACT-O, FACT-V, FACT-Cx), HADS (тревога и депрессия), IPOS (дистресс), FSFI (сексуальная функция), ММИ Куппермана-Уваровой (менопаузальные симптомы) и САН (самочувствие, активность, настроение)..

Такая всесторонняя диагностика позволяет разработать индивидуализированные программы реабилитации.

2. Лечебно-реабилитационные мероприятия должны начинаться сразу после постановки диагноза злокачественного новообразования репродуктивной системы. Это обеспечивает значительное улучшение качества жизни пациенток в процессе восстановления после радикальной хирургии.

3. Создание персонализированной программы комплексной «активной» реабилитации требует участия команды специалистов: акушера-гинеколога, онколога, психолога, специалиста по физической и реабилитационной медицине, диетолога, врача ЛФК и физиотерапевта. Такой подход обеспечивает всестороннюю поддержку, учитывающую как физические, так и психоэмоциональные аспекты восстановления.

4. Реабилитационные мероприятия не должны ограничиваться первым годом восстановления. Учитывая долгосрочные последствия операций, следует рассматривать возможность продления программы за пределами этого периода.

Это позволит закрепить результаты, минимизировать риски осложнений и сохранить качество жизни пациенток.

5. При выявленном дефиците магния его восполнение должно проводиться длительно с использованием органических солей магния в комбинации с пиридоксином. Важно регулярно контролировать уровень магния в крови и клинические проявления дефицита, применяя Тест оценки дефицита магния (ТОДМ). Это обеспечивает своевременную корректировку терапии и предотвращает осложнения.

6. Для контроля метаболического профиля, уровней гомоцистеина и фолиевой кислоты, а также управления связанными с ними рисками, рекомендуется посещать врача акушера-гинеколога и реабилитолога чаще одного раза в год. Эти консультации помогают оценить качество жизни и скорректировать программу реабилитации, уделяя внимание массе тела, диетотерапии, физической активности и приему витаминов, микроэлементов и нутриентов.

7. Необходимо регулярно контролировать уровень фолиевой кислоты в крови, так как как дефицит, так и избыток связаны с рисками для репродуктивного здоровья. Пациенткам с выявленным дефицитом без высоких рисков рекомендуется дотация фолиевой кислоты в дозировке не более 400 мг/сут.

8. Для поддержки принятия обоснованных клинических решений необходимо использовать базовые наборы доменов Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. Это обеспечивает персонализацию реабилитационных мер, способствует эффективному планированию медицинской помощи и социальной поддержки, что в конечном итоге улучшает качество жизни пациенток.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

аГНРГ – агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона

АГЭ – атипическая гиперплазия эндометрия

АД – артериальное давление

БОС – терапия – терапия с использованием биологической обратной связи

БРВ – безрецидивная выживаемость

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДМ – дефицит магния

ЗНО – злокачественные новообразования

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

ИРК – индивидуальная регистрационная карта

КЖ – качество жизни

КТ – компьютерная томография

ЛФК – лечебная физическая культура

МГТ – менопаузальная гормональная терапия

МЗО – метаболически здоровое ожирение

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

ММИ – модифицированный менопаузальный индекс

МРТ – магнитно-резонансная томография

МС – метаболический синдром

ОБ – объем бедер

ОВ – общая выживаемость

ОТ – объем талии

ПОЭС – постовариоэктомический синдром

РВ – рак вульвы

РМЖ – рак молочной железы

РШМ – рак шейки матки

РЭ – рак эндометрия

РЯ – рак яичников

САН – опросник «Самочувствие – Активность – Настроение»

СПЯ – синдром поликистозных яичников

ТОДМ – Тест оценки дефицита магния

УЗИ – ультразвуковое исследование

EORTC QLQ-C30 – The European Organization for research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire (Опросник качества жизни Европейской организации исследования и лечения рака)

FACT-Cx – Functional Assessment of Cancer Therapy-Cervix (Шкала функциональной оценки лечения рака шейки матки)

FACT-En – Functional Assessment of Cancer Therapy-Endometrial (Шкала функциональной оценки лечения рака эндометрия)

FACT-G – Functional Assessment of Cancer Therapy-General (Шкала функциональной оценки качества жизни онкологических больных)

FACT-O – Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian (Шкала функциональной оценки лечения рака яичников)

FACT-V – Functional Assessment of Cancer Therapy-Vulvar (Шкала функциональной оценки лечения рака вульвы)

FIGO – The International Federation of Gynecology and Obstetrics (Международная федерация акушеров-гинекологов)

FSFI – The Female Sexual Function Index (Индекс женской сексуальной функции)

HADS – Hospital anxiety and depression scale (Госпитальная шкала тревоги и депрессии)

IPOS – International Psycho-Social Oncology Society (шкала самооценки дистресса Международного общества психосоциальной онкологии)

MAGYN (аббревиатура от magnesium и gynecology) – название наблюдательной программы оценки профиля пациенток с гормонально зависимыми состояниями и дефицитом магния

MDQ – Magnesium Deficiency Questionnaire (опросник для выявления дефицита магния)

RWD – Real World Data (данные реальной клинической практики)

TNM (аббревиатура от tumor, nodus и metastasis) — международная классификация стадий злокачественных новообразований.

WHOQoL-BREF – – World Health Organization Quality of Life questionnaire – Brief Version (Краткий опросник Всемирной организации здравоохранения для оценки КЖ)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Soerjomataram, I. Planning for tomorrow: global cancer incidence and the role of prevention 2020-2070 / I. Soerjomataram, F. Bray // *Nat Rev Clin Oncol.* – 2021. – Vol. 18, № 10. – P. 663-672.
2. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel [et al.] // *CA Cancer J Clin.* – 2021. – Vol. 71, № 3. – P. 209-249.
3. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М. : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. – 236 с.
4. Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения рака вульвы и влагалища / А. Г. Солопова, В. С. Москвичёва, Т. А. Блбулян [и др.] // *Акушерство, гинекология и репродукция.* – 2018. – Т. 12, № 4. – С. 62-70.
5. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком влагалища / А. А. Грицай, Е. В. Коржевская, О. А. Кравец [и др.]. – Москва, 2014. – 11 с.
6. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки / С. В. Хохлова, Л. А. Коломиец, О. А. Кравец [и др.] // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO* – 2021. – Т. 11, № 3s2. – С. 197-217.
7. Ермакова, Е. И. Генитоуринарный менопаузальный синдром: диагностика и принципы лечения / Е. И. Ермакова // *Медицинский совет.* – 2019. – № 13. – С. 106-111.
8. Юренева, С. В. Диагностика и терапия генитоуринарного менопаузального синдрома у пациенток в пери- и постменопаузе (краткие клинические рекомендации) / С. В. Юренева, Е. И. Ермакова, А. В. Глазунова // *Акушерство и гинекология.* – 2016. – № 5. – С. 138-144.
9. Molecular mechanism of action of a steroid hormone receptor / B. W. O'Malley, S. Y. Tsai, M. Bagchi [et al.] // *Recent Prog Horm Res.* – 1991. – Vol. 47. – P. 1-26.

10. Human oestrogen receptors: differential expression of ER alpha and beta and the identification of ER beta variants / G. A. Scobie, S. Macpherson, M. R. Millar [et al.] // *Steroids*. – 2002. – Vol. 67, № 12. – P. 985-992.
11. Эстрогены: от синтеза до клинического применения : [коллективная монография] / В. П. Сметник [и др.] ; под ред. В. П. Сметник. – Москва : Практическая медицина, 2012. – 174 с.
12. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) survey – Canadian cohort / S. M. Frank, C. Ziegler, M. Kokot-Kierepa [et al.] // *Menopause Int.* – 2013. – Vol. 19, № 1. – P. 20-27.
13. Mac Bride, M. B. Vulvovaginal atrophy / M. B. Mac Bride, D. J. Rhodes, L. T. Shuster // *Mayo Clin Proc.* – 2010. – Vol. 85, № 1. – P. 87-94.
14. Кулавский, В. А. Хирургическая менопауза у женщин репродуктивного возраста / В. А. Кулавский, Е. В. Кулавский, А. М. Зиганшин // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2016. – № 4. – С. 105-113.
15. Sexual dysfunction in Chinese women at different reproductive stages and the positive effect of hormone replacement therapy in the early postmenopause / R. Ju, X. Ruan, X. Xu [et al.] // *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. – 2021. – Vol. 26, № 3. – P. 246-254.
16. Доброхотова, Ю. Э. Атрофический вагинит у пациенток репродуктивного возраста / Ю. Э. Доброхотова, Е. И. Боровкова, С. А. Залеская // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 42–47.
17. Психоэмоциональный портрет пациенток со склерозирующим лихеном вульвы / А. Г. Солопова, Е. Е. Ачкасов, А. Д. Макацария [и др.] // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. – 2020. – Т. 14, № 2. – С. 203-210.
18. Sexual function and quality of life among patients with endometrial cancer after surgery / H. Gao, M. Xiao, H. Bai, Z. Zhang // *Int J Gynecol Cancer*. – 2017. – Vol. 27, № 3. – P. 608-612.
19. Evaluation of quality of life and emotional distress in endometrial cancer patients: a 2-year prospective, longitudinal study / G. Ferrandina, M. Petrillo, G. Mantegna [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2014. – Vol. 133, № 3. – P. 518–525.

20. Организация программ реабилитации онкологических пациентов на основе междисциплинарного подхода / М. Ф. Баллюзек, А. К. Ионова, М. В. Машкова [и др.] // Исследования и практика в медицине. – 2018. – Т. 5, № 4. – С. 91-97.
21. Иванова, Г. Е. Медицинская реабилитация в России. Перспективы развития / Г. Е. Иванова // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18, № 2.1. – С. 9-13.
22. Оценка влияния реабилитации на качество жизни онкогинекологических больных / Л. Э. Идрисова, А. Г. Солопова, Е. Е. Ачкасов [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т. 18, № 6. – С. 41-45.
23. Ben-Arye, E. Integrative medicine for female patients with gynecologic cancer / E. Ben-Arye, N. Samuels, O. Lavie // J Altern Complement Med. – 2018. – Т. 24, № 9–10. – P. 881-889.
24. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – М. : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. – 239 с.
25. Шахзадова, А. О. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / А. О. Шахзадова, В. В. Старинский, И. В. Лисичникова // Сибирский онкологический журнал. – 2023. – Т. 22, № 5. – С. 5-13.
26. Lu, K. H. Endometrial Cancer / K. H. Lu, R. R. Broaddus // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 383, № 21. – P. 2053-2064.
27. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis / M. T. Doherty, O. B. Sanni, H. G. Coleman [et al.] // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, № 4. – P. e0232231.
28. Endometrial cancer in young women: prognostic factors and treatment outcomes in women aged ≤ 40 years / J. Son, C. Carr, M. Yao [et al.] // Int J Gynecol Cancer. – 2020. – Vol. 30, № 5. – P. 631-639.
29. Aune, D. Hypertension and the risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies / D. Aune, A. Sen, L. J. Vatten // Sci Rep. – 2017. – Vol. 7. – P. 44808.
30. Metabolomic prediction of endometrial cancer / R. O. Bahado-Singh, A. Lugade, J. Field [et al.] // Metabolomics. – 2017. – Vol. 14, № 1. – P. 6.

31. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5·24 million UK adults / K. Bhaskaran, I. Douglas, H. Forbes [et al.] // *Lancet*. – 2014. – Vol. 384, № 9945. – P. 755-765.
32. Prognostic Biomarkers in Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / E. Coll-de la Rubia, E. Martinez-Garcia, G. Dittmar [et al.] // *J Clin Med*. – 2020. – Vol. 9, № 6. – P. 1900.
33. Leptin induces functional activation of cyclooxygenase-2 through JAK2/STAT3, MAPK/ERK, and PI3K/AKT pathways in human endometrial cancer cells / J. Gao, J. Tian, Y. Lv [et al.] // *Cancer Sci*. – 2009. – Vol. 100, № 3. – P. 389-395.
34. Reproductive factors and endometrial cancer risk among women / R. Katagiri, M. Iwasaki, S. Abe [et al.] // *JAMA network open*. – 2023. – Vol. 6, № 9. – P. e2332296-e2332296.
35. Endometrial cancer in pre-menopausal women and younger: Risk factors and outcome / N. Abdol Manap, B. Ng, S. E. Phon [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2022. – Vol. 19, № 15. – P. 9059.
36. Ignatov, A. Endocrine risk factors of endometrial cancer: polycystic ovary syndrome, oral contraceptives, infertility, tamoxifen / A. Ignatov, O. Ortmann // *Cancers*. – 2020. – Vol. 12, № 7. – P. 1766.
37. Guideline No. 390-Classification and Management of Endometrial Hyperplasia / M. H. Auclair, P. J. Yong, S. Salvador [et al.] // *J Obstet Gynaecol Can*. – 2019. – Vol. 41, № 12. – P. 1789-1800.
38. Critical aspects of microsatellite instability testing in endometrial cancer: A comparison study / L. Libera, N. Sahnane, F. Pepe [et al.] // *Human Pathology*. – 2022. – Vol. 128. – P. 134-140.
39. Oleic acid exhibits anti-proliferative and anti-invasive activities via the PTEN/AKT/mTOR pathway in endometrial cancer / B. Deng, W. Kong, H. Suo [et al.] // *Cancers*. – 2023. – Vol. 15, № 22. – P. 5407.
40. Bokhman, J. V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma / J. V. Bokhman // *Gynecol Oncol*. – 1983. – Vol. 15, № 1. – P. 10-17.

41. An update on polycystic ovary syndrome: A review of the current state of knowledge in diagnosis, genetic etiology, and emerging treatment options / H. Islam, J. Masud, Y. N. Islam, F. K. M. Haque // *Womens Health (Lond)*. – 2022. – Vol. 18. – P. 1745.
42. Polycystic ovary syndrome and the risk of endometrial, ovarian and breast cancer: An updated meta-analysis / Z. Li, Y. H. Wang, L. L. Wang [et al.] // *Scott Med J*. – 2022. – Vol. 67, № 3. – P. 109-120.
43. Endometrial carcinoma: molecular subtypes, precursors and the role of pathology in early diagnosis / J. Huvila, J. Pors, E. F. Thompson [et al.] // *The Journal of Pathology*. – 2021. – Vol. 253, № 4. – P. 355-365.
44. Molecular profiling identifies synchronous endometrial and ovarian cancers as metastatic endometrial cancer with favorable clinical outcome / C. Reijnen, H. V. N. Küsters-Vandeveld, M. J. L. Ligtenberg [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 2020. – Vol. 147, № 2. – P. 478-489.
45. Molecular subtypes of clear cell carcinoma of the endometrium: opportunities for prognostic and predictive stratification / S. R. Kim, B. T. Cloutier, S. Leung [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2020. – Vol. 158, № 1. – P. 3-11.
46. Enneli, D. The importance of molecular classification of endometrial carcinomas in clinical practice: how to apply it and difficulties in application / D. Enneli // *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. – 2023. – Vol. 24, № 3. – P. 197.
47. Zheng, W. Molecular classification of endometrial cancer and the 2023 FIGO staging: Exploring the challenges and opportunities for pathologists / W. Zheng // *Cancers*. – 2023. – Vol. 15, № 16. – P. 4101.
48. Новикова, Е. Г. Комментарий к новой классификации рака эндометрия FIGO 2023 г. / Е. Г. Новикова, А. М. Данилов, В. А. Алимов // *Онкогинекология*. – 2023. – № 3. – С. 17-24.
49. Zayyan, M. S. Risk factors for ovarian cancer / M. S. Zayyan // *Tumor progression and metastasis*. – Rijeka, Croatia : IntechOpen, 2020. – P. 1-27.

50. Sekine, M. Differences in ovarian and other cancers risks by population and BRCA mutation location / M. Sekine, K. Nishino, T. Enomoto // *Genes*. – 2021. – Vol. 12, № 7. – P. 1050.
51. Anthropometric factors and the risk of ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis / B. Ellwanger, S. Schöler-Toprak, C. Jochem [et al.] // *Cancer Reports*. – 2022. – Vol. 5, № 11. – P. e1618.
52. Hormone therapy for ovarian cancer: Emphasis on mechanisms and applications / H. Li, Y. Liu, Y. Wang [et al.] // *Oncology reports*. – 2021. – Vol. 46, № 4. – P. 223.
53. Детекция мутаций TP53 в плазме крови больных раком яичника и раком молочной железы / А. Г. Иевлева, Т. В. Городнова, С. Н. Алексахина [и др.] // *Вопросы онкологии*. – 2021. – Т. 67, № 2. – С. 260-267.
54. Молекулярно-генетические подтипы рака яичников: перспективы дальнейших исследований / А. Б. Виллерт, Л. А. Коломиец, Н. В. Юнусова, Е. А. Фесик // *Вопросы онкологии*. – 2019. – Т. 65, № 1. – С. 56-62.
55. New insights for gynecological cancer therapies: from molecular mechanisms and clinical evidence to future directions / C. Zhang, Y. Sheng, X. Sun, Y. Wang // *Cancer Metastasis Rev*. – 2023. – Vol. 42, № 3. – P. 891-925.
56. Aptamers as Potential Therapeutic Tools for Ovarian Cancer: Advancements and Challenges / W. Szymanowski, A. Szymanowska, A. Bielawska [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2023. – Vol. 15, № 21. – P. 5300.
57. Biology-driven therapy advances in high-grade serous ovarian cancer / Y. Wang, A. J. Duval, M. Adli [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2024. – Vol. 134, № 1. – P. e174.
58. CA125 and Ovarian Cancer: A Comprehensive Review / P. Charkhchi, C. Cybulski, J. Gronwald [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2020. – Vol. 12, № 12. – P. 3730.
59. Current and Emerging Methods for Ovarian Cancer Screening and Diagnostics: A Comprehensive Review / J. M. Liberto, S. Y. Chen, I. M. Shih [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2022. – Vol. 14, № 12. – P. 2885.

60. Sahu, S. A. A Comprehensive Review of Screening Methods for Ovarian Masses: Towards Earlier Detection / S. A. Sahu, D. Shrivastava // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15, № 11. – P. e48534.
61. Reducing Ovarian Cancer Mortality Through Early Detection: Approaches Using Circulating Biomarkers / C. V. Trinidad, A. L. Tetlow, L. E. Bantis, A. K. Godwin // *Cancer Prev Res (Phila)*. – 2020. – Vol. 13, № 3. – P. 241-252.
62. Application of artificial intelligence in the diagnosis and prognostic prediction of ovarian cancer / J. Zhou, W. Cao, L. Wang [et al.] // *Comput Biol Med*. – 2022. – Vol. 146. – P. 105608.
63. Kurman, R. J. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs / R. J. Kurman. – Lyon : International Agency for Research on Cancer, 2014.
64. Оценка ранних проявлений постовариоэктомического синдрома у женщин с пограничными опухолями яичников / А. Ю. Власина, А. Г. Солопова, А. Е. Иванов, И. М. Жалялова // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. – 2020. – Т. 14, № 3. – С. 269-282.
65. Acs, G. Serous and mucinous borderline (low malignant potential) tumors of the ovary / G. Acs // *Am J Clin Pathol*. – 2005. – Vol. 123. – P. S13-S57.
66. Пограничные опухоли яичников. Клинические рекомендации. – Москва, 2020. – 47 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/346_1. – Текст : электронный.
67. The Impact of Vulvar Cancer on Psychosocial and Sexual Functioning: A Literature Review / F. Malandrone, F. Bevilacqua, M. Merola [et al.] // *Cancers*. – 2021. – Vol. 14, № 1. – P. 63.
68. Рак вульвы. Клинические рекомендации. – Москва, 2020. – 50 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/501_1. – Текст : электронный.
69. New insights into the epidemiology of vulvar cancer: systematic literature review for an update of incidence and risk factors / L. Bucchi, M. Pizzato, S. Rosso [et al.] // *Cancers*. – 2022. – Vol. 14, № 2. – P. 389.

70. Complications and risk factors in vulvar cancer surgery—A population-based study / C. Rahm, C. Adok, P. Dahm-Kähler [et al.] // *European Journal of Surgical Oncology*. – 2022. – Vol. 48, № 6. – P. 1400-1406.
71. Risk of development of vulvar cancer in women with lichen sclerosus or lichen planus: a systematic review / P. Vieira-Baptista, F. R. Pérez-López, M. T. López-Baena [et al.] // *Journal of Lower Genital Tract Disease*. – 2022. – Vol. 26, № 3. – P. 250-257.
72. Vulvar malignant melanoma: a narrative review / G. Falcicchio, L. Vinci, E. Cicinelli [et al.] // *Cancers*. – 2022. – Vol. 14, № 21. – P. 5217.
73. Cancer of the vulva: a review / B. M. Michalski, J. D. Pfeifer, D. Mutch [et al.] // *Dermatologic Surgery*. – 2021. – Vol. 47, № 2. – P. 174-183.
74. Prognostic factors in patients with vulvar cancer: the VULCAN study / I. Zapardiel, S. Iacoponi, P. J. Coronado [et al.] // *International Journal of Gynecologic Cancer*. – 2020. – Vol. 30, № 9. – P. 1285-1291.
75. Olawaiye, A. B. Cancer of the vulva: 2021 update / A. B. Olawaiye, M. A. Cuello, L. J. Rogers // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2021. – Vol. 155. – P. 7-18.
76. Desouki, M. M. Primary adenocarcinomas of the vulva and related structures: An enigmatic and diverse group of tumors / M. M. Desouki, O. Fadare // *Seminars in Diagnostic Pathology*. – WB Saunders, 2021. – Vol. 38, № 1. – P. 71-84.
77. Risk of vulvar, vaginal and anal high-grade intraepithelial neoplasia and cancer according to cervical human papillomavirus (HPV) status: A population-based prospective cohort study / H. K. Bertoli, L. T. Thomsen, T. Iftner [et al.] // *Gynecologic oncology*. – 2020. – Vol. 157, № 2. – P. 456-462.
78. Molecular pathways in vulvar squamous cell carcinoma: implications for target therapeutic strategies / G. Mantovani, S. M. Fragomeni, F. Inzani [et al.] // *Journal of cancer research and clinical oncology*. – 2020. – Vol. 146. – P. 1647-1658.
79. Vulvar squamous cell carcinoma: comprehensive genomic profiling of HPV+ versus HPV–forms reveals distinct sets of potentially actionable molecular targets / E. A. Williams, A. J. Werth, R. Sharaf [et al.] // *JCO Precision Oncology*. – 2020. – Vol. 4. – P. 647-661.

80. Гинекология. Национальное руководство / Г. М. Савельева, Г. Т. Сухих, В. Н. Серов, И. Б. Манухин, В. Е. Радзинский. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1008 с.
81. Knowledge of Vulvar Anatomy and Self-examination in a Sample of Italian Women / M. Preti, A. Selk, C. Stockdale [et al.] // J Low Genit Tract Dis. – 2021. – Vol. 25, № 2. – P. 166-171.
82. Elserly, M. A. Correlation between vulvar symptoms stratification and vulvar cancer detection: prospective cohort observational study / M. A. Elserly // Open Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2020. – Vol. 10, № 7. – P. 866.
83. Surgical Management of Vulvar Cancer / T. H. Dellinger, A. A. Hakim, S. J. Lee [et al.] // J Natl Compr Canc Netw. – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 121-128.
84. Vulvar cancer staging: guidelines of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) / O. Nikolić, F. A. E. Sousa, T. M. Cunha [et al.] // Insights into Imaging. – 2021. – Vol. 12. – P. 1-19.
85. Vulvar cancer: 2021 revised FIGO staging system and the role of imaging / M. Virarkar, S. S. Vulasala, T. Daoud [et al.] // Cancers. – 2022. – Vol. 14, № 9. – P. 2264.
86. Clinical and prognostic 18 F-FDG PET/CT role in recurrent vulvar cancer: a multicentric experience / D. Albano, M. Bonacina, G. Savelli [et al.] // Japanese Journal of Radiology. – 2022. – Vol. 40. – P. 66-74.
87. Gynecologic tumor board: a radiologist's guide to vulvar and vaginal malignancies / L. Chow, B. Q. Tsui, S. Bahram [et al.] // Abdominal Radiology. – 2021. – Vol. 46, № 12. – P. 5669-5686.
88. Potential targets for tumor-specific imaging of vulvar squamous cell carcinoma: A systematic review of candidate biomarkers / B. W. Huisman, J. Burggraaf, A. L. Vahrmeijer [et al.] // Gynecologic Oncology. – 2020. – Vol. 156, № 3. – P. 734-743.
89. Сулейманова, Н. Д. Факторы риска злокачественных новообразований женских половых органов / Н. Д. Сулейманова // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – Т. 21, № 1. – С. 15-21.
90. Quality of life and associated factors after surgical treatment of vulvar cancer by vulvar field resection (VFR) / S. Trott, M. Höckel, N. Dornhöfer [et al.] // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2020. – Vol. 302. – P. 191-201.

91. Impact of vulvar cancer surgery on quality of sex life: a review of literature / J. Zeitoun, M. Calvary, C. Bonneau [et al.] // *Journal of Lower Genital Tract Disease*. – 2022. – Vol. 26, № 1. – P. 38-42.
92. Risk factors and temporal patterns of recurrences in patients with vulvar cancer: implications for follow-up intervals and duration / K. Röhrmoser, A. Ignatov, M. Gerken [et al.] // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 149, № 2. – P. 803-810.
93. Management of early-stage vulvar cancer / P. G. Pedrão, Y. M. Guimarães, L. R. Godoy [et al.] // *Cancers*. – 2022. – Vol. 14, № 17. – P. 4184.
94. Global, regional, and national burden of cervical cancer for 195 countries and territories, 2007–2017: findings from the Global Burden of Disease Study 2017 / M. Zhao, Q. Wu, Y. Hao [et al.] // *BMC Women's Health*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 1-13.
95. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative / D. Singh, J. Vignat, V. Lorenzoni [et al.] // *The Lancet Global Health*. – 2023. – Vol. 11, № 2. – P. e197-e206.
96. Is smoking an independent risk factor for developing cervical intra-epithelial neoplasia and cervical cancer? A systematic review and meta-analysis / G. Nagelhout, R. M. Ebisch, O. Van Der Hel [et al.] // *Expert review of anticancer therapy*. – 2021. – Vol. 21, № 7. – P. 781-794.
97. Ijaz, M. F. Data-driven cervical cancer prediction model with outlier detection and over-sampling methods / M. F. Ijaz, M. Attique, Y. Son // *Sensors*. – 2020. – Vol. 20, № 10. – P. 2809.
98. Real-world effectiveness of human papillomavirus vaccination against cervical cancer / S. K. Kjaer, C. Dehlendorff, F. Belmonte [et al.] // *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. – 2021. – Vol. 113, № 10. – P. 1329-1335.
99. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer / J. Lei, A. Ploner, K. M. Elfström [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383, № 14. – P. 1340-1348.
100. Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India:

- a multicentre, prospective, cohort study / P. Basu, S. G. Malvi, S. Joshi [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2021. – Vol. 22, № 11. – P. 1518-1529.
101. Trends in human papillomavirus vaccination in commercially insured children in the United States / S. T. Chen, K. F. Huybrechts, B. T. Bateman [et al.] // *Pediatrics*. – 2020. – Vol. 146, № 4. – P. e20193557.
102. Cost-effectiveness evaluations of the 9-Valent human papillomavirus (HPV) vaccine: Evidence from a systematic review / R. A. Mahumud, K. Alam, S. A. Keramat [et al.] // *PloS one*. – 2020. – Vol. 15, № 6. – P. e0233499.
103. HPV vaccination intent and willingness to pay for 2-, 4-, and 9-valent HPV vaccines: a study of adult women aged 27–45 years in China / Y. Lin, Z. Lin, F. He [et al.] // *Vaccine*. – 2020. – Vol. 38, № 14. – P. 3021-3030.
104. Ten-year follow-up of 9-valent human papillomavirus vaccine: immunogenicity, effectiveness, and safety / J. Restrepo, T. Herrera, R. Samakoses [et al.] // *Pediatrics*. – 2023. – Vol. 152, № 4. – P. e2022060993.
105. Правительство отложило включение в нацкалендарь вакцины от ВПЧ // Спид.центр. – 2023. – URL: <https://spid.center/ru/posts/8428>. – Текст : электронный.
106. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 15.02.2023 г. № 343-р. «Изменения в план мероприятий по реализации Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года». – URL: <http://government.ru/docs/all/146329/>. – Текст : электронный.
107. Urine miRNA signature as a potential non-invasive diagnostic and prognostic biomarker in cervical cancer / M. Aftab, S. S. Poojary, V. Seshan [et al.] // *Scientific reports*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 10323.
108. Volkova, L. V. Cervical carcinoma: Oncobiology and biomarkers / L. V. Volkova, A. I. Pashov, N. N. Omelchuk // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 22. – P. 12571.
109. Cervical cancer screening programmes and age-specific coverage estimates for 202 countries and territories worldwide: a review and synthetic analysis / L. Bruni, B. Serrano, E. Roura [et al.] // *The Lancet Global Health*. – 2022. – Vol. 10, № 8. – P. e1115-e1127.

110. Cervical cancer screening: a review / R. B. Perkins, N. Wentzensen, R. S. Guido [et al.] // *Jama*. – 2023. – Vol. 330, № 6. – P. 547-558.
111. Fertility preserving treatment with hysteroscopic resection followed by progestin therapy in young women with early endometrial cancer / F. Falcone, G. Laurelli, S. Losito [et al.] // *J Gynecol Oncol*. – 2017. – Vol. 28, № 1. – P. e2.
112. Radical surgical procedures in advanced ovarian cancer and differences between primary and interval debulking surgery / V. Mitsopoulos, A. Innamaa, J. Lippiatt [et al.] // *Anticancer Research*. – 2020. – Vol. 40, № 10. – P. 5869-5875.
113. Ovarian cancer surgery: Game-changing innovations / R. Schwameis, V. Paspalj, M. Kranawetter [et al.] // *memo-Magazine of European Medical Oncology*. – 2020. – Vol. 13. – P. 193-197.
114. Optimal First-Line Medico-Surgical Strategy in Ovarian Cancers: Are We There Yet? / S. Quesada, Q. D. Thomas, P. E. Colombo [et al.] // *Cancers*. – 2023. – Vol. 15, № 14. – P. 3556.
115. Улучшение качества жизни после лечения рака шейки матки: роль реабилитационных программ / Д. В. Блинов, А. Г. Солопова, Е. Е. Ачкасов [и др.] // *Онкогинекология*. – 2023. – № 3. – С. 61-70.
116. Survival after minimally invasive vs open radical hysterectomy for early-stage cervical cancer: a systematic review and meta-analysis / R. Nitecki, P. T. Ramirez, M. Frumovitz [et al.] // *JAMA oncology*. – 2020. – Vol. 6, № 7. – P. 1019-1027.
117. Radical hysterectomy for early stage cervical cancer / G. Bogani, V. Di Donato, G. Scambia [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2022. – Vol. 19, № 18. – P. 11641.
118. Survival outcomes of abdominal radical hysterectomy, laparoscopic radical hysterectomy, robot-assisted radical hysterectomy and vaginal radical hysterectomy approaches for early-stage cervical cancer: a retrospective study / N. Zhang, X. Jin, W. Yang [et al.] // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2023. – Vol. 21, № 1. – P. 197.
119. Comparison of global treatment guidelines for locally advanced cervical cancer to optimize best care practices: A systematic and scoping review / E. Pujade-Lauraine, D. Tan, A. Leary, M. Mirza [et al.] // *Gynecologic oncology*. – 2022. – Vol. 167. – P. 37-41.

120. Neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery in locally advanced cervical cancer: Retrospective single-center study / L. Mereu, M. Pernice, M. Graziano [et al.] // *Cancers*. – 2023. – Vol. 15, № 21. – P. 5207.
121. Рак шейки матки. Клинические рекомендации. – Москва, 2020. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/537_1 . – Текст : электронный.
122. Рак шейки матки в РФ и риски формирования вагинальных свищей / М. Н. Сарыев, Р. К. Валиев, М. И. Нечушкин [и др.] // *Тазовая хирургия и онкология*. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 49-54.
123. Incidence of gynecological fistula and its surgical treatment: A national registry-based study / K. F. Børseth, G. Acharya, T. Kiserud, J. Trovik // *Acta Obstet Gynecol Scand*. – 2019. – Vol. 98, № 9. – P. 1120-1126.
124. Wertheim radical hysterectomy 1921-1986: changes in urologic complications / P. Riss, H. Koelbl, W. Neunteufel, H. Janisch // *Arch Gynecol Obstet*. – 1988. – Vol. 241, № 4. – P. 249-253.
125. Radical surgery after preoperative intracavitary radiotherapy for Stage IB and IIA carcinoma of the uterine cervix / P. R. Timmer, J. G. Aalders, J. Bouma // *Gynecol Oncol*. – 1984. – Vol. 18, № 2. – P. 206-212.
126. Radical hysterectomy with pelvic lymph node dissection for treatment of cervical cancer: a clinical review of 954 cases / Y. N. Lee, K. L. Wang, M. H. Lin [et al.] // *Gynecol Oncol*. – 1989. – Vol. 32, № 2. – P. 135-142.
127. Complications of surgical treatment of cervical carcinoma / F. S. Abrão, R. C. Breitbar, A. T. Oliveira, F. A. Vasconcelos // *Braz J Med Biol Res*. – 1997. – Vol. 30, № 1. – P. 29-33.
128. Gynaecological fistulae after surgery or radiotherapy. Gynekologiske fistler etter kirurgi eller strålebehandling / N. K. Virdee, E. K. Ringdal, H. Thornhill [et al.] // *Tidsskr Nor Laegeforen*. – 2020. – Vol. 140, № 12. – P. 10404.
129. Czajka, M. L. Breast Cancer Surgery / M. L. Czajka, C. Pfeifer. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2022.
130. Rogers, L. J. Management of advanced squamous cell carcinoma of the vulva / L. J. Rogers // *Cancers*. – 2021. – Vol. 14, № 1. – P. 167.

131. European Society of Gynaecological Oncology guidelines for the management of patients with vulvar cancer / M. H. Oonk, F. Planchamp, P. Baldwin [et al.] // *International Journal of Gynecological Cancer*. – 2017. – Vol. 27, № 4. – P. 832-837.
132. Preoperative intensity-modulated radiotherapy and chemotherapy for locally advanced vulvar carcinoma / S. Beriwal, D. Coon, D. E. Heron [et al.] // *Gynecol Oncol*. – 2008. – Vol. 109, № 2. – P. 291-295.
133. Primary radiation, cisplatin, and 5-fluorouracil for advanced squamous carcinoma of the vulva / M. J. Cunningham, R. P. Goyer, S. K. Gibbons [et al.] // *Gynecol Oncol*. – 1997. – Vol. 66, № 2. – P. 258-261.
134. A phase II trial of radiation therapy and weekly cisplatin chemotherapy for the treatment of locally-advanced squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study / D. H. Moore, S. Ali, W. J. Koh [et al.] // *Gynecol Oncol*. – 2012. – Vol. 124, № 3. – P. 529-533.
135. Clancy, A. A. The forgotten woman's cancer: vulvar squamous cell carcinoma (VSCC) and a targeted approach to therapy / A. A. Clancy, J. N. Spaans, J. I. Weberpals // *Ann Oncol*. – 2016. – Vol. 27, № 9. – P. 1696-1705.
136. Adjuvant treatment in cervical, vaginal and vulvar cancer / N. Bhatla, S. Tomar, J. Meena [et al.] // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. – 2022. – Vol. 78. – P. 36-51.
137. Systemic treatment of newly diagnosed advanced epithelial ovarian cancer: From chemotherapy to precision medicine / J. A. Perez-Fidalgo, F. Grau, L. Farinas [et al.] // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. – 2021. – Vol. 158. – P. 103209.
138. Treatment algorithm in patients with ovarian cancer / I. Vergote, H. Denys, J. De Greve [et al.] // *Facts, views & vision in ObGyn*. – 2020. – Vol. 12, № 3. – P. 227.
139. PARP inhibitors in newly diagnosed and recurrent ovarian cancer / A. Giannini, C. Di Dio, V. Di Donato [et al.] // *American Journal of Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 46, № 9. – P. 414-419.
140. A comprehensive systematic review and network meta-analysis: the role of anti-angiogenic agents in advanced epithelial ovarian cancer / A. E. Helali, C. Wong, H. Choi [et al.] // *Scientific Reports*. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 3803.

141. Ovarian cancer treatments strategy: focus on PARP inhibitors and immune check point inhibitors / C. Nero, F. Ciccarone, A. Pietragalla [et al.] // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13, № 6. – P. 1298.
142. Ovarian cancer in the era of immune checkpoint inhibitors: State of the art and future perspectives / B. A. Maiorano, M. Maiorano, D. Lorusso [et al.] // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13, № 17. – P. 4438.
143. Emerging therapeutic strategies of different immunotherapy approaches combined with PD-1/PD-L1 blockade in cervical cancer / Y. Ge, Y. Zhang, K. Zhao [et al.] // *Drug Design, Development and Therapy*. – 2022. – Vol. 234. – P. 3055-3070.
144. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Update / K. H. Allison, M. E. H. Hammond, M. Dowsett [et al.] // *Arch Pathol Lab Med*. – 2020. – Vol. 144, № 5. – P. 545-563.
145. Long-term survival of women with basal-like ductal carcinoma in situ of the breast: a population-based cohort study / W. Zhou, K. Jirström, C. Johansson [et al.] // *BMC Cancer*. – 2010. – Vol. 10. – P. 653.
146. Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology / W. J. Gradishar, M. S. Moran, J. Abraham [et al.] // *J Natl Compr Canc Netw*. – 2022. – Vol. 20, № 6. – P. 691-722.
147. Лечение эстриолом вульвовагинальной атрофии в постменопаузе: обновление научных данных 2014–2018 гг. / А. Д. Макацария, Д. В. Блинов, В. О. Бицадзе, Д. Х. Хизроева // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. – 2019. – Т. 13, № 3. – С. 227-238.
148. Персонифицированная программа комплексной реабилитации после хирургического лечения рака эндометрия: результаты проспективного рандомизированного сравнительного исследования / Л. Н. Санджиева, А. Г. Солопова, Д. В. Блинов [и др.] // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2022. – Т. 16, № 2. – С. 143-157.
149. Сравнительный анализ качества жизни у пациенток с атипической гиперплазией и раком эндометрия при различных реабилитационных

- мероприятиях / Л. Н. Санджиева, А. Г. Солопова, Д. В. Блинов [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2022. – Т. 16, № 4. – С. 410-425.
150. Власина, А.Ю. Качество жизни и комплексная реабилитация пациенток с пограничными опухолями яичников : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Власина Анастасия Юрьевна ; науч. рук. А.Г. Солопова ; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). – Москва, 2021 – 194 с.
151. Ранняя менопауза и преждевременная недостаточность яичников: проблемы и перспективы / Д. В. Блинов, П. Л. Хазан, А. Н. Мнацаканьян [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2020. – Т. 14, № 3. – С. 328-345.
152. Understanding obesity and endometrial cancer risk: opportunities for prevention / R. E. Schmandt, D. Iglesias, N. Co [et al.] // American journal of obstetrics and gynecology. – 2011. – Vol. 205, № 6. – P. 518-525.
153. Obesity and endometrial cancer / E. Shaw, M. Farris, J. McNeil [et al.] // Obesity and cancer. – 2016. – P. 107-136.
154. Thrastardottir, T. O. The Association Between Nutrition, Obesity, Inflammation, and Endometrial Cancer: A Scoping Review / T. O. Thrastardottir, V. J. Copeland, C. Constantinou // Current Nutrition Reports. – 2023. – Vol. 12, № 1. – P. 98-121.
155. Роль метаболического синдрома и современные подходы к лечению и реабилитации пациенток с рецидивирующей атипической гиперплазией эндометрия и раком эндометрия / Л. Н. Санджиева, А. Г. Солопова, Д. В. Блинов [и др.] // Врач. – 2022. – № 8. – С. 5-10.
156. Влияние реабилитации на качество жизни после радикального лечения рака эндометрия и атипической гиперплазии эндометрия / Л. Н. Санджиева, В. Н. Галкин, Д. В. Блинов, А. Г. Солопова // Реабилитология. – 2023. – Т. 1, № 1. – С. 5–17.

157. Investigation on factors associated with ovarian cancer: An umbrella review of systematic review and meta-analyses / K. Tanha, A. Mottaghi, M. Nojomi [et al.] // *Journal of ovarian research*. – 2021. – Vol. 14, № 1. – P. 1-17.
158. Kuper, H. Risk of ovarian cancer in the United States in relation to anthropometric measures: does the association depend on menopausal status? / H. Kuper, D. W. Cramer, L. Titus-Ernstoff // *Cancer Causes Control*. – 2002. – Vol. 13, № 5. – P. 455–463.
159. Birthweight and body size throughout life in relation to sex hormones and prolactin concentrations in premenopausal women / S. S. Tworoger, A. H. Eliassen, S. A. Missmer [et al.] // *Cancer Epidemiol Prevention Biomarkers*. – 2006. – Vol. 15, № 12. – P. 2494-2501.
160. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study / G. K. Reeves, K. Pirie, V. Beral [et al.] // *British medical journal*. – 2007. – Vol. 335, № 7630. – P. 1134.
161. The association between overweight, obesity and ovarian cancer: a meta-analysis / Z. Liu, T-T. Zhang, J-J. Zhao [et al.] // *Japan J Clin Oncol*. – 2015. – Vol. 45, № 12. – P. 1107-1115.
162. Wichmann, I. A. Obesity and gynecological cancers: A toxic relationship / I. A. Wichmann, M. A. Cuello // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2021. – Vol. 155. – P. 123-134.
163. Association between obesity and vulvar cancer recurrence: an analysis of the AGO-CaRE-1 study / R. Klapdor, [et al.] // *International Journal of Gynecologic Cancer*. – 2020. – Vol. 30. – P. 920-926.
164. Staley, S. A. The role of obesity in the development and management of gynecologic cancer / S. A. Staley, K. R. Tucker, L. H. Clark // *Obstet Gynecol Surv*. – 2020. – Vol. 75. – P. 308-316.
165. Obesity and age at diagnosis of endometrial cancer / N. S. Nevadunsky, A. Van Arsdale, H. D. Strickler [et al.] // *Obstet Gynecol*. – 2014. – Vol. 124, № 2 Pt 1. – P. 300-306.

166. The Association between body mass index and presenting symptoms in African American Women with Ovarian Cancer / C. O. Erondy, A. J. Alberg, E. V. Bandera [et al.] // J Womens Health (Larchmt). – 2016. – Vol. 25. – P. 571-578.
167. Effect of obesity on cervical cancer screening and outcomes / C. M. Gnade, E. K. Hill, H. E. Botkin [et al.] // J Low Genit Tract Dis. – 2020. – Vol. 24. – P. 358-362.
168. Онкогинекология: введение в специальность и клинические решения / А. Г. Солопова, В. О. Бицадзе, А. Д. Макацария, Д. В. Блинов. – Москва : МИА, 2022. – 840 с.
169. Влияние реабилитации на качество жизни пациенток с вульвовагинальной атрофией / Д. М. Ампилогова, А. Г. Солопова, Д. В. Блинов [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2024. – Т. 18, № 3. – С. 338-351.
170. Эффективность реабилитации при вульвовагинальной атрофии / Д. М. Ампилогова, А. Г. Солопова, Д. В. Блинов [и др.] // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2024. – Т. 17, № 2. – С. 200-211.
171. Ампилогова, Д.М. Качество жизни и комплексная реабилитация пациенток с вульвовагинальной атрофией: дис. ... канд. мед. наук : 3.1.4 / Ампилогова Диана Михайловна ; науч. рук. А.Г. Солопова ; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). – Москва, 2024. – 143 с.
172. Вульвовагинальная атрофия: проблемы лечения и реабилитации / Д. М. Ампилогова, А. Г. Солопова, Д. В. Блинов [и др.] // Гинекология. – 2022. – Т. 24, № 4. – С. 240-245.
173. Санджиева, Л.Н. Оптимизация реабилитации пациенток с атипической гиперплазией и раком эндометрия репродуктивного возраста после противоопухолевой терапии: дис. ... канд. мед. наук : 3.1.4 / Санджиева Лидия Николаевна ; науч. рук. А.Г. Солопова ; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый московский

государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). – Москва, 2023. – 144 с.

174. Cancer-related distress: revisiting the utility of the national comprehensive cancer network distress thermometer problem list in women with gynecologic cancers / P. I. Jewett, D. Teoh, S. Petzel [et al.] // JCO Oncology Practice. – 2020. – Vol. 16, № 8. – P. e649-e659.

175. Distress and quality of life among patients with advanced genitourinary cancers / C. D. Bergerot, E. Philip, P. Bergerot [et al.] // European urology focus. – 2020. – Vol. 6, № 6. – P. 1150-1154.

176. Insomnia, anxiety, and depression in patients first diagnosed with female cancer / D. Ho, S. Kim, S. Kim [et al.] // Psychiatry investigation. – 2021. – Vol. 18, № 8. – P. 755.

177. Material and psychological financial hardship related to employment disruption among female adolescent and young adult cancer survivors / C. Meernik, A. Kirchhoff, C. Anderson [et al.] // Cancer. – 2021. – Vol. 127, № 1. – P. 137-148.

178. Body image, internalized stigma and enacted stigma predict psychological distress in women with breast cancer: A serial mediation model / M. Amini-Tehrani, H. Zamanian, M. Daryaafzoon [et al.] // Journal of Advanced Nursing. – 2021. – Vol. 77, № 8. – P. 3412-3423.

179. Relationship between social support, physical symptoms, and depression in women with breast cancer and pain / H. M. Fisher, J. Winger, S. Miller [et al.] // Supportive Care in Cancer. – 2021. – Vol. 29. – P. 5513-5521.

180. Bjerkeset, E. Symptom cluster of pain, fatigue, and psychological distress in breast cancer survivors: prevalence and characteristics / E. Bjerkeset, K. Röhl, I. Schou-Bredal // Breast cancer research and treatment. – 2020. – Vol. 180. – P. 63-71.

181. Неврологические расстройства после гистерэктомии: от патогенеза к клинике / А. Г. Солопова, Д. В. Блинов, Е. Бегович [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2022. – Т. 14, № 1. – С. 54-64.

182. Стресс: причины и последствия, лечение и профилактика. Клинические рекомендации / Е. С. Акарачкова, А. И. Байдаулетова, А. А. Беляев [и др.]. – СПб. : Скифия-принт ; М. : Профмедпресс, 2020. – 138 с.
183. Депрессия у женщин в менопаузе: организация междисциплинарного подхода в лечении и перспективы реабилитации / Д. В. Блинов, Е. С. Акарачкова, Д. М. Ампилогова [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2021. – Т. 15, № 6. – С. 738-754.
184. Дефицит магния и стресс: вопросы взаимосвязи, тесты для диагностики и подходы к терапии / Е. А. Тарасов, Д. В. Блинов, У. В. Зимовина, Е. А. Сандакова // Терапевтический Архив. – 2015. – № 9. – С. 114-122.
185. Клинические и биохимические аспекты применения препаратов магния в акушерстве, гинекологии и перинатологии / К. Дадак, А. Д. Макацария, Д. В. Блинов, У. В. Зимовина // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – № 2. – С. 69-78.
186. Дефицит магния у женщин и его контроль: обзор современных представлений / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, А. Г. Солопова [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2024. – Т. 18, № 2. – С. 218-230.
187. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевоего статуса в регионах России / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, К. В. Рудаков [и др.] // Фарматека. – 2013. – № 6. – С. 115-129.
188. Гормональная контрацепция и дефицит магния: результаты субанализа исследования MAGYN / Д. В. Блинов, Т. И. Ушакова, Н. А. Макацария [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 36-48.
189. Блинов, Д. В. Ведение беременных с дефицитом магния: фармакоэпидемиологическое исследование / Д. В. Блинов, У. В. Зимовина, Э. М. Джобава // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2014. – № 2. – С. 23-32.

190. Результаты исследования распространенности дефицита магния у беременных / В. Н. Серов, Д. В. Блинов, У. В. Зимовина, Э. М. Джобава // *Акушерство и Гинекология*. – 2014. – № 6. – С. 33-40.
191. Pregnant women with symptoms of magnesium deficiency in Russian Federation: MAGIC 2 study results / A. D. Makatsariya, V. O. Bitsadze, D. V. Blinov [et al.] // *Magnesium Research*. – 2016. – Vol. 29, № 3. – P. 81.
192. Дефицит магния у пациенток с гормонально-зависимыми заболеваниями: фармакоэпидемиологический профиль и оценка качества жизни / Д. В. Блинов, У. В. Зимовина, Е. А. Сандакова, Т. И. Ушакова // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. – 2015. – № 2. – С. 16-24.
193. Результаты исследования дефицита магния у пациенток с гормонально-зависимыми заболеваниями / В. Н. Серов, И. И. Баранов, Д. В. Блинов [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – № 6. – С. 91-97.
194. Медицинская реабилитация пациенток с климактерическим синдромом и хирургической менопаузой: вклад коррекции дефицита магния / Д. В. Блинов, А. Г. Солопова, Е. Е. Ачкасов [и др.] // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. – 2022. – Т. 15, № 4. – С. 478-490.
195. Роль коррекции дефицита магния в реабилитации женщин с климактерическим синдромом и хирургической менопаузой: результаты исследования MAGYN / Д. В. Блинов, А. Г. Солопова, Е. Е. Ачкасов [и др.] // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. – 2022. – Т. 16, № 6. – С. 676-691.
196. Дефицит магния у женщин после лечения злокачественных новообразований репродуктивной системы. Клиническое значение и пути решения / Д. В. Блинов, А. Г. Солопова, Е. Е. Ачкасов [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2023. – Т. 22, № 5. – С. 27-35.
197. Роль контроля дефицита магния при восстановлении после лечения онкогинекологических заболеваний / Д. В. Блинов, А. Г. Солопова, М. П. Малых-Бахтина [и др.] // *Реабилитология*. – 2024. – Т. 2, № 2. – С. 186-196.
198. Observational study of outpatient women in hormone dependent conditions with magnesium deficiency and receiving Magne B6® Forte in Russia (MAGYN Study) / А.

- D. Makatsariya, E. M. Dzhobava, V. O. Bitsadze [et al.] // *Magnesium Research*. – 2016. – Vol. 29, № 3. – P. 82.
199. Pain at 12 months after surgery for breast cancer / T. J. Meretoja, M. Leidenius, T. Tasmuth [et al.] // *Jama*. – 2014. – Vol. 311, № 1. – P. 90-92.
200. Disease-free ovarian cancer patients report severe pain and fatigue over time: prospective quality of life assessment in a consecutive series / S. Shinde, T. Wanger, P. Novotny [et al.] // *European Journal of Gynaecological Oncology*. – 2015. – Vol. 36, № 2. – P. 155-160.
201. Socio-demographic, treatment-related, and health behavioral predictors of persistent pain 15 months and 7–9 years after surgery: a nationwide prospective study of women treated for primary breast cancer / M. Johannsen, S. Christensen, R. Zachariae [et al.] // *Breast cancer research and treatment*. – 2015. – Vol. 152. – P. 645-658.
202. M. Al-Balas, Y. Odeh, M. Odeh. Supporting Quality of Life Decision Making for Treating Breast Cancer Patients Using an Integrated Quality of Life Framework. – 2024 Global Digital Health Knowledge Exchange & Empowerment Conference (gDigiHealth.KEE), Abu Dhabi, United Arab Emirates. – 2024, pp. 1-8.
203. Improved postoperative pain control for cytoreductive surgery in women with ovarian cancer using patient-controlled epidural analgesia / T. K. Oh, M. Lim, Y. Lee [et al.] // *International Journal of Gynecologic Cancer*. – 2016. – Vol. 26, № 3. – P. 588-593.
204. The psychological predictors of acute and chronic pain in women following breast cancer surgery / M. McCowat, L. Fleming, J. Vibholm [et al.] // *The Clinical journal of pain*. – 2019. – Vol. 35, № 3. – P. 261-271.
205. Chronic persistent post-surgical pain following staging laparotomy for carcinoma of ovary and its relationship to signal transduction genes / A. K. Saxena, G. T. Chilkoti, A. K. Chopra [et al.] // *The Korean Journal of Pain*. – 2016. – Vol. 29, № 4. – P. 239-248.
206. Sleep disturbance, distress, and quality of life in ovarian cancer patients during the first year after diagnosis / L. Clevenger, A. Schrepf, K. DeGeest [et al.] // *Cancer*. – 2013. – Vol. 119, № 17. – P. 3234-3241.

207. Pelvic floor disorders and sexuality in women with ovarian cancer: a systematic review / A. C. Pizzoferrato, M. Klein, R. Fauvet [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2021. – Vol. 161, № 1. – P. 264-274.
208. Boa, R. Psychosexual health in gynecologic cancer / R. Boa, S. Grénman // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2018. – Vol. 143. – P. 147-152.
209. Logue, C. A. Psychosexual morbidity in women with ovarian cancer / C. A. Logue, J. Pugh, G. Jayson // *International Journal of Gynecologic Cancer*. – 2020. – Vol. 30, № 12. – P. 786-813.
210. Long-term quality of life and sexual function of elderly people with endometrial or ovarian cancer / A. Mamguem Kamga, L. Bengrine-Lefevre, V. Quipourt [et al.] // *Health and Quality of Life Outcomes*. – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 1-11.
211. Impact of gynecologic cancer on pelvic floor disorder symptoms and quality of life: an observational study / M. Neron, S. Bastide, R. D. Tayrac [et al.] // *Scientific reports*. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 1-9.
212. Pelvic floor muscle strength is correlated with sexual function / D. V. B. Sartori, P. R. Kawano, H. A. Yamamoto [et al.] // *Investigative and clinical urology*. – 2021. – Vol. 62, № 1. – P. 79-84.
213. Evaluation of the sexual quality of life and sexual function of cervical cancer survivors after cancer treatment: a retrospective trial / X. Wu, L. Wu, J. Han [et al.] // *Arch Gynecol Obstet*. – 2021. – Vol. 304, № 4. – P. 999-1006.
214. Wiegel, M. The female sexual function index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores / M. Wiegel, C. Meston, R. Rosen // *J Sex Marital Ther*. – 2005. – Vol. 31, № 1. – P. 1-20.
215. Гомоцистеин, рак и онкотромбозы / В. О. Бицадзе, Е. В. Слуханчук, А. Г. Солопова [и др.] // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. – 2023. – Т. 17, № 4. – С. 390-401.
216. Welch, G. N. Homocysteine and atherothrombosis / G. N. Welch, J. Loscalzo // *N Engl J Med*. – 1998. – Vol. 338, № 15. – P. 1042-1050.

217. Sharma, G. S. N-homocysteinylation induces different structural and functional consequences on acidic and basic proteins / G. S. Sharma, T. Kumar, L. R. Singh // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9. – P. e116386.
218. Kumar, T. Homocystinuria: therapeutic approach / T. Kumar, G. S. Sharma, L. R. Singh // *Clin Chim Acta*. – 2016. – Vol. 458. – P. 55-62.
219. Vascular dysfunction in monkeys with diet-induced hyperhomocyst(e) inemia / S. R. Lentz, C. G. Sobey, D. J. Piegors [et al.] // *J Clin Invest*. – 1996. – Vol. 98, № 1. – P. 24-29.
220. FitzGerald, G. A. Parsing an enigma: the pharmacodynamics of aspirin resistance / G. A. FitzGerald // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361, № 9357. – P. 542-544.
221. Homocystamides promote free-radical and oxidative damage to proteins / M. Sibrian-Vazquez, J. O. Escobedo, S. Lim [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2010. – Vol. 107, № 2. – P. 551-554.
222. Клиническое значение определения внеклеточных ловушек нейтрофилов у женщин с онкогинекологическими заболеваниями / З. Д. Асланова, Д. Х. Хизроева, А. Г. Солопова [и др.] // *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. – 2023. – Т. 17, № 6. – С. 751-768.
223. Cancers predispose neutrophils to release extracellular DNA traps that contribute to cancer associated thrombosis / M. Demers, D. S. Krause, D. Schatzberg [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2012. – Vol. 109, № 32. – P. 13076-13081.
224. Cools-Lartigue, J. Neutrophil extracellular traps in cancer progression / J. Cools-Lartigue, J. Spicer, S. Najmeh, L. Ferri // *Cell Mol Life Sci*. – 2014. – Vol. 71, № 21. – P. 4179-4194.
225. Neutrophil elastase and neutrophil extracellular traps in the tumor microenvironment / H. Huang, H. Zhang, A. E. Onuma, A. Tsung // *Adv Exp Med Biol*. – 2020. – Vol. 1263. – P. 13-23.
226. Garley, M. NETs in cancer / M. Garley, E. Jabłońska, D. Dąbrowska // *Tumor Biol*. – 2016. – Vol. 37, № 11. – P. 14355-14361.
227. Restoration of anti-Aspergillus defense by neutrophil extracellular traps in human chronic granulomatous disease after gene therapy is calprotectin-dependent / M. Bianchi,

M. J. Niemiec, U. Siler [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2011. – Vol. 127, № 5. – P. 1243-1252.

228. Маркеры внеклеточных ловушек нейтрофилов у женщин со злокачественными новообразованиями репродуктивной системы, получавших хирургическое лечение и адъювантную химиотерапию / Е. В. Слуханчук, В. О. Бицадзе, А. Г. Солопова [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2023. – Т. 17, № 4. – С. 420-432.

229. Роль внеклеточных ловушек нейтрофилов в прогрессии рака и развитии тромбозов / Д. Х. Хизроева, З. Д. Асланова, А. Г. Солопова [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2024. – Т. 18, № 1. – С. 55-67.

230. Методы оценки качества жизни у женщин со злокачественными новообразованиями репродуктивной системы / А. Г. Солопова, Д. В. Блинов, Е. Е. Ачкасов [и др.] // Врач. – 2023. – Т. 34, № 1. – С. 10-19.

231. Современный взгляд на реабилитацию пациенток с раком шейки матки / Д. В. Блинов, А. Г. Солопова, Е. Е. Ачкасов [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2023. – Т. 17, № 3. – С. 343-356.

232. Организация реабилитации пациенток с опухолями яичников: современные подходы и будущие направления / Д. В. Блинов, А. Г. Солопова, Е. Е. Ачкасов [и др.] // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2023. – Т. 16, № 2. – С. 303-316.

233. Стратегия реабилитации пациенток после лечения рака эндометрия: анализ современных подходов и организационных вопросов / Д. В. Блинов, А. Г. Солопова, Е. Е. Ачкасов [и др.] // Врач. – 2023. – Т. 34, № 9. – С. 5-11.

234. Современная концепция реабилитации пациенток с раком вульвы: основные тенденции и пути развития / Д. В. Блинов, А. Г. Солопова, Е. Е. Ачкасов [и др.] // Врач. – 2023. – Т. 34, № 10. – С. 5-12.

235. Блбулян, Т.А. Совершенствование методов реабилитации пациенток с интраэпителиальными неоплазиями и раком вульвы после лечения : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Блбулян Татевик Арменовна ; науч. рук. А.Г. Солопова ; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего

образования Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). – Москва, 2021 – 144 с.

236. Sexual function following hysterectomy for endometrial cancer: A five-year follow up investigation / L. Buckingham, A. Haggerty, A. Graul [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2019. – Vol. 152, № 1. – P. 139-144.

237. Sexual function in adolescent and young adult cancer survivors-a population-based study / M. Olsson, G. Steineck, K. Enskär [et al.] // *J Cancer Surviv.* – 2018. – Vol. 12, № 4. – P. 450-459.

238. Survivors of endometrial cancer: who is at risk for sexual dysfunction? / N. Onujiogu, T. Johnson, Seo [et al.] // *Gynecologic oncology.* – 2011. – Vol. 123, № 2. – P. 356-359.

239. Prevalence of sexual dysfunction in women with cancer: A systematic review and meta-analysis / S. E. Hosseini, M. Ilkhani, C. Rohani [et al.] // *Int J Reprod BioMed.* – 2022. – Vol. 20. – P. 1-12.

240. Assessing Patient-reported Quality of Life Outcomes in Vulva Cancer Patients: A Systematic Literature Review / L. P. Froeding, E. Greimel, A. Lanceley [et al.] // *Int J Gynecol Cancer.* – 2018. – Vol. 28, № 4. – P. 808-817.

241. Quality of Life of Cancer Patients Treated with Chemotherapy / A. Lewandowska, G. Rudzki, T. Lewandowski [et al.] // *Int J Environ Res Public Health.* – 2020. – Vol. 17, № 19. – P. 6938.

242. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences / K. Haraldstad, A. Wahl, R. Andenæs [et al.] // *Qual Life Res.* – 2019. – Vol. 28, № 10. – P. 2641-2650.

243. Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Psychological Distress, Fear of Cancer Recurrence, Fatigue, Spiritual Well-Being, and Quality of Life in Patients With Breast Cancer-A Randomized Controlled Trial / S. Park, Y. Sato, Y. Takita [et al.] // *J Pain Symptom Manage.* – 2020. – Vol. 60, № 2. – P. 381-389.

244. A New World of Biomarkers and Therapeutics for Female Reproductive System and Breast Cancers: Circular RNAs / A. M. Tran, G. M. Chalbatani, L. Berland [et al.] // *Front Cell Dev Biol.* – 2020. – Vol. 8. – P. 50.
245. Menopausal status, ultrasound and biomarker tests in combination for the diagnosis of ovarian cancer in symptomatic women / C. Davenport, N. Rai, P. Sharma [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2022. – Vol. 7, № 7. – P. CD011964.
246. Early Assessment Window for Predicting Breast Cancer Neoadjuvant Therapy using Biomarkers, Ultrasound, and Diffuse Optical Tomography / Q. Zhu, F. O. Ademuyiwa, C. Young [et al.] // *Breast Cancer Res Treat.* – 2021. – Vol. 188, № 3. – P. 615-630.
247. Biomarkers and Strategies for Early Detection of Ovarian Cancer / R. C. Bast Jr, Z. Lu, C. Y. Han [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2020. – Vol. 29, № 12. – P. 2504-2512.
248. Recent Imaging Updates and Advances in Gynecologic Malignancies / T. Daoud, S. Sardana, N. Stanietzky [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2022. – Vol. 14, № 22. – P. 5528.
249. Effect of transcutaneous electrical stimulation treatment on lower urinary tract symptoms after class III radical hysterectomy in cervical cancer patients: study protocol for a multicentre, randomized controlled trial / X. L. Sun, H. B. Wang, Z. Q. Wang [et al.] // *BMC Cancer.* – 2017. – Vol. 17. – P. 416.
250. Лечение генитоуринарного менопаузального синдрома у онкогинекологических пациенток / Ю. Э. Доброхотова, И. Ю. Ильина, М. Г. Венедиктова [и др.] // *PMЖ. Мать и дитя.* – 2017. – № 26. – С. 1921-1925.
251. Fractional Co2 laser for vulvo-vaginal atrophy in gynecologic cancer patients: A valid therapeutic choice? A systematic review / O. D'Oria, A. Giannini, G. Buzzaccarini [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2022. – Vol. 277. – P. 84-89.
252. Complementary, alternative, and other noncomplete decongestive therapy treatment methods in the management of lymphedema: a systematic search and review / J. R. Rodrick, E. Poage, A. Wanchai [et al.] // *PM R.* – 2014. – Vol. 6, № 3. – P. 250-274.

253. Rasul, R. Advancements in Laser and Ultrasound Therapeutic Strategies for Cancer Cells: Recent Review / R. Rasul, J. Abduljabbar, I. Khalil // *Al-Nahrain Journal for Engineering Sciences*. – 2023. – Vol. 26, № 3. – С. 226-234.
254. Магнитно-лазерная терапия сопровождения в лечении онкогинекологических больных / Е. В. Филоненко, А. Н. Урлова, Л. В. Демидова, А. В. Бойко // *Онкология*. – 2015. – № 1. – С. 50-52.
255. Транскраниальная магнитотерапия в комплексной реабилитации онкогинекологических больных / И. А. Курмуков, О. А. Обухова, В. С. Бусева [и др.] // *Онкогинекология*. – 2020. – № 1. – С. 74-80.
256. Hyperbaric oxygen treatment for late radiation-induced tissue toxicity in treated gynaecological cancer patients: a systematic review / N. I. Geldof, R. A. van Hulst, M. L. Ridderikhof [et al.] // *Radiat Oncol*. – 2022. – Vol. 17. – P. 164.
257. Геращенко, М. А. Опыт применения методов кислородотерапии в онкогинекологии (краткое сообщение) / М. А. Геращенко, А. С. Дзасохов // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2012. – Т. 19, № 2. – С. 69-70.
258. Оксигенотерапия как дополнительный компонент цитостатического лечения рецидивов рака шейки матки / Р. Ф. Савкова, Л. Е. Ротобельская, Л. Ф. Юдина [и др.] // *Опухоли женской репродуктивной системы*. – 2014. – № 3-4. – С. 160-164.
259. Fife, C. E. An Update on the Appropriate Role for Hyperbaric Oxygen: Indications and Evidence / C. E. Fife, K. A. Eckert, M. J. Carter // *Plast Reconstr Surg*. – 2016. – Vol. 138, № 3 Suppl. – P. 107S-116S.
260. Bennett, M. H. Emerging indications for hyperbaric oxygen / M. H. Bennett, S. J. Mitchell // *Curr Opin Anaesthesiol*. – 2019. – Vol. 32, № 6. – P. 792-798.
261. Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении эмоционального выгорания врачей, связанного с COVID-19 / А. А. Кукшина, А. В. Котельникова, Е. А. Турова [и др.] // *ДокторРу*. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 47-52.
262. Грушина, Т. И. Реабилитация в онкологии : физиотерапия : рук. для врачей / Т. И. Грушина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 239 с.

263. Реабилитация онкогинекологических больных. Взгляд на проблему / А. Г. Солопова, Ю. Ю. Табакман, Л. Э. Идрисова, А. М. Сдвижков // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2015. – Т. 9, № 4. – С. 46-54.
264. Применение малых доз ксенона для коррекции нарушений психосоматического и адаптационного статуса, а также показателей интоксикации у пациенток с постовариоэктомическим синдромом после хирургического лечения рака шейки матки / Н. Н. Попова, А. И. Шихлярова, А. П. Меньшенина [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2019. – № 5. – С. 81-86.
265. Гриб, А. А. Эффективность акупунктуры, чрескожной электрической стимуляции нервов и скрамблер-терапии как методов лечения онкологической боли. Систематический обзор / А. А. Гриб, У. В. Панина, М. В. Чурюканов // Российский журнал боли. – 2024. – Т. 22, № 3. – С. 81-97.
266. Эпигенетические аспекты реабилитации онкогинекологических больных / А. Г. Солопова, Д. В. Блинов, С. В. Демьянов [и др.] // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2022. – Т. 15, № 2. – С. 294-303.
267. Алгоритм комплексной психотерапевтической поддержки для женщин с психоневрологическими симптомами в период реабилитации после лечения злокачественных новообразований репродуктивной системы / Д. В. Блинов, А. Г. Солопова, Е. Е. Ачкасов [и др.] // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2023. – Т. 15, № 3. – С. 232-245.
268. Jonsdottir, J. I. Effectiveness of a couple-based intervention on sexuality and intimacy among women in active cancer treatment: a quasi-experimental study / J. I. Jonsdottir, R. Vilhjalmsson, E. K. Svavarsdottir // European Journal of Oncology Nursing. – 2021. – Vol. 52. – P. 101975.
269. Farahi, Z. Sexual counseling for female sexual interest/arousal disorders: a randomized controlled trial based on the “good enough sex” model / Z. Farahi, M. HashemZadeh, F. Farnam // The Journal of Sexual Medicine. – 2024. – Vol. 21, № 2. – P. 153-162.

270. Proctor, C. J. Intimacy and sexual functioning after cancer: The intersection with psychological flexibility / C. J. Proctor // PLOS Mental Health. – 2024. – Vol. 1, № 1. – P. e0000001.
271. Arian, I. Management of sexual and reproductive problems in breast cancer survivors / I. Arian // One Health and Risk Management. – 2024. – № 2. – P. 4-12.
272. Santos Silva, I. M. Educational programs and sexual counselling for postmenopausal sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis / I. M. Santos Silva, M. Paula Pinto, D. Gonçalves // The journal of sexual medicine. – 2022. – Vol. 19, № 1. – P. 54-63.
273. Effects of Kegel exercise combined with rational emotive behavior therapy on pelvic floor muscle function and sexual life quality in patients with total hysterectomy: A retrospective study / M. Zhang, M. Zhu, X. Zhang [et al.] // Medicine. – 2023. – Vol. 102, № 52. – P. e36222.
274. Afshari, E. The effect of eight-week Kegel training on quality of life in postmenopausal females with urinary incontinence / E. Afshari, E. Eftekhari // Elderly Health Journal. – 2024. – Vol. 10, № 1. – P. 35-42.
275. Effect of Psychological Counseling program on Quality of Life among Post-Hysterectomy Women / M. K. Rehan, E. Qasem, M. El Malky [et al.] // Menoufia Nursing Journal. – 2023. – Vol. 8, № 1. – P. 81-93.
276. Packel, L. Oncological diseases and disorders / L. Packel // Acute Care Physical Therapy. – 2024. – P. 539-588.
277. Организация здравоохранения в сфере реабилитации пациенток с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы / Д. В. Блинов, А. Г. Солопова, А. Н. Плутницкий [и др.] // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2022. – Т. 15, № 1. – С. 119-130.
278. Weis, J. Rehabilitation for Cancer Patients / J. Weis, J. M. Giesler // Psycho-Oncology. – 2017. – P. 105-122.
279. Клинические рекомендации по реабилитации. ЗНО онкогинекология. АОР. 2020. – URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/zno_onkoginekologiya.pdf . – Текст : электронный.

280. Медицинская реабилитация / под ред. А. В. Епифанова, Е. Е. Ачкасова, В. А. Епифанова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, –2015. – 672 с. : ил. ISBN: ISBN 978-5-9704-3248-8
281. Реабилитация онкогинекологических больных: актуальные проблемы и возможные решения / А. Г. Солопова, А. Ю. Власина, Л. Э. Идрисова [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2019. – № 5 (93). – С. 87–96.
282. Interdisciplinary Diagnosis, Therapy and Follow-up of Patients with Endometrial Cancer. Guideline (S3-Level, AWMF Registry Number 032/034-OL, April 2018) – Part 2 with Recommendations on the Therapy and Follow-up of Endometrial Cancer, Palliative Care, Psycho-oncological/Psychosocial Care/Rehabilitation/Patient Information and Healthcare Facilities / G. Emons, E. Steiner, D. Vordermark [et al.] // Geburtshilfe Frauenheilkd. – 2018. – Vol. 78, № 11. – P. 1089-1109.
283. Ellis, P. E. Adipocytokines and their relationship to endometrial cancer risk: A systematic review and meta-analysis / P. E. Ellis, G. A. Barron, G. Bermano // Gynecologic oncology. – 2020. – Vol. 158, № 2. – P. 507-516.
284. Longitudinal evaluation of cancer-associated biomarkers before and after weight loss in RENEW study participants: implications for cancer risk reduction / F. Linkov, G. L. Maxwell, A. S. Felix [et al.] // Gynecologic oncology. – 2012. – Vol. 125, № 1. – P. 114-119.
285. Endometrial cancer / E. J. Crosbie, S. J. Kitson, J. N. McAlpine [et al.] // Lancet. – 2022. – Vol. 399, № 10333. – P. 1412-1428.
286. Противоопухолевая активность индол-3-карбинола в клетках рака молочной железы: фенотип – генетический паттерн – обращение ДНК-метиляции / А. А. Полозников, Е. Л. Муйжнек, С. В. Никулин [и др.] // Биотехнология. – 2020. – Т. 36, № 2. – С. 43-55.
287. Epigallocatechin 3-gallate: From green tea to cancer therapeutics / A. Manzar, A. Sabeeha, A. Ghulam Md. [et al.] // Food Chemistry. – 2022. – Vol. 379. – P. 132-135.
288. Effects and mechanisms of tea for the prevention and management of cancers: An updated review / X. Y. Xu, C. N. Zhao, S. Y. Cao [et al.] // Critical Reviews in Food Science and Nutrition. – 2020. – Vol. 60, № 10. – P. 1693-1705.

289. Protective Effects of Epigallocatechin Gallate (EGCG) on Endometrial, Breast, and Ovarian Cancers / Y. J. Huang, K. L. Wang, H. Y. Chen [et al.] // *Biomolecules*. – 2020. – Vol. 10, № 11. – P. 1481.
290. Rehabilitation for cancer survivors: how we can reduce the healthcare service inequality in low- and middle-income countries / S. L. Anwar, G. Adistyawan, W. Wulaningsih [et al.] // *Am J Phys Med Rehabil*. – 2018. – Vol. 97, № 10. – P. 764-771.
291. Collaborative digital platform France – Cuba: oncorehabilitation in reproductive and sexual health / T. Almont, L. Bujan, C. Joachim [et al.] // *BMC Med Educ*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 337.
292. Консультариум – бесплатная конференция для планирующих беременность. – URL: <https://consultarium.ru>. – Текст : электронный.
293. Cronin, C. Using digital health technologies to manage the psychosocial symptoms of menopause in the workplace: a narrative literature review / C. Cronin, C. Hungerford, R. L. Wilson // *Issues Ment Health Nurs*. – 2021. – Vol. 42, № 6. – P. 541-548.
294. Cuijpers, P. Internet-based treatment of depression / P. Cuijpers, H. Riper, G. Andersson // *Curr Opin Psychol*. – 2015. – Vol. 4. – P. 131-135.
295. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: summary and recommendations / P. M. Maki, S. G. Kornstein, H. Joffe [et al.] // *J Womens Health*. – 2019. – Vol. 28, № 2. – P. 117-134.
296. Антропова, М. Ц. Сравнительная характеристика урогенитального тракта у женщин при различных вариантах дефицита половых гормонов / М. Ц. Антропова // *Уральский Медицинский журнал-Екатеринбург*. – 2008. – № 2(42). – С. 40-48.
297. Hormone replacement therapy in cancer survivors: Utopia? / R. Angioli, D. Luvero, G. Armento [et al.] // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. – 2018. – Vol. 124. – P. 51-60.
298. Серов, В. Н. Негормональные методы лечения патологического климактерия / В. Н. Серов, У. В. Зимовина, Д. В. Блинов, Е. А. Сандакова // *Акушерство и гинекология*. – 2014. – № 11. – С. 96-101.
299. Hickey, M. Non-hormonal treatments for menopausal symptoms / M. Hickey, R. A. Szabo, M. S. Hunter // *BMJ*. – 2017. – Vol. 359. – P. j5101.

300. Del Carmen, M. G. Management of menopausal symptoms in women with gynecologic cancers / M. G. Del Carmen, L. W. Rice // *Gynecologic oncology*. – 2017. – Vol. 146, № 2. – P. 427-435.
301. Транскраниальная магнитотерапия в комплексной реабилитации онкогинекологических больных / А. Курмуков, О. А. Обухова, В. С. Бусева [и др.] // *Онкогинекология*. – 2020. – Т. 33, № 1. – С. 74-80.
302. Булах, О. А. Комплексная реабилитация пациенток с посткастрационным синдромом / О. А. Булах, Е. В. Филатова // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. – 2017. – Т. 16, № 5. – С. 249-253.
303. Роль плазмафереза и ксенонтерапии в коррекции острых последствий хирургической менопаузы у больных раком шейки матки / О. И. Кит, Е. М. Франциянц, А. П. Меньшенина [и др.] // *Научный журнал КубГАУ*. – 2016. – Т. 117, № 3. – С. 472-486.
304. Hyaluronic acid and vitamins are effective in reducing vaginal atrophy in women receiving radiotherapy / S. Dinicola, V. Pasta, D. Costantino [et al.] // *Minerva Ginecol*. – 2015. – Vol. 67, № 6. – P. 523-531.
305. Hyaluronic acid in postmenopause vaginal atrophy: a systematic review / C. C. M. Dos Santos, M. Uggioni, T. Colonetti [et al.] // *The journal of sexual medicine*. – 2021. – Vol. 18, № 1. – P. 156-166.
306. Sinha, A. Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview / A. Sinha, A. A. Ewies // *Climacteric*. – 2013. – Vol. 16, № 3. – P. 305-312.
307. Edwards, D. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? / D. Edwards, N. Panay // *Climacteric*. – 2016. – Vol. 19, № 2. – P. 151-161.
308. Вульвовагинальная атрофия после радикальных онкогинекологических операций – нарастающая проблема / А. Г. Солопова, Д. М. Ампилогова, С. А. Акавова [и др.] // *Онкогинекология*. – 2024. – № 1. – С. 60-73.
309. Рациональное лечение болевого синдрома в практике терапевта: фокус на эффективность и безопасность / Е. С. Акарачкова, А. Р. Артеменко, А. А. Беляев [и др.] // *Эффективная фармакотерапия*. – 2020. – Т. 16, № 4. – С. 18-28.

310. Psychological factors predict an unfavorable pain trajectory after hysterectomy: a prospective cohort study on chronic postsurgical pain / P. R. Pinto, T. McIntyre, V. Araújo-Soares [et al.] // *Pain*. – 2018. – Vol. 159, № 5. – P. 956-967.
311. Nikolajsen, L. Perioperative interventions for the reduction of chronic postsurgical pain / L. Nikolajsen // *Pain*. – 2017. – Vol. 158, № 5. – P. 769-770.
312. Brandsborg, B. Chronic pain after hysterectomy / B. Brandsborg, L. Nikolajsen // *Curr Opin Anaesthesiol*. – 2018. – Vol. 31, № 3. – P. 268-273.
313. Podlasz, P. Effect of partial hysterectomy on the neurons of the paracervical ganglion (PCG) of the pig / P. Podlasz, K. Wasowicz // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16, № 1. – P. e0245974.
314. Laparoscopic oophorectomy to treat pelvic pain following ovary-sparing hysterectomy: factors associated with surgical complications and pain persistence / L. Richards, M. Healey, C. Cheng, U. Dior // *J Minim Invasive Gynecol*. – 2019. – Vol. 26, № 6. – P. 1044-1049.
315. Chapman, C. R. The transition of acute postoperative pain to chronic pain: an integrative overview of research on mechanisms / C. R. Chapman, C. J. Vierck // *J Pain*. – 2017. – Vol. 18, № 4. – P. 359-380.
316. Association of premenopausal bilateral oophorectomy with restless legs syndrome / N. Huo, C. Y. Smith, L. Gazzuola Rocca [et al.] // *JAMA Netw Open*. – 2021. – Vol. 4, № 2. – P. e2036058.
317. Muth, C. C. Restless legs syndrome / C. C. Muth // *JAMA*. – 2017. – Vol. 317, № 7. – P. 780.
318. New-onset persistent opioid use following breast cancer treatment in older adult women / A. W. Roberts, N. Fergestrom, J. M. Neuner [et al.] // *Cancer*. – 2020. – Vol. 126, № 4. – P. 814-822.
319. Association of current opioid use with serious adverse events among older adult survivors of breast cancer / A. N. Winn, D. Check, A. Farkas [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2020. – Vol. 3, № 9. – P. e2016.

320. Opioid and benzodiazepine use in gynecologic oncology patients / K. Levytska, S. R. Pena, J. Brown [et al.] // International Journal of Gynecological Cancer. – 2023. – Vol. 33, № 5. – P. 786-791.
321. Chronic Postoperative Pain After Hysterectomy for Endometrial Cancer: A Metabolic Profiling Study / S. Lunde, H. T. Nguyen, K. K. Petersen [et al.] // Molecular Pain. – 2020. – Vol. 16. – P. 174.
322. NSAIDs: Old Acquaintance in the Pipeline for Cancer Treatment and Prevention—Structural Modulation, Mechanisms of Action, and Bright Future / S. Ramos-Inza, A. C. Ruberte, C. Sanmartín [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2021. – Vol. 64, № 22. – P. 16380-16421.
323. Common analgesics and ovarian cancer survival: the Ovarian cancer Prognosis And Lifestyle (OPAL) Study / A. Majidi, R. Na, S. J. Jordan [et al.] // Journal of the National Cancer Institute. – 2023. – Vol. 115, № 5. – P. 570-577.
324. Patient reported opioid usage following vulvar surgery in gynecologic oncology / K. Tondo-Steele, C. Stroup, S. Uppal, A. Straubhar // Gynecologic Oncology Reports. – 2024. – Vol. 54. – P. 101446.
325. Thiruchenthoooran, V. Perspectives of the application of non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer therapy: Attempts to overcome their unfavorable side effects / V. Thiruchenthoooran, E. Sánchez-López, A. Gliszczynska // Cancers. – 2023. – Vol. 15, № 2. – P. 475.
326. Трудный выбор НПВП для терапии боли у мультиморбидных пациентов / Е. С. Акарачкова, А. Р. Артеменко, А. А. Беляев [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2020. – № 8. – С. 16-22.
327. Безопасное купирование боли у пациента с сердечно-сосудистой патологией / Е. С. Акарачкова, А. Байдаулетова, А. А. Беляев [и др.] // Нервные болезни. – 2020. – № 4. – С. 34-40.
328. Review on the Management of Peripheral Neuropathic Pain Following Breast Cancer / F. Avila, R. Torres-Guzman, K. Maita [et al.] // Breast Cancer (Dove Medical Press). – 2023. – Vol. 15. – P. 761-772.

329. Efficacy and safety of drug therapy for the prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a protocol for a systematic review and network meta-analysis / M. T. Sato, T. Hasegawa, H. Noma, H. Sugita, E. Ota // *BMJ Open*. – 2023. – Vol. 13, № 9. – P. e070645.
330. Thouaye, M. Neuropathic pain: From actual pharmacological treatments to new therapeutic horizons / M. Thouaye, I. Yalcin // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2023. – Vol. 234. – P. 108546.
331. Postoperative complications of epidural analgesia at hysterectomy for gynecologic malignancies: an analysis of the National Surgical Quality Improvement Program / S. A. Ackroyd, E. Hernandez, M. E. Roberts [et al.] // *International Journal of Gynecological Cancer*. – 2020. – Vol. 30, № 8. – P. 1203-1209.
332. Paravertebral anaesthesia with or without sedation versus general anaesthesia for women undergoing breast cancer surgery / A. Chhabra, A. Roy Chowdhury, H. Prabhakar [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2021. – Vol. 2, № 2. – P. CD012968.
333. Tailoring of neurosurgical ablative procedures in the management of refractory cancer pain / U. Hochberg, A. Berger, M. Atias, R. Tellem, I. Strauss // *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. – 2020. – Vol. 45, № 9. – P. 696-701.
334. Efficacy of Superior Hypogastric Plexus Neurolysis for the Treatment of Cancer-Related Pelvic Pain / S. Hou, D. Novy, F. Felice, D. Koyyalagunta // *Pain Medicine*. – 2020. – Vol. 21, № 6. – P. 1255-1262.
335. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on physical symptoms in advanced cancer patients receiving palliative care / J. Nakano, K. Ishii, T. Fukushima [et al.] // *International Journal of Rehabilitation Research*. – 2020. – Vol. 43, № 1. – P. 62-68.
336. Psychological and Non-Pharmacologic Treatments for Pain in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Ruano, F. García-Torres, M. Gálvez-Lara, J. A. Moriana // *Journal of Pain and Symptom Management*. – 2022. – Vol. 63, № 5. – P. e505-e520.

337. Post-operative pain management with non-pharmacological interventions in patients undergoing breast cancer surgery: A systematic scoping review / R. Hikmat, U. Rahayu, S. Pebrianti [et al.] // The Journal of Palembang Nursing Studies. – 2022. – Vol. 1, № 3. – P. 125-133.
338. 50 years of rational-emotive and cognitive-behavioral therapy: A systematic review and meta-analysis / D. David, C. Cotet, S. Matu [et al.] // Journal of Clinical Psychology. – 2018. – Vol. 74, № 3. – P. 304-318.
339. Parrish, D. E. Cognitive behavioral coping skills therapy for adults / D. E. Parrish // Substance abuse treatment for youth and adults: Clinician's guide to evidence-based practice. – 2009. – Vol. 17. – P. 259.
340. Cognitive behavioral therapy (CBT) and pain education for people with chronic pain: Tests of treatment mechanisms / J. W. Burns, B. P. Van Dyke, A. K. Newman [et al.] // Journal of Consulting and Clinical Psychology. – 2020. – Vol. 88, № 11. – P. 1008-1018.
341. Dogaheh, E. R. Comparison of group and individual cognitive-behavioral therapy in reducing fear of negative evaluation / E. R. Dogaheh, P. Mohammadkhani, B. Dolatshahi // Psychological reports. – 2011. – Vol. 108, № 3. – P. 955-962.
342. Cognitive Behavioral Therapy for Depression and Anxiety in an Interdisciplinary Rehabilitation Program for Chronic Pain: a Randomized Controlled Trial with a 3-Year Follow-up / M. Ólason, R. H. Andrason, I. H. Jónsdóttir [et al.] // International Journal of Behavioral Medicine. – 2018. – Vol. 25, № 1. – P. 55-66.
343. Evaluating process and effectiveness of a low-intensity CBT intervention for women with gynaecological cancer (the EPELIT Trial) / N. J. Hulbert-Williams, L. Hulbert-Williams, R. J. Flynn [et al.] // AMRC Open Research. – 2021. – Vol. 3. – P. 12.
344. The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy: A Review of Meta-analyses / S. G. Hofmann, A. Asnaani, I. J. Vonk [et al.] // Cognitive Therapy and Research. – 2012. – Vol. 36, № 5. – P. 427-440.
345. The processes of cognitive behavioral therapy: A review of meta-analyses / N. Kazantzis, H. K. Luong, A. S. Usatoff [et al.] // Cognitive Therapy and Research. – 2018. – Vol. 42, № 4. – P. 349-357.

346. Maintaining sexual health throughout gynecologic cancer survivorship: A comprehensive review and clinical guide / L. B. Huffman, E. M. Hartenbach, J. Carter [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2016. – Vol. 140, № 2. – P. 359-368.
347. Efficacy of cognitive behavioral therapy for insomnia in breast cancer: A meta-analysis / Y. Ma, D. L. Hall, L. H. Ngo [et al.] // *Sleep Medicine Reviews*. – 2021. – Vol. 55. – P. 101376.
348. Music therapy reduces radiotherapy-induced fatigue in patients with breast or gynecological cancer: a randomized trial / T. R. Alcântara-Silva, R. de Freitas-Junior, N. M. Freitas [et al.] // *Integrative Cancer Therapies*. – 2018. – Vol. 17, № 3. – P. 628-635.
349. Monochord sounds and progressive muscle relaxation reduce anxiety and improve relaxation during chemotherapy: a pilot EEG study / E. J. Lee, J. Bhattacharya, C. Sohn, R. Verres // *Complementary Therapies in Medicine*. – 2012. – Vol. 20, № 6. – P. 409-416.
350. The effect of art therapy on the quality of life in patients with a gynecologic cancer receiving chemotherapy / S. Wiswell, J. G. Bell, J. McHale [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2019. – Vol. 152, № 2. – P. 334-338.
351. Art therapy based on appreciation of famous paintings and its effect on distress among cancer patients / J. Lee, M. Y. Choi, Y. B. Kim [et al.] // *Quality of Life Research*. – 2017. – Vol. 26, № 3. – P. 707-715.
352. Effectiveness of different music interventions on managing symptoms in cancer survivors: A meta-analysis / S. F. Sheikh-Wu, M. A. Kauffman, D. Anglade [et al.] // *European Journal of Oncology Nursing*. – 2021. – Vol. 52. – P. 101968.
353. Effects of a laughter programme with entrainment music on stress, depression, and health-related quality of life among gynaecological cancer patients / Y. J. Lee, M. A. Kim, H. J. Park [et al.] // *Complementary Therapies in Clinical Practice*. – 2020. – Vol. 39. – P. 101118.
354. Quality of life and fertility preservation counseling for women with gynecological cancer: an integrated psychological and clinical perspective / V. L. La Rosa, M. Shah, I. Kahramanoglu [et al.] // *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*. – 2020. – Vol. 41, № 2. – P. 86-92.

355. Rizzuto, I. Sexual and psychosexual consequences of treatment for gynaecological cancers / I. Rizzuto, M. K. Oehler, S. Lalondrelle // *Clinical Oncology*. – 2021. – Vol. 33, № 9. – C. 602-607.
356. Sexual concerns, psychosocial morbidity and quality of life in gynecologic cancer survivors / I. M. Lazo, R. Ratnaparkhi, T. J. Vogel [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2020. – Vol. 159. – P. 320.
357. Body Image, Sexuality, and Sexual Functioning in Women With Gynecologic Cancer: An Integrative Review of the Literature and Implications for Research / C. M. Wilson, D. B. McGuire, B. L. Rodgers [et al.] // *Cancer Nursing*. – 2021. – Vol. 44, № 5. – P. E252-E286.
358. Management Strategies for Sexuality Complaints after Gynecologic Cancer: A Systematic Review. Estratégias para enfrentamento de queixas da sexualidade após câncer ginecológico: uma revisão sistemática / L. M. Pizetta, A. D. C. Reis, M. P. Méxas [et al.] // *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. – 2022. – Vol. 44, № 10. – P. 962-971.
359. A sexual rehabilitation intervention for women with gynaecological cancer receiving radiotherapy (SPARC study): design of a multicentre randomized controlled trial / I. Suvaal, S. B. Hummel, J. M. Mens [et al.] // *BMC Cancer*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 1295.
360. Sexual rehabilitation after gynaecological cancers / A. Graziottin, M. Lukasiewicz, A. Serafini [et al.] // *Cancer, Intimacy and Sexuality*. – Springer, Cham, 2017. – P. 205-222.
361. Prospective Single-Arm Study Evaluating the Effects of a Multimodal Physical Therapy Intervention on Psychosexual Outcomes in Women With Dyspareunia After Gynecologic Cancer / M. P. Cyr, C. Dumoulin, P. Bessette [et al.] // *Journal of Sexual Medicine*. – 2021. – Vol. 18, № 5. – P. 946-954.
362. Effectiveness of psychoeducation intervention among women with gynecological cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / A. R. Ma'rifah, Y. Afiyanti, M. H. Huda [et al.] // *Supportive Care in Cancer*. – 2022. – Vol. 30, № 10. – P. 8271-8285.

363. Incidence and factors associated with venous thromboembolism in women with gynecologic cancer / I. A. Trugilho, M. J. P. Renni, G. C. Medeiros [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2020. – Vol. 185. – P. 49-54.
364. Prevention of venous thromboembolism in gynecological cancer patients undergoing major abdominopelvic surgery: A systematic review and network meta-analysis / P. Insin, K. Vitoopinyoparb, K. Thadanipon [et al.] // *Gynecologic Oncology*. – 2021. – Vol. 161, № 1. – P. 304-313.
365. Ma, S. G. The risk factors for perioperative venous thromboembolism in patients with gynecological malignancies: a meta-analysis / S. G. Ma, J. Hu, Y. Huang // *Thrombosis Research*. – 2020. – Vol. 196. – P. 325-334.
366. Systematic Review of the Guidelines on Venous Thromboembolism Prophylaxis in Gynecologic Oncology / F. Romano, G. Di Lorenzo, G. Stabile [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2022. – Vol. 14, № 10. – P. 2439.
367. Prevalence of venous thromboembolism at pretreatment screening and associated risk factors in 2086 patients with gynecological cancer / N. Tasaka, T. Minaguchi, Y. Hosokawa [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecological Research*. – 2020. – Vol. 46, № 5. – P. 765-773.
368. A risk score for prediction of venous thromboembolism in gynecologic cancer: The Thrombogyn score / L. A. Norris, M. P. Ward, S. A. O'Toole [et al.] // *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – Vol. 4, № 5. – P. 848-859.
369. Haggstrom, L. Central venous catheter thrombosis in cancer: a multi-centre retrospective study investigating risk factors and contemporary trends in management / L. Haggstrom, G. Parmar, D. Brungs // *Clinical Medicine Insights: Oncology*. – 2020. – Vol. 14. – P. 11795.
370. Anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A comprehensive systematic review, pairwise and network meta-analysis / S. Sidahmed, A. Abdalla, B. Kheiri [et al.] // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. – 2020. – Vol. 152. – P. 103005.

371. Patel, T. Venous Thromboembolism Treatment and Prevention in Cancer Patients: Can We Use Pills Yet? / T. Patel, D. A. Iglesias // Current Treatment Options in Oncology. – 2020. – Vol. 21. – P. 1-13.
372. Comparing Anticoagulation Strategies for Venous Thromboembolism Associated With Active Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / T. Fujisaki, D. Sueta, E. Yamamoto [et al.] // JACC: CardioOncology. – 2024. – Vol. 6, № 1. – P. 99-113.
373. Systematic review on the benefit of graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in low-risk surgical patients / M. Machin, H. C. Younan, S. Smith [et al.] // Phlebology. – 2021. – Vol. 36, № 3. – P. 184-193.
374. The Best Evidence for the Prevention and Management of Lower Extremity Deep Venous Thrombosis After Gynecological Malignant Tumor Surgery: A Systematic Review and Network Meta-Analysis / J. Hu, Y. Geng, J. Ma [et al.] // Frontiers in Surgery. – 2022. – Vol. 9. – P. 841275.
375. Elastic stockings plus enoxaparin and intermittent pneumatic compression in preventing postoperative deep venous thrombosis in patients with ovarian cancer / X. Zhou, S. Gong, W. Liang, J. Hu // International Journal of Clinical and Experimental Medicine. – 2020. – Vol. 13, № 4. – P. 2717-2723.
376. Klok, F. A. How I assess and manage the risk of bleeding in patients treated for venous thromboembolism / F. A. Klok, M. V. Huisman // Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 2020. – Vol. 135, № 10. – C. 724-734.
377. Hillegass, E. Role of physical therapists in the management of individuals at risk for or diagnosed with venous thromboembolism: evidence-based clinical practice guideline 2022 / E. Hillegass, K. Lukaszewicz, M. Puthoff // Physical Therapy. – 2022. – Vol. 102, № 8. – P. pzac057.
378. Speth, J. Guidelines in Practice: Prevention of Venous Thromboembolism / J. Speth // AORN Journal. – 2023. – Vol. 118, № 5. – P. 321-328.
379. О Пленуме Президиума Российского общества акушеров-гинекологов // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 5. – С. 113-115.

380. Резолюция III международного экспертного совета по проблемам дефицита магния в акушерстве и гинекологии // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 12. – С. 153.
381. Association between vitamin D/calcium intake and 25-hydroxyvitamin D and risk of ovarian cancer: a dose-response relationship meta-analysis / J. Xu, K. Chen, F. Zhao [et al.] // European Journal of Clinical Nutrition. – 2021. – Vol. 75, № 3. – P. 417-429.
382. Effects of dairy products, calcium and vitamin D on ovarian cancer risk: a meta-analysis of twenty-nine epidemiological studies / M. Q. Liao, X. P. Gao, X. X. Yu [et al.] // British Journal of Nutrition. – 2020. – Vol. 124, № 10. – P. 1001-1012.
383. Vitamin D deficiency: a potential risk factor for cancer in obesity? / S. Migliaccio, A. Di Nisio, S. Magno [et al.] // International Journal of Obesity (London). – 2022. – Vol. 46, № 4. – P. 707-717.
384. Association of serum folate and vitamin B12 with pre-neoplastic cervical lesions / N. N. T. Silva, A. C. Silva Santos, C. M. Carneiro, A. A. Lima // Clinical Nutrition ESPEN. – 2020. – Vol. 38. – P. 223-228.
385. Prevalence of malnutrition and vitamin deficiencies in patients undergoing surgery for ovarian cancer / S. Mokshagundam, D. Hufnagel, L. Lillie [et al.] // Gynecologic Oncology. – 2022. – Vol. 164, № 1. – P. 2.
386. Prevalence of Anemia and Compliance With NCCN Guidelines for Evaluation and Treatment of Anemia in Patients With Gynecologic Cancer / D. H. Hufnagel, S. T. Mehta, C. Ezekwe [et al.] // Journal of the National Comprehensive Cancer Network. – 2021. – Vol. 19, № 5. – P. 513-520.
387. Nutrition in Gynecological Diseases: Current Perspectives / M. Ciebiera, S. Esfandyari, H. Siblini [et al.] // Nutrients. – 2021. – Vol. 13, № 4. – P. 1178.
388. The incidence of perioperative anemia and iron deficiency in patients undergoing gynecologic surgery / S. Jadunandan, R. Tano, D. Vicus [et al.] // Canadian Oncology Nursing Journal. – 2022. – Vol. 32, № 1. – P. 75-80.
389. Zinc deficiency is associated with gynecologic cancer recurrence / K. Nakanishi, M. Toyoshima, G. Ichikawa, S. Suzuki // Frontiers in Oncology. – 2022. – Vol. 12. – P. 1025060.

390. Zinc supplementation during chemotherapy for gynecological malignancy / S. Yanazume, T. Ushiwaka, H. Yorouki [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynaecological Research. – 2021. – Vol. 47, № 11. – P. 3998-4004.
391. The Role of Selenium and Manganese in the Formation, Diagnosis and Treatment of Cervical, Endometrial and Ovarian Cancer / A. Golara, M. Kozłowski, P. Guzik [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24, № 13. – P. 10887.
392. An Assessment of Serum Selenium Concentration in Women with Endometrial Cancer / M. Janowska, N. Potocka, S. Paszek [et al.] // Nutrients. – 2022. – Vol. 14, № 5. – P. 958.
393. Assessment of Serum Selenium Concentration in Women with Ovarian Cancer / M. Kluza, S. Paszek, K. Kluza [et al.] // Nutrients. – 2023. – Vol. 15, № 4. – P. 850.
394. The effects of dietary supplements in patients with cervical cancer: a comprehensive systematic review / M. Gholamalizadeh, N. H. Ardekanizadeh, Z. Aghakhaninejad [et al.] // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology: X. – 2023. – Vol. 19. – P. 100217.
395. Low Levels of Omega-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids Are Associated with Bone Metastasis Formation in Premenopausal Women with Breast Cancer: A Retrospective Study / C. Goupille, P. G. Frank, F. Arbion [et al.] // Nutrients. – 2020. – Vol. 12, № 12. – P. 3832.
396. Влияет ли высокий уровень фолиевой кислоты в крови женщин на эффективность программ ЭКО? Результаты проспективного исследования / М. А. Ползиков, Д. В. Блинов, Т. И. Ушакова [и др.] // Материалы XXIX Ежегодной Международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра» (4-7 сентября 2019 г., Ростов-на-Дону). – Ростов-на-Дону, 2019. – С. 133-134
397. Does higher level of serum folate before ovarian stimulation worsen outcomes of assisted reproductive technologies in normogonadotropic women? / M. Polzikov, D. Blinov, T. Ushakova [et al.] // Human Reproduction. – 2020. – Vol. 35 (1). – P. 83
398. Association of the serum folate and total calcium and magnesium levels before ovarian stimulation with outcomes of fresh in vitro fertilization cycles in

normogonadotropic women / M. Polzиков, T. Ushakova, D. Blinov [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 732731.

399. Влияет ли высокий уровень фолиевой кислоты в крови женщин на эффективность программ ЭКО? / М. А. Ползиков, Д. В. Блинов, Т. И. Ушакова [и др.] // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2019. – Т. 13, № 4. – С. 313-325.

400. Seeber, L. M. Epigenetics in ovarian cancer / L. M. Seeber, P. J. van Diest // *Methods in Molecular Biology*. – 2012. – Vol. 863. – P. 253-269.

401. Integrated genomic, epigenomic, and expression analyses of ovarian cancer cell lines / E. Papp, D. Hallberg, G. E. Konecny [et al.] // *Cell Reports*. – 2018. – Vol. 25, № 9. – P. 2617-2633.

402. Kroeger, P. T. Jr. Pathogenesis and heterogeneity of ovarian cancer / P. T. Kroeger Jr., R. Drapkin // *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. – 2017. – Vol. 29, № 1. – P. 26-34.

403. Gloss, B. S. Epigenetic biomarkers in epithelial ovarian cancer / B. S. Gloss, G. Samimi // *Cancer Letters*. – 2014. – Vol. 342, № 2. – P. 257-263.

404. Methylation of all BRCA1 copies predicts response to the PARP inhibitor rucaparib in ovarian carcinoma / O. Kondrashova, M. Topp, K. Nesic [et al.] // *Nature Communications*. – 2018. – Vol. 9, № 1. – P. 3970.

405. Therapeutic perspectives of epigenetically active nutrients / M. Remely, L. Lovrecic, A. L. de la Garza [et al.] // *British Journal of Pharmacology*. – 2015. – Vol. 172, № 11. – P. 2756-2768.

406. Toward the definition of personalized nutrition: a proposal by the american nutrition association / C. L. Bush, J. B. Blumberg, A. El-Sohemy [et al.] // *Journal of the American College of Nutrition*. – 2020. – Vol. 39, № 1. – P. 5-15.

407. Exercise training and epigenetic regulation: multilevel modification and regulation of gene expression / U. P. Soci, S. F. Melo, J. L. Gomes [et al.] // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2017. – Vol. 1000. – P. 281-322.

408. Sharma, D. Potential role of physical therapy in the field of genetic and cellular rehabilitation: a review of literature / D. Sharma, J. Ganai, S. A. Khan // *International Journal of Health Sciences Research*. – 2019. – Vol. 9, № 2. – P. 267-277.

409. Совершенствование организации медицинской реабилитации в системе здравоохранения: анализ ситуации / Д. В. Блинов, А. Г. Солопова, Л. Н. Санджиева [и др.] // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2022. – Т. 15, № 2. – С. 237-249.
410. Лечение и реабилитация при раке шейки матки: опыт организации маршрутизации пациентов / С. А. Акавова, А. Г. Солопова, Д. В. Блинов [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2023. – Т. 17, № 5. – С. 625-637.
411. Lokich, E. Gynecologic Cancer Survivorship / E. Lokich // Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. – 2019. – Vol. 46, № 1. – P. 165-178.
412. Грушина, Т. И. Реабилитация ряда онкологических больных в санаторно-курортных условиях / Т. И. Грушина // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2017. – Т. 94, № S2. – С. 52.
413. Медицинская реабилитация больных с онкологическими заболеваниями в условиях специализированного реабилитационного отделения санаторного типа / Г. С. Дубилей, Г. Б. Стаценко, С. А. Шуголь [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2016. – Т. 75, № 5. – С. 25-27.
414. Онкопсихология для врачей-онкологов и медицинских психологов. Руководство / Ред. А. М. Беляев, В. А. Чулкова, Т. Ю. Семиглазова, М. В. Рогачев. – СПб. : Любавич, 2017. – 352 с.
415. Стресс у детей и подростков: причины и последствия, лечение и профилактика. Клиническое руководство / Е. С. Акарачкова, А. И. Байдаулетова, Д. В. Блинов [и др.]. – СПб. : Скифия-принт ; М. : Профмедпресс, 2022. – 90 с.
416. Важность коррекции дефицита магния у различных групп женщин в хирургической менопаузе / Д. В. Блинов, О. А. Громова, А. Г. Солопова [и др.] // Реабилитология. – 2023. – Т. 1, № 1. – С. 18-32.
417. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – М. : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – 239 с.

418. Восстановление сексуальной функции у женщин в программе реабилитации после оперативного лечения рака эндометрия / Л. Н. Санджиева, Д. В. Блинов, А. Г. Солопова [и др.] // *Врач.* – 2022. – Т. 33, № 10. – С. 60-66.
419. Эффективность реабилитации после радикального хирургического лечения рака эндометрия / Д. В. Блинов, А. Г. Солопова, Е. Е. Ачкасов [и др.] // *Акушерство, гинекология и репродукция.* – 2023. – Т. 17, № 1. – С. 33-43.
420. Динамика показателей качества жизни при реабилитации после хирургического лечения опухолей женской репродуктивной системы различной локализации / Д. В. Блинов, А. Г. Солопова, Е. Е. Ачкасов [и др.] // *Онкогинекология.* – 2023. – № 2. – С. 56-68.
421. Anxiety and depression in patients with early stage endometrial cancer: A longitudinal analysis from before surgery to 6-month post-surgery / S. Sanjida, D. Kissane, S. M. McPhail [et al.] // *Journal of Psychosocial Oncology Research and Practice.* – 2019. – Vol. 1, № 3. – P. e13.
422. Increased risk for depression persists for years among women treated for gynecological cancers – a register-based cohort study with up to 19-years of follow-up / T. A. Horsboel, S. K. Kjaer, C. Johansen [et al.] // *Gynecologic Oncology.* – 2019. – Vol. 153, № 3. – P. 625-632.
423. Sexual dysfunction in women with cancer: a systematic review with meta-analysis of studies using the Female Sexual Function Index / M. I. Maiorino, P. Chiodini, G. Bellastella [et al.] // *Endocrine.* – 2016. – Vol. 54, № 2. – P. 329-341.
424. Natavio, K. A. Sexual dysfunction among patients with endometrial cancer at a tertiary training public institution: A crosssectional study / K. A. Natavio, J. A. Billod // *Philippine Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2021. – Vol. 45. – P. 223-228.
425. Life quality of endometrioid endometrial cancer survivors: a cross-sectional study / V. Karataşlı, B. Can, İ. Çakır [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecology.* – 2020. – Vol. 41, № 4. – P. 621-625.
426. Программа комплексной персонифицированной реабилитации после хирургического лечения рака эндометрия: результаты проспективного рандомизированного сравнительного исследования / Д. В. Блинов, Л. Н.

Санджиева, А. Г. Солопова, В. Н. Галкин // Реабилитология. – 2024. – Т. 2, № 1. – С. 93-106.

427. Восстановление сексуальной функции после хирургического лечения рака эндометрия / А. Г. Солопова, Л. Н. Санджиева, В. Н. Галкин [и др.] // Реабилитология. – 2024. – Т. 2, № 2. – С. 177-185.

428. Программа психотерапевтической поддержки в период реабилитации после лечения рака яичников. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024611116. Дата регистрации: 17.01.2024 / Д. В. Блинов, А. Г. Солопова, Е. Е. Ачкасов [и др.]. — URL: https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=EVM&DocNumber=2024611116&TypeFile=html. — Текст : электронный.

429. Dobilas, A. Areas to improve quality of life after ovarian tumor surgery and adjuvant treatment / A. Dobilas, L. Moberg, C. Borgfeldt // In Vivo. – 2021. – Vol. 35, № 4. – P. 2399-2408.

430. Navigating job and cancer demands during treatment: a qualitative study of ovarian cancer patients / M. I. Liang, J. L. Simons, I. I. Herbey [et al.] // Gynecologic Oncology. – 2022. – Vol. 166, № 3. – P. 481-486.

431. Влияние реабилитации на психоэмоциональное состояние женщин с хирургическим лечением рака вульвы: рандомизированное контролируемое исследование / Д. В. Блинов, А. Г. Солопова, Е. В. Гамеева [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2024. – Т. 23, № 5. – С. 52-60.

432. Программа психотерапевтической поддержки в период реабилитации после лечения рака вульвы. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023688225. Дата регистрации: 20.12.2023 / Д. В. Блинов, А. Г. Солопова, Е. Е. Ачкасов [и др.]. — URL: https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=EVM&DocNumber=2023688225&TypeFile=html. — Текст : электронный.

433. Prospective Study in the Evaluation of Quality of Life After Vulvar Cancer Surgery / M. Novackova, M. J. Halaska, H. Robova [et al.] // International Journal of Gynecological Cancer. – 2015. – Vol. 25, № 1. – P. 166-173.

434. Quality of life in women with vulvar cancer submitted to surgical treatment: a comparative study / A. P. de Melo Ferreira, E. M. de Figueiredo, R. A. Lima [et al.] // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2012. – Vol. 165, № 1. – P. 91-95.
435. Vulvar cancer patients' quality of life: a qualitative assessment / M. Janda, A. Obermair, D. Cella [et al.] // *International Journal of Gynecological Cancer*. – 2004. – Vol. 14, № 5. – P. 875-881.
436. Восстановление сексуальной функции у женщин с ранними стадиями рака шейки матки / Д. В. Блинов, А. Г. Солопова, Е. В. Гамеева [и др.] // *Врач*. – 2024. – Т. 35, № 10. – С. 5-10.
437. Программа психотерапевтической поддержки в период реабилитации после лечения рака эндометрия и рака шейки матки. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024611115. Дата регистрации: 17.01.2024/ Д. В. Блинов, А. Г. Солопова, Е. Е. Ачкасов [и др.]. – URL: https://new.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=EVM&DocNumber=2024611115&TypeFile=html. – Текст : электронный.
438. Влияние реабилитации на уровень дистресса при хирургическом лечении рака шейки матки: сравнительное рандомизированное исследование / Д. В. Блинов, А. Г. Солопова, Е. В. Гамеева [и др.] // *Вестник восстановительной медицины*. – 2025. – Т. 24, № 1. – С. 120-127.
439. Влияние разных программ реабилитации на уровень тревоги и депрессии после хирургического лечения рака шейки матки на ранних стадиях / Д. В. Блинов, А. Г. Солопова, Е. В. Гамеева [и др.] // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. – 2024. – Т. 101, № 5. – С. 41-45.
440. The impact of radiotherapy late effects on quality of life in gynaecological cancer patients / C. L. Barker, J. A. Routledge, D. J. Farnell [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2009. – Vol. 100, № 10. – P. 1558-1565.
441. Negative emotions and their management in Chinese convalescent cervical cancer patients: a qualitative study / J. Ji, H. Zhu, J. Z. Zhao [et al.] // *Journal of International Medical Research*. – 2020. – Vol. 48, № 9. – P. 30006.

442. Long-term prospective longitudinal evaluation of emotional distress and quality of life in cervical cancer patients who remained disease-free 2-years from diagnosis / G. Mantegna, M. Petrillo, G. Fuoco [et al.] // BMC Cancer. – 2013. – Vol. 13. – P. 127.
443. Quality of life and sexual problems in disease-free survivors of cervical cancer compared with the general population / S. Y. Park, D. S. Bae, J. H. Nam [et al.] // Cancer. – 2007. – Vol. 110, № 12. – P. 2716-2725.
444. Quality of life characteristics inpatients with cervical cancer / V. Bjelic-Radisic, P. T. Jensen, K. K. Vlasic [et al.] // European Journal of Cancer. – 2012. – Vol. 48, № 16. – P. 3009-3018.
445. Li, M. Risk factors for postoperative pelvic floor dysfunction in patients with cervical cancer: evidences for management strategies / M. Li, Q. Tian // Translational Cancer Research. – 2021. – Vol. 10, № 10. – P. 4338-4346.
446. The effects of body mass index on complications and survival outcomes in patients with cervical carcinoma undergoing curative chemoradiation therapy / N. T. Kizer, P. H. Thaker, F. Gao [et al.] // Cancer. – 2011. – Vol. 117, № 5. – P. 948-956.
447. Lifestyle modification in cervical cancer survivors: an ongoing need / M. P. Schlumbrecht, C. C. Sun, M. S. Huang [et al.] // International Journal of Gynecological Cancer. – 2014. – Vol. 24, № 3. – P. 570-575.
448. Assessment of pelvic floor function and quality of life in patients treated for cervical cancer: A multicenter retrospective study / S. Wang, H. Wen, Y. Gao [et al.] // Gynecologic and Obstetric Investigation. – 2021. – Vol. 86, № 4. – P. 353-360.
449. Возврат к трудовой деятельности после хирургического лечения рака шейки матки: изучение отдаленных результатов в течение 3-х лет / Д. В. Блинов, А. Г. Солопова, Е. В. Гамеева [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2024. – Т. 23, № 6. – С. 54-61.
450. Блинов, Д. В. Доступность и качество медицинской помощи матерям и детям / Д. В. Блинов // Акушерство и гинекология сегодня. – 2024. – Т. 3, № 14. – С. 3-4.
451. Блинов, Д. В. Депрессия и менопауза: повод для взаимодействия акушера-гинеколога, невролога и психиатра / Д. В. Блинов // Акушерство и гинекология сегодня. – 2021. – Т. 3, № 11. – С. 10-11.

452. Блинов, Д. В. Депрессия в период менопаузы / Д. В. Блинов // Неврология сегодня. – 2021. – Т. 3–4, № 15. – С. 11.
453. Промышленный образец «Комплексная программа "активной" реабилитации женщин после лечения злокачественных новообразований репродуктивной системы». Номер патента: RU 145072. Дата регистрации: 06.12.2024.
454. Prognostic factors and selective use of vaginal hysterectomy in early stage endometrial carcinoma / C. Carriero, L. Nappi, G. A. Melilli [et al.] // European Journal of Gynaecological Oncology. – 1999. – Vol. 20, № 5-6. – P. 408-411.
455. Recurrence and survival after laparoscopy versus laparotomy without lymphadenectomy in early-stage endometrial cancer: long-term outcomes of a randomised trial / B. Reijntjes, M. van Suijlichem, J. M. Woolderink [et al.] // Gynecologic Oncology. – 2022. – Vol. 164, № 2. – P. 265-270.
456. Clinical outcome and prognostic factors of patients with early-stage epithelial ovarian cancer / W. Wei, N. Li, Y. Sun [et al.] // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, № 14. – P. 23862-23870.
457. Watch and wait after careful surgical treatment and staging in well-differentiated early ovarian cancer / J. B. Trimpos, J. A. Schueler, M. van der Burg [et al.] // Cancer. – 1991. – Vol. 67, № 3. – P. 597-602.
458. Outcome and patterns of recurrence for International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stages I and II squamous cell vulvar cancer / C. Tantipalakorn, G. Robertson, D. E. Marsden [et al.] // Obstetrics & Gynecology. – 2009. – Vol. 113, № 4. – P. 895-901.
459. Long-term results of fertility-sparing treatment for early-stage cervical cancer / G. Bogani, V. Chiappa, D. Vinti [et al.] // Gynecologic Oncology. – 2019. – Vol. 154, № 1. – P. 89-94.
460. Comment: Survival rate comparisons amongst cervical cancer patients treated with an open, robotic-assisted or laparoscopic radical hysterectomy: A five year experience / M. Saltari, G. Corrado, L. Patrizi, E. Vizza // Surgical Oncology. – 2016. – Vol. 25, № 3. – P. 244-245.