

АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ В ПРАКТИКЕ РЕПРОДУКТОЛОГА

Ш.К. Каробаева^{1,2}, Э.Е. Мухаметова¹, А.С. Байболат^{1,2}, А.Ю. Храмова³

¹ТОО «Международный клинический центр репродуктологии «Persona»», Алматы, Республика Казахстан;

²АО «Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова»,
Алматы, Республика Казахстан;

³ФГБУ «НИИ охраны материнства и младенчества» МЗ РФ, Екатеринбург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Врожденные пороки развития женских половых путей определяются как отклонения от нормальной анатомии, возникающие в результате эмбрионального недоразвития мюллеровых или парамезонефральных протоков. В зависимости от типа и степени анатомических искажений они связаны со здоровьем и проблемами с репродуктивной функцией. Из-за распространенности (4-7%) и клинической важности надежная система классификации представляется чрезвычайно полезной для их лечения. Эффективная категоризация обеспечивает более эффективную диагностику и лечение, а также лучшее понимание их патогенеза и репродуктивного исхода.

Цель исследования – представить общий обзор репродуктивных случаев, связанных с мюллеровыми аномалиями, по данным литературы.

Материалы и методы: В базах PUBMED, Web of Science, EMBASE проведен поиск литературных источников, опубликованных в период с января 2018 года до января 2023 года. Было найдено 42 статей, из них 16 включены в данный литературный обзор. Для поиска использовались комбинации следующих ключевых слов: «Аномалии женской половой системы», «женские половые органы», «бесплодие и аномалия Мюллера», «диагностика и лечение аномалии Мюллера».

Результаты: Врожденные аномалии мюллеровых протоков являются причиной неблагоприятного исхода беременности, по крайней мере, в 25% случаев. Беременность в аномальной матке может протекать без происшествий и завершиться нормальными родами. Общий подход к ведению женщин с мюллеровой аномалией с годами совершенствуется.

Появление вспомогательных репродуктивных технологий позволило многим пациентам с обструктивными мюллеровыми аномалиями успешно зачать ребенка. ЭКО даёт возможность достичь беременности у пациенток со спаечной болезнью и предшествующей сальпингоэктомией из-за ретроградной менструации, эндометриоза и спаечной болезни. Беременность достигалась также при использовании трансмиотриального переноса эмбрионов в случае агенезии шейки матки.

Заключение: Практикующий репродуктолог должен иметь практические знания о доказательных методах лечения женщин с врожденными аномалиями репродуктивной системы. Растущий успех вспомогательных репродуктивных технологий даёт бесплодным парам возможность продолжения рода. Рассматривая наиболее распространенные аномалии и репродуктивные последствия для пациенток, мы считаем, что специалисты по бесплодию могут лучше консультировать своих пациентов с врожденными аномалиями относительно вариантов планирования семьи и благоприятного течения беременности.

Ключевые слова: Врожденные пороки развития женских половых путей, Мюллеровы аномалии, бесплодие, диагностика и лечения аномалий женской репродуктивной системы.

РЕПРОДУКТОЛОГ ТӘЖІРИБЕСІНДЕГІ ӘЙЕЛ ЖЫНЫС МҮШЕЛЕРІНІҢ ДАМУЫНДАҒЫ АНОМАЛИЯЛАР

Ш.К. Каробаева^{1,2}, Э.Е. Мухаметова², А.Б. Байболат^{1,2}, А.Ю. Храмова³

¹«Persona» халықаралық репродуктология клиникалық орталығы ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

³«Ана мен нәрестені қорғау ғылыми-зерттеу институты» Ресей Федерациясы ДСМ ФМБМ,
Екатеринбург, Ресей Федерациясы

АНДАТПА

Өзектілігі: Әйел жыныс жолдарының туа біткен ақаулары Мюллер немесе парамезонефральды түтіктердің эмбрионалдық дамуында нәтижесінде пайда болатын қалыпты анатомиядан ауытқулар ретінде анықталады. Таралуы 4-7%. Анатомиялық бұрмаланулардың түрі мен дәрежесіне қарай олар денсаулық пен репродуктивті мәселелерді туындатады. Олардың таралуы мен клиникалық маңыздылығына байланысты сенімді жіктеу жүйесі оларды емдеу үшін пайдалы болып табылады. Тиімді санаттау диагностика мен емдеуді тиімдірек етеді және олардың патогенезін және репродуктивтік нәтижені түсінуде өз үлесін қосады.

Зерттеудің мақсаты – авторлардың әдебиеті мен клиникалық тәжірибесіне сәйкес Мюллер аномалияларымен байланысты репродуктивті жағдайларға жалпы шолу жасау.

Материалдар мен әдістері: PUBMED, Web of Science, EMBASE базаларында 2018 жылғы қаңтары мен 2023 жылғы қаңтары аралығында жарияланған әдеби дереккөздерді іздеу жүргізілді. 42 мақала табылды, оның 16-сы осы әдеби шолуға енгізілген. Іздеу үшін келесі кілт сөздердің тіркесімдері қолданылды: «Әйелдердің ұрпақты болу жүйесінің аномалиялары», «әйел жыныс мүшелері», «бедеулік және Мюллер аномалиясы», «Мюллер аномалиясының диагностикасы және емі».

Нәтижелері: Мюллер түтіктерінің туа біткен аномалиялары жүктіліктің 25%-ның қолайсыз нәтижесінің себебі болып табылады. Аномальды жатырдағы жүктілік кездейсоқ болуы мүмкін және қалыпты босанумен аяқталуы мүмкін. Мюллер аномалиясы бар әйелдерге жалпы көзқарас жылдар бойы өзгеріп келеді.

ҚРТ пайда болуы көптеген обструктивті Мюллер аномалиялары бар науқастарға жүкті болуға мүмкіндік берді. ЭҚҰ қолдану арқылы анамнезінде адгезиясы бар және ретроградтық етеккір, эндометриоз және адгезия ауруы салдарынан сальпингэктомиясы бар науқастарда жүктілік мүмкін. Жүктілік жатыр мойны агенезиясы жағдайында трансмиометриялық эмбрионды тасымалдауды қолдану арқылы да қол жеткізілді.

Қорытынды: Тәжірибелі репродуктолог ұрпақты болу жүйесінің туа біткен аномалиялары бар әйелдерді емдеудің дәлелді әдістері туралы практикалық білімі болуы керек. ҚРТ-ның өсіп келе жатқан табысының арқасында бедеулік мәселелі жұптар қазір отбасын құруда ақылға қонымды табысқа қол жеткізе алады. Нәтижесінде туа біткен аномалиялары бар әйелдер қазір осындай көмекке жүгінуде. Әйел жынысы үшін ең жиі кездесетін аномалиялар мен репродуктивті әсерлерді талқылай отырып, біз бедеулік мамандары отбасын жоспарлау нұсқаларына және жүктіліктің қолайлы ағымына қатысты туа біткен аномалиялары бар науқастарға жақсырақ кеңес бере алады деп санаймыз.

Түйінді сөздер: *әйелдердің ұрпақты болу жолдарының туа біткен ақаулары, Мюллер аномалиялары, бедеулік, әйелдердің ұрпақты болу жүйесінің аномалияларын диагностикалау және емдеу.*

DEVELOPMENTAL ANOMALIES OF FEMALE GENITAL ORGANS IN THE PRACTICE OF A REPRODUCTOLOGIST

Sh.K. Karibaeva^{1,2}, E.E. Mukhametova², A.S. Baibolat^{1,2}, A.Yu. Khramtsova³

¹“PERSONA International Clinical Center for Reproductology” LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²«Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³«Ural Research Institute of Maternity and Child Care» FSBI at MoH RF, Ekaterinburg, Russian Federation

ABSTRACT

Relevance: Congenital malformations of the female genital tract are defined as deviations from normal anatomy resulting from embryonal underdevelopment of the Muller or paramesonephric ducts. Depending on the type and degree of anatomical distortions, they are associated with health and problems with reproductive function. Because of their prevalence (4-7%) and clinical importance, a reliable classification system seems extremely useful for their treatment. Effective categorization provides more effective diagnosis and treatment and a better understanding of their pathogenesis and reproductive outcomes.

The study aimed to review reproductive cases with Mullerian duct anomalies from the literature sources and the authors' experience.

Materials and Methods: The PUBMED, Web of Science, and EMBASE databases were searched for literary sources published from January 2018 to January 2023. Out of 42 articles found, 16 were included in this literary review. Combinations of the following keywords were used for the search: «Anomalies of the female reproductive system,» «female genital organs,» «infertility and Mullerian anomaly,» and «diagnosis and treatment Mullerian anomaly.»

Results: Women with congenital anomalies of the Mullerian ducts have unfavorable pregnancy outcomes in at least 25% of cases. However, a pregnancy in an abnormal uterus can proceed without incident and end with a normal birth. The general approach to a woman with a Mullerian duct anomaly has improved over the years.

The emergence of assisted reproductive technologies (ART) enabled many patients with obstructive Mullerian duct anomalies to successfully conceive a child. In-vitro fertilization gives a chance for pregnancy to patients with a history of adhesions and salpingectomy due to retrograde menstruation, endometriosis, and adhesive disease. In the case of cervical agenesis, pregnancy can be achieved through transmyometrial embryo transfer.

Conclusion: A practicing reproductologist should be proficient in scientifically based methods of treating female reproductive system congenital anomalies. The growing success of ART is allowing infertile couples to procreate. Considering the most common anomalies and reproductive consequences for female patients, we believe infertility specialists can better advise their patients with congenital anomalies regarding family planning options and a favorable course of pregnancy.

Keywords: *Congenital malformations of the female genital organs, Mullerian duct anomalies, infertility, diagnosis and treatment of anomalies of the female reproductive system.*

Введение: Врожденные аномалии матки — это пороки развития матки, которые развиваются во время внутриутробного развития. Когда девочка находится в утробе матери, ее матка развивается как две отдельные половины из двух трубчатых структур, называемых «мюллеровыми протоками», которые сливаются вместе до ее рождения. Аномалии, возникающие во время развития ребенка, могут варьироваться от полного отсутствия матки до более тонких аномалий.

В большинстве случаев ВПР не вызывает у женщины затруднений с беременностью, и исход беременности благоприятный. Однако эти аномалии матки часто обнаруживаются во время исследований по поводу бесплодия или невынашивания беременности.

Общая распространенность:

5,5% в неотобранной популяции,

8,0% у женщин с бесплодием,

13,3% у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе,

24,5% у женщин с невынашиванием беременности и бесплодием [1].

Цель исследования – представить общий обзор репродуктивных случаев, связанных с мюллеровыми аномалиями, по данным литературы.

Материалы и методы: В базах PUBMED, Web of Science, EMBASE проведен поиск литературных источни-

ков, опубликованных в период с января 2018 года до января 2023 года. Было найдено 42 статей, из них 16 включены в данный литературный обзор. Для поиска использовались комбинации следующих ключевых слов: «Аномалии женской половой системы», «женские половые органы», «бесплодие и аномалия Мюллера», «диагностика и лечение аномалии Мюллера».

Результаты:

Репродуктивные последствия

Врожденные аномалии мюллеровых протоков являются причиной неблагоприятного исхода беременности, по крайней мере, в 25% случаев. Беременность в аномальной матке может протекать без происшествий и завершиться нормальными родами. Общий подход к женщине с мюллеровой аномалией с годами совершенствуется.

Появление вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) позволило многим пациенткам с obstructивными мюллеровыми аномалиями успешно зачать ребенка дайт возможность достичь беременности у пациенток со спаечным процессом и предшествующей сальпингоэктомией из-за ретроградной менструации, эндометриоза и спаечной болезни. Беременность достигалась также при использовании трансмиотриального переноса эмбрионов в случае агенезии шейки матки [2].

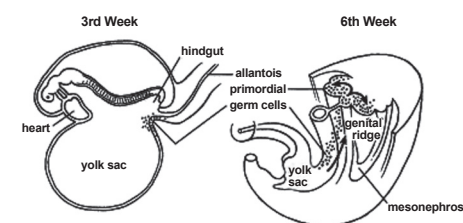


Рис. 1 Схема первичных зародышевых клеток, мигрирующих из желточного мешка в генитальный

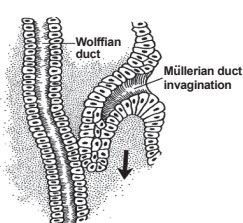


Рис. 3 Схема инвагинации мюллеровых протоков в целомический эпителий по ходу существующих вольфовых протоков.

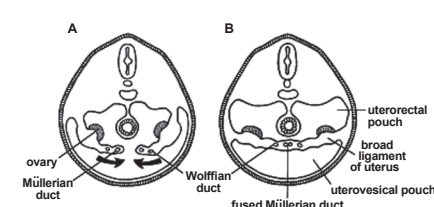


Рис. 7 Медиальное продвижение половых протоков с образованием широких связок, маточно-прямокишечного и маточно-пузырного мешочков.

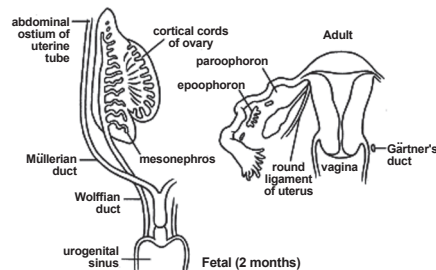


Рис. 2 Схема половых протоков на 2-м месяце беременности и их зрелых остатков во взрослом состоянии.

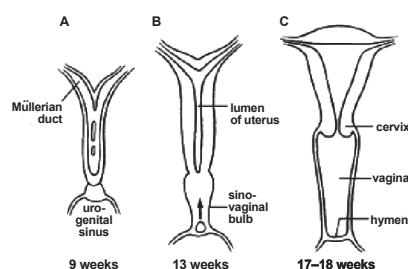


Рис. 4 Слияние каудальных отделов мюллеровых протоков и их последующее формирование рогов матки с 9-й недели беременности до завершения на 17-18 неделе беременности. Синовагинальная луковичка продвигается краниально, образуя прорвлет влагалища.



Рис. 7 Показывает тесную взаимосвязь мюллерова и вольфова протоков. Это может быть возможной этиологией аномалий мюллерова протока и связанных с ними почечных (мезонефроса) аномалий.

Рисунок 1 – Нормальное эмбриональное развитие [3]

На 10-12 неделе развития эмбриона женского пола мюллеровы протоки начинают преобразовываться во внутренние половые органы:

- Верхний отдел протоков Мюллера образует фаллопиевы трубы
- Средняя часть сливается и формирует тело и шейку матки
- Нижний отдел образует влагалище (верхнюю его часть).

Мюллеровы протоки возникают во время эмбрионального развития в виде двух отдельных трубок, которые срастаются по срединной линии, резорбируются перегородки и в конечном итоге сливаются с уrogenитальным синусом. Эта эмбриональная структура, наконец, дифференцируется в женский репродуктивный тракт [4].

Классификация аномалии женских половых путей предлагались тремя системами [5]:

- Американское общество фертильности (AFS), в настоящее время Американского общества репродуктивной медицины (ASRM)
- Европейское общество репродукции человека и эмбриологии (ESHRE)
- Эмбриологически-клинической классификации пороков развития мочеполовой системы и влагалища, шейки матки, матки, придатков и ассоциированная система пороков развития, основанная на принципе метастазов опухолевых узлов (TNM) в онкологии.

ESHRE и Европейское общество гинекологической эндоскопии (ESGE), признавая клиническое значение аномалий женских половых органов, создали общую классификацию врожденных пороков развития женских половых путей под названием CONgenital UTerine Anomalies (CONUTA). Она имеет преимущественно клиническую направленность и основана на анатомии женских половых органов.

ESHRE/ESGE classification Female genital tract anomalies		Cervical/vaginal anomaly	
Main class	Sub-class	Co-existent class	
		U0	Normal uterus
U1	Dysmorphic uterus a. T-shaped b. Infantilis c. Others	C1	<i>Septate cervix</i>
		C2	<i>Double 'normal' cervix</i>
		C3	<i>Unilateral cervical aplasia</i>
U2	Septate uterus a. Partial b. Complete	C4	<i>Cervical aplasia</i>
		V0	<i>Normal vagina</i>
U3	Bicorporeal uterus a. Partial b. Complete c. Bicorporeal septate	V1	<i>Longitudinal non-obstructing vaginal septum</i>
		V2	<i>Longitudinal obstructing vaginal septum</i>
U4	Hemi-uterus a. With rudimentary cavity (communicating or not horn) b. Without rudimentary cavity (horn without cavity/no horn)	V3	<i>Transverse vaginal septum and/or imperforate hymen</i>
		V4	<i>Vaginal aplasia</i>
U5	Aplastic a. With rudimentary cavity (bi- or unilateral horn) b. Without rudimentary cavity (bi- or unilateral uterine remnants/aplasia)		
U6	Unclassified malformations		
U		C	V

Associated anomalies of non-Müllerian origin:

Рисунок 2 – Врожденные пороки развития женских половых путей, классификация Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE)/Европейского общества гинекологической эндоскопии (ESGE) [5]

Система ESHRE/ESGE для классификации ВПР [4]:

Класс 0, нормальная матка: определяет нормальную матку и включает нарушения, при которых поражается только шейка матки или влагалище.

Класс 1, дисморфия матки: описывает врожденные пороки развития полости матки, за исключением перегородок.

Класс 2, септированная матка: включает аномалии, влияющие на нормальную резорбцию перегородки при нарушениях неполного срединного слияния мюллеровых протоков.

Класс 3, бикорпоральная матка: включает нарушения, возникающие в результате аномального слияния конвергентных мюллеровых протоков. Подкласс с этой категорией включает случаи с дополнительными дефектами резорбции перегородки. Кроме того, к этому классу относится полная бикорпоральная матка, расстройство класса C2, проявляющееся двойной шейкой матки, которое тра-

диционно называлось дидельфией матки. В настоящее время использование этого термина не рекомендуется.

Класс 4, полуматка: этот класс описывает пороки развития, возникающие в результате частичного мюллерова нарушения развития, при котором полностью развивается только одна труба, а другая частично или полностью отсутствует.

Класс 5, апластическая матка: эта категория описывает более тяжелую версию нарушений, характеризующихся полным отсутствием или серьезным недоразвитием мюллеровых труб. В некоторых случаях он может представлять собой двусторонний/односторонний рудиментарный рог с полостью матки или без нее.

Класс 6, неклассифицированные случаи: все пороки развития и комбинированные патологии или расстройства, не подпадающие под классы 0-5 [4].

Таблица 1 – Семь основных категорий аномалий матки, определенных Американским обществом репродуктивной медицины (ASRM) [6]

Стадия дисфункции	Мюллеровы аномалии
Ранний органогенез	Агенезия/гипоплазия матки
	Однорогая матка
Несостоятельность канализации	Однорогая матка с рудиментарным рогом
Нарушение сращения протоков	Двурогая матка
	Дидельфис
Последующая резорбция центральной перегородки	Перегородка
	Дугообразная матка

Класс I по ASRM: Агенезия/гипоплазия матки

Эта аномалия составляет от 5 до 10% всех аномалий матки. Агенезия определяется как отсутствие идентифицируемой матки или идентификация исключительно рудиментарной ткани. Это может проявляться первичной аменореей с нормальными вторичными половыми признаками в период полового созревания. Вторичные половые признаки обусловлены полностью развитыми яичниками. При гипоплазии матки имеется небольшая, но полностью дифференцированная матка. Наиболее распространенной формой агенезии матки является синдром Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера (МРКХ). МРКХ является аутосомно-доминантным заболеванием с неполной пенетрантностью и переменной экспрессивностью. МРКХ определяется как агенезия матки, шейки матки и верхней 1/3 влагалища. Среди агенезии этих частей репродуктивного тракта у лиц с МРКХ также могут быть скелетные, почечные, сердечные, слуховые и пальцевые аномалии. Существует два типа МРКХ: тип 1 имеет агенезию матки с двумя рудиментарными рогами и нормальными маточными трубами; тип 2 определяется либо симметричной, либо асимметричной гипоплазией матки с аплазией одного из двух рогов и пороками развития фаллопиевых труб [7]. Также называемый мюллеровой аплазией, данный синдром представляет собой врожденное заболевание, характеризующееся аплазией матки и верхней части влагалища у женщин с нормальными вторичными половыми признаками и нормальным женским кариотипом (46, XX). Диагноз часто ставится в подростковом возрасте после обследования на предмет первичной аменореи и, по оценкам, встречается у 1 на 5000 живорожденных девочек. Синдром МРКХ связан с абсолютным маточным фактором бесплодия. До недавнего времени единственным вариантом достижения биологического материнства для пациенток было гестационное суррогатное материнство, запрещенное в большинстве стран. Тем не менее, успешное клиническое испытание трансплантации матки (УТх), проведенное шведской командой, за которым последовало первое живорождение в сентябре 2014 года в Гетеборге, подтвердило первое доступное лечение бесплодия при синдроме МРКХ, и теперь УТх проводится в других странах по всему миру и позволяет женщинам с синдромом МРКХ вынашивать собственного ребенка и добиваться биологического материнства [8].

Класс II по ASRM: Однорогая матка

Это состояние обусловлено остановкой развития одного из мюллеровых протоков. На эту аномалию приходится 20% всех аномалий матки. Существует четыре различных подтипа однорогой матки: отсутствие рудиментарного рога, бесполостной рудиментарный рог, полостной сообщающийся рог и полостной не сообщающийся рудиментарный рог. Полостной не сообщающийся рудиментарный рог может вызвать обструкцию, которая может привести к боли в животе и в конечном итоге потребовать хирургического вмешательства. Аномальное предлежание плода и задержка внутриутробного развития являются распространенными акушерскими проблемами [7].

Класс III по ASRM: дидельфиозная матка (Дидельфис матка)

Дидельфиозная матка возникает из-за невозможности слияния мюллеровых протоков с образованием матки и составляет 5% аномалий матки. В дидельфиозной матке каждый из маточных рогов полностью развивается за счет полного незаращения мюллеровых протоков. Имеются две шейки матки и глубокая фундальная расщелина. Также может быть поперечная или продольная перегородка влагалища. Сообщения между двумя матками нет.

Из-за этой аномалии увеличивается число самопроизвольных аборт и преждевременных родов [7].

Класс IV по ASRM: двурогая матка

Двурогая матка возникает из-за неполного слияния мюллеровых протоков. Она встречается в 10% всех аномалий матки. Исследования показали незначительное влияние двурогой матки на акушерские исходы; тем не менее, есть лучшие результаты для частичной двурогой матки, чем для полной. Исследования показали, что двурогая матка имеет самый высокий уровень несостоятельности шейки матки среди аномалий мюллеровых протоков. Проблемы могут возникнуть во время менархе, если присутствует непроходимость матки [7].

Класс V по ASRM: Септированная матка

Септированная матка является наиболее распространенной аномалией матки, составляющей 55% аномалий. Это связано с дефектной резорбцией фиброзной перегородки между двумя мюллеровыми протоками. Благодаря этой перегородке матка делится на две полости.

Перегородка может состоять из мышц, фиброзной ткани или из того и другого. Септированные матки имеют самые неблагоприятные акушерские исходы с частотой самопроизвольных аборт до 94% и частотой преждевременных родов до 33%. Лечение перегородки матки заключается в хирургическом вмешательстве по удалению перегородки [7].

Класс VI по ASRM: Дугообразная матка

Дугообразная матка возникает из-за вдавления эндометрия в дно матки. Дугообразная матка возникает из-за почти полной, но не полной резорбции маточной перегородки. Имеются ограниченные данные о влиянии дугообразной формы матки на акушерский исход [7].

Другие виды генитальных аномалий:

Гемато/гидрокольпос

Гемато/гидрокольпос — это заболевание, при котором менструальная кровь или секреторная жидкость накапливаются во влагалище из-за обструкции влагалища. Гемато/гидрокольпос вызываются врожденными урогенитальными аномалиями или приобретенной вагинальной окклюзией вследствие инфекции, травмы или сексуального насилия. В основном существует пять врожденных причины: неперфорированная девственная плева, дистальная агенезия влагалища, полная поперечная перегородка влагалища и обструктивная гемивагина и ипсилатеральная почечная аномалия (OHVIRA). Гемато/гидрокольпос вследствие врожденных урогенитальных аномалий — редкие состояния, выявляемые у новорожденных, младенцев и девочек-подростков. Диагноз часто пропускается или задерживается из-за его редкой заболеваемости и неспецифических симптомов. Если ранняя правильная диагностика и лечение не могут быть выполнены, могут развиться поздние осложнения, такие как сращение маточных труб, тазовый эндометриоз и бесплодие [9].

Неперфорированная девственная плева

При неперфорированной девственной плеве вход во влагалище закрыт девственной плевой без отверстия. Распространенность неперфорированной девственной плевы оценивается от одной на 1000 до одной на 2000 женщин. Хотя сообщалось о редких случаях семейной неперфорированной девственной плевы, считается, что большинство случаев происходят спорадически. У новорожденных девочек с неперфорированной девственной плевой случайно обнаруживают гидрокольпос или гидрометрокольпос, вызванный матринским эстрогеном. Однако у большинства пациенток с неперфорированной девственной плевой наблюдается первичная аменорея, циклическая тазовая боль или задержка мочи, вторичная по отношению к гематокольпосу или гематометрокольпосу в период полового созревания. Неперфорированную девственную плевку обычно лечат с помощью гименотомии (хирургического разреза девственной плевы) или гименэктомии (хирургического удаления девственной плевы) [9].

Таблица 2 – Консенсус ESHRE/ESGE по диагностике аномалий женских половых органов [12]

Виды диагностики	Преимущества	Недостатки
Гинекологический осмотр	Всегда является отправной точкой и неотъемлемой частью клинического обследования любой женщины. Это неинвазивно, просто, легко и недорого.	Данный метод не следует использовать для диагностики аномалий матки из-за присущей ему неспособности предоставить достоверную информацию об анатомии матки.
Рентгеновская гистеро-сальпингография	Широко доступна и предлагает дополнительную полезную информацию в случаях бесплодия женщин о потенциальной внутриматочной патологии.	Болезненность, риск инфицирования и облучения больного. Он более инвазивен, чем УЗИ, не всегда прост и требует рентгенологического отделения.
2D УЗИ	Это неинвазивная, простая, недорогая и доступная практически в любой ситуации процедура.	Диагностическая точность двухмерного УЗИ (2D УЗИ), являющегося динамическим исследованием, в значительной степени зависит от опыта исследователя и от правильного и систематического выполнения процедуры.
Гистеросальпинго-контрастная сонография (HyCoSy)	Это минимально инвазивная, простая, недорогая процедура, потенциально доступная практически в любых условиях (поскольку требуется только контрастное вещество).	Отсутствие достоверной визуализации просвета маточной трубы при использовании анэхогенных контрастов. Операторо- и аппаратозависимый метод.
Магнитно-резонансная томография	Неинвазивная и не имеет излучения. Она дает надежное и объективное представление об исследуемых органах в сагиттальной, поперечной и коронарной плоскостях (три измерения).	Данный метод дороже и менее доступен, чем УЗИ, и не подходит для пациентов с клаустрофобией и морбидным ожирением. Требуется опыт и подготовка по оценке результатов.
Гистероскопия	Мало инвазивна, что дает дополнительную возможность лечения Т-образной, септированной и бикорпоральной септированной матки. В её задачу входит оценка состояния цервикального канала и полости матки.	Данный метод сложнее использовать, при этом он не даёт информацию о толщине стенки и контуре матки и не может предложить дифференциальную диагностику между маткой с перегородкой и бикорпоральной маткой. Требуется опыт и обучение.
3D УЗИ	Это неинвазивная, простая, недорогая и доступная практически в любой ситуации процедура и 3D-объемы дают надежное и объективное представление об исследуемых органах	Данный метод до сих пор не так широко доступен, как 2D УЗИ. Для его применения требуются опытные специалисты по УЗИ, прошедшие специальную и адекватную подготовку по получению трехмерных изображений и методам постобработки.
Эндоскопия, лапароскопия	Эндоскопический доступ представляет собой минимально инвазивный метод выбора при лечении широкого спектра аномалий женских половых органов.	Данный инвазивный метод не даёт объективной оценки толщины стенки матки. Диагноз в основном основывается на субъективном впечатлении лечащего врача, что считается ограничением для объективной оценки аномалии. Требуется опыт и обучение.

Дистальная агенезия влагалища

Сообщается, что распространенность агенезии влагалища составляет от одной на 4000 до одной на 10 000 женщин. Агенезия влагалища классифицируется как полная, проксимальная и дистальная агенезия, причем последняя оценивается в 5% от общего числа. Поскольку нижний сегмент влагалища развивается из уrogenитального синуса, дистальная агенезия влагалища представляет собой неспособность уrogenитального синуса сформировать нижний сегмент влагалища или частичную неспособность вагинальной пластинки канализоваться. Большинство пациенток с агенезией дистального отдела влагалища имеют несколько симптомов, связанных с задержкой менструальной крови в период полового созревания. Дистальная агенезия влагалища, а также неперфорированная девственная плева могут быть диагностированы при осмотре половых органов [9].

Поперечная вагинальная перегородка

Поперечная вагинальная перегородка присутствует, когда имеется дефект канализации вагинальной бляшки в месте слияния уrogenитального синуса с мюллеровым протоком. Вариации присутствуют в этом типе перегородки, включая перфорацию. Перфорация поперечной перегородки влагалища обычно вызывает меньше симптомов, поскольку у пациентки могут быть менструации. Расположение перегородки определяет тяжесть и лечение. Легче всего лечить поперечную перегородку, которая тонкая, расположена низко и перфорирована. Самое сложное – это высокая и толстая перегородка. Этот тип

может проявляться ректовагинальным свищом и требует гистерэктомии [9].

ОНВИРА

Распространенность ОНВИРА до сих пор неизвестна; однако, по оценкам, он составляет от одной на 4000 до одной на 50 000 женщин. ОНВИРА представляет собой врожденную аномалию, связанную с аномальным развитием мюллеровых и вольфовых протоков, которая характеризуется триадой «дидельфис матки, обструктивная гемивагина и ипсилатеральная агенезия почки». ОНВИРА с полной непроходимостью влагалища обычно обнаруживается в период полового созревания с такими симптомами, как циклическая тазовая боль и дисменорея из-за задержки менструальной крови. Напротив, у пациенток с неполной вагинальной обструкцией регулярные менструации и медленное распространение гематокольпоса приводят к поздней диагностике, а пиометрокольпос может возникать из-за вторичного инфицирования скопившейся жидкости. При неполной обструктивной гемивагине инфекция часто обостряется во время беременности, вероятно, из-за повышенной активности желез [9].

Одностороннее отсутствие яичников

Одностороннее отсутствие яичников является редкой находкой с распространенностью, ранее зарегистрированной как 1 случай на 11,241 женщину. Это состояние включает отсутствие одного яичника, часто с частичным или полным отсутствием ипсилатеральной фаллопиевой трубы и/или придатков, а также иногда с сопутствующими аномалиями [10].

Использование классификации ESHRE-ESGE по сравнению с классификацией ASRM значительно увеличило частоту распознавания перегородки матки. В диагностике перегородки матки с помощью ESHRE-ESGE количественно преобладали морфологические состояния, соответствующие дугообразной матке, или случаи, которые не были диагностированы как врожденные пороки развития с помощью ASRM.

Относительная гипердиагностика перегородки матки с помощью ESHRE-ESGE в этих случаях может привести к ненужному избыточному лечению без ожидаемой пользы [11].

Консенсус ESHRE/ESGE по диагностике аномалии женских половых органов [12]

В настоящее время доступен широкий спектр неинвазивных диагностических процедур, расширяющих возможности точного определения анатомического статуса

женских половых путей. Однако различные существующие методы имеют разные характеристики, доступность, инвазивность и точность диагностики.

Целью консенсуса ESHRE/ESGE является предоставление исследователям рекомендаций по диагностике аномалий женских половых органов. Определения классификации ESHRE/ESGE были использованы в качестве основы для их разработки [12].

Ретроспективное популяционное когортное исследование, проведенное в рамках проекта Healthcare Cost and Utilization Project – общенациональная стационарная выборка (HCUP-NIS) включала 3 846 342 рождения (2010–2014 гг.). Из них, 6195 родов были у женщин с двуугой маткой, 798 – с дугообразной маткой, 2255 – с двуугой маткой, 802 – с одноугой маткой и 1404 – с перегородкой матки [13].

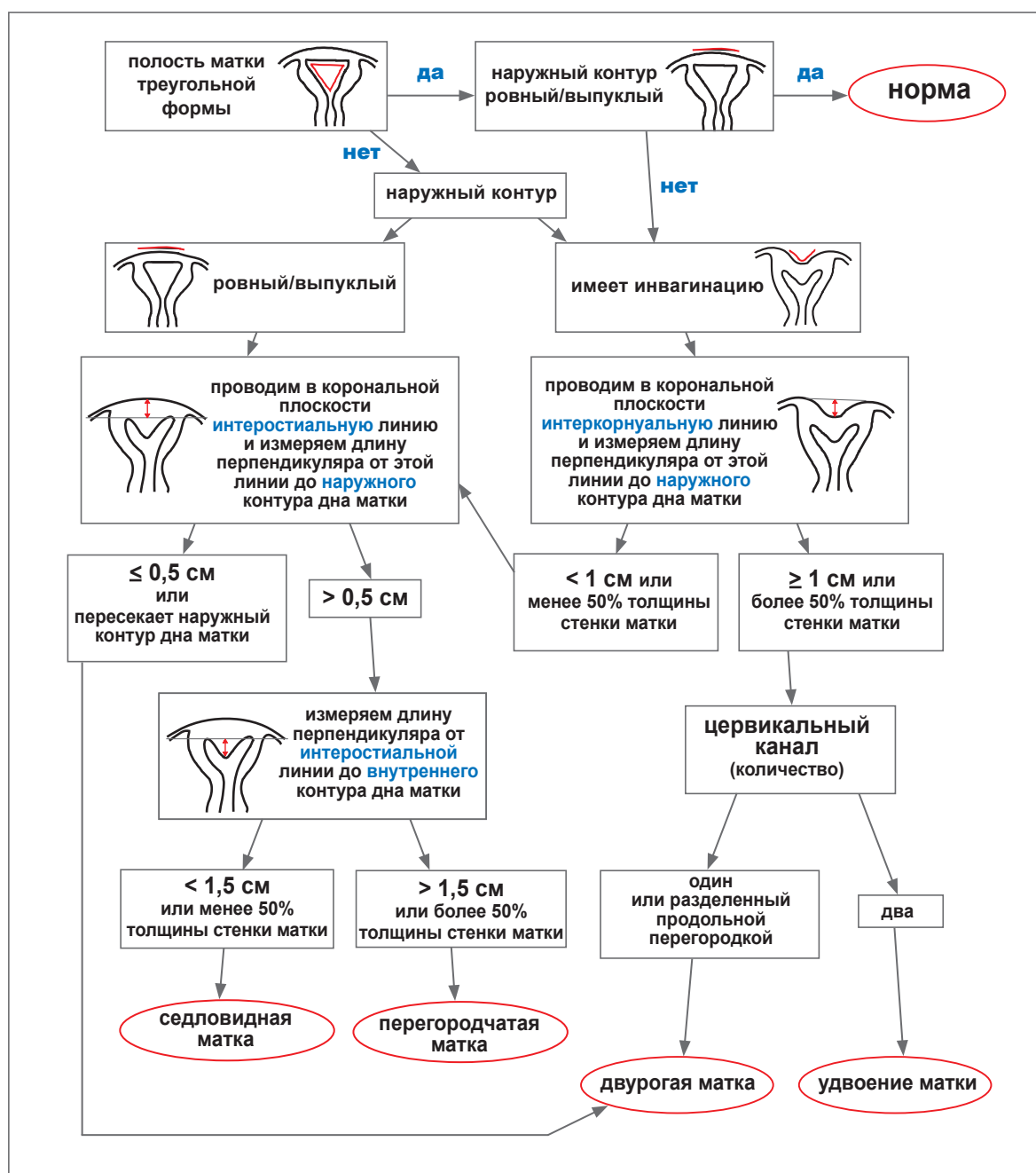


Рисунок 3 – Алгоритм дифференциальной диагностики удвоения матки, двуугой матки, перегородчатой и седловидной маток при помощи МРТ [14]

Хирургические подходы:

– Варианты корригирующих хирургических вмешательств включают в себя создание анастомоза между влагалищем и полостью матки, иссечение атрезированной шейки матки, формирование маточно-влагалищного свища или абдоминальную гистерэктомию с сохранением яичников.

– Операция Веккетти – это метод, позволяющий осуществлять постоянную круглосуточную тракцию для формирования нового влагалища.

– При агенезии влагалища с использованием прогрессирующей дилатации. В этой методике используются расширители, сначала направленные кзади в течение 2 недель, а затем кпереди на 20 минут в день. Использование расширителей всё большего размера позволяет добиться функционального влагалища за несколько месяцев.

– Гистероскопическая метропластика рекомендуется пациенткам с привычными выкидышами в анамнезе, потерями во втором триместре, аномалиями предлежания плода или преждевременными родами из-за перегородки матки. В исследованиях выявили значительное увеличение живорождения с 7% до 73%, до- и после гистероскопической метропластики, соответственно, у 55 женщин с повторными потерями беременности в анамнезе из-за перегородки матки. Другие преимущества включали увеличение срока беременности с 30 до 37 недель, снижение акушерских расходов и сокращение времени пребывания в стационаре [2, 3]. В другом недавнем наблюдательном исследовании оценивались репродуктивные функции до и после метропластики и было обнаружено значительное снижение числа аборт (с 64 до 20%) и увеличение числа живорождений (0-80%) [2, 3]. Несколько исследований поддерживают метропластику при бесплодии, хирургические методы лечения, которые, возможно, могут улучшить фертильность у таких женщин [2, 3].

– Трансцервикальная резекция перегородки матки была заменена абдоминальными процедурами, такими как клиновидная резекция (операция Джонса) и инцизионная метропластика (операция Томпкинса). Недавняя литература отдает предпочтение простоте и преимуществам гистероскопической метропластики по сравнению с абдоминальной метропластикой через лапаротомный разрез [2, 3].

– Резекция перегородки матки эффективна у женщин с подтвержденным привычным невынашиванием беременности. Дугообразная матка мало влияет на репродуктивную функцию. Хирургическое исследование устанавливает окончательный диагноз. Большинство современных хирургов предпочитают эндоскопический подход, но его следует применять после надлежащей оценки изображений для окончательного диагноза и лечения в специализированных центрах [2, 3].

Резекция перегородки не улучшает репродуктивные исходы: правда?

Минимально инвазивная хирургия предлагается во всем мире женщинам для улучшения репродуктивных результатов. Существующая в настоящее время вера в положительный эффект гистероскопической метропластики основана на данных наблюдений, показывающих, что резекция перегородки помогает женщинам с привычным невынашиванием беременности зачать, выносить и родить здорового доношенного ребенка. Кроме того, данные исследований низкого качества с контрольными группами показывают, что гистероскопическая метропластика снижает частоту выкидышей в три раза [15].

Женщины с перегородкой матки подвержены повышенному риску бесплодия, невынашивания беременности и преждевременных родов. Гистероскопическая резекция перегородки в настоящее время является стан-

дартной практикой для восстановления нормальной анатомии матки с целью улучшения репродуктивных результатов. В настоящее время руководство ASRM по лечению перегородки матки рекомендует гистероскопическую резекцию. Напротив, рекомендации ESHRE, Национального института здравоохранения и передового опыта (NICE) и Королевского колледжа акушеров-гинекологов (RCOG) по привычному невынашиванию беременности, связанному с перегородкой матки, не поддерживать использование процедуры до тех пор, пока адекватные исследования не продемонстрируют ее эффективность. В международном многоцентровом открытом рандомизированном контролируемом исследовании у женщин с перегородкой матки резекция перегородки не привела к улучшению показателей живорождения по сравнению с выжидательной тактикой. Также не было доказательств различий в других репродуктивных исходах, таких как продолжающаяся беременность, невынашивание беременности и частота преждевременных родов. Одно осложнение лечения — перфорация матки — развилось при резекции перегородки [16].

Обсуждение: Матка является секреторным органом с функциональным эндометрием, который должен обеспечить синхронный, сложный набор эндокринных, паракринных и интракринных событий для успешного размножения. Любое отклонение, в том числе анатомические аномалии, нарушит эту синхронность. Общий подход к ведению женщин с мюллеровой аномалией с годами совершенствуется, который обеспечил лучшие репродуктивные возможности для человека, что позволило участвовать в процессе принятия решений, который в конечном итоге влияет на ее жизнь.

Для специалистов, которые имеют дело с данной проблемой, непременно важную роль играют их профессионализм, самоотдача и индивидуальный подход к каждому пациенту. Благодаря симультанному подходу специалистов, участвующих в решении проблем лиц, столкнувшихся с врожденными аномалиями женской репродуктивной системы, повышается вероятность беременности и родов у женщин с врожденными аномалиями.

В работе данных специалистов нужно выделить немаловажные критерии:

Что важно для акушеров-гинекологов?

– Аномалии матки оказывают значительное влияние на фертильность женщин, проблемы родового и послеродового периода.

– Внутритрутные инфекции в течение первого триместра (например, краснуха) могут вызывать дефекты половых путей.

– Большинство женщин с врожденными аномалиями матки имеют кариотип 46XX. Аномальные кариотипы обнаруживаются у 7,7% женщин с врожденными аномалиями матки.

– Этиология акушерских осложнений и плодовитости при аномальной матке может быть связана со степенью дефицита васкуляризации. Нарушение кровоснабжения может поставить под угрозу способность плаценты должным образом имплантироваться в аномальную матку.

Аномалии развития матки связаны с увеличением акушерских осложнений, таких как ранние и поздние самопроизвольные выкидыши, внематочная беременность, аномальные предлежания, несостоятельность шейки матки, тазовое и поперечное предлежание, отслойка плаценты, преждевременный, разрыв плодных оболочек, задержка внутриутробного развития, оперативное родоразрешение, преждевременные роды, послеродовое кровотечение, повышенная смертность плода [3].

Что важно для гинекологов-хирургов?

Хирургические подходы к лечению мюллеровых аномалий развиваются. Достижения в области визуализации позволили проводить неинвазивную и более точную диагностику аномалий, что привело к лучшему хирургическому планированию с меньшим количеством необходимых диагностических операций. В последнее время хирургические подходы учитывают будущие репродуктивные возможности человека, а также позволяют самой пациентке участвовать в принятии этих решений.

Стандартным критерием для диагностики мюллеровых аномалий раньше была лапароскопия в сочетании с гистероскопией. Однако визуализация с использованием ультразвука, 3D-УЗИ и МРТ в значительной степени заменила необходимость в этих диагностических процедурах.

Поскольку эти пациенты обычно обращаются в подростковом возрасте для отсрочки окончательного хирургического вмешательства можно использовать минимально инвазивные процедуры, такие как аспирация гематокольпоса или гематометры в сочетании с последующим гормональным подавлением менструаций с использованием гормональной контрацепции, прогестинов и агонистов ГнРГ [2].

Что важно для репродуктологов?

Для репродуктологов важны знания в области эмбриогенеза плода и связь в развитии аномалии женских половых органов, анатомии врожденных и приобретенных патологий женской репродуктивной системы. Такие различия в анатомии могут привести к репродуктивным проблемам как у молодых девушек, так и у женщин репродуктивного возраста.

Уход за пациентами с этими аномалиями зачастую затруднен, и часто нужно мыслить нестандартно и проявлять творческий подход при планировании подхода к лечению. Развитие методов диагностики и хирургических вмешательств за последнее десятилетие является захватывающим и поддерживает нашу страсть к заботе об этих людях [2].

До 45% пациентов, страдающих бесплодием, нуждаются в применении ВРТ. Сложившуюся ситуацию усугубляет тот факт, что многие пары, в надежде обрести

счастье стать родителями, идут к любым специалистам, включая целителей и знахарей. Несмотря на огромное количество информации, в данном вопросе есть «шоры», которые не позволяют пациентам взглянуть на проблему реально. Поэтому значимо умение донести до общества основополагающую информацию о том, что бесплодие – это не просто болезнь, а состояние, обусловленное множеством факторов как со стороны женщины, так и со стороны мужчины. Важно понимать, что не каждый специалист (гинеколог, уролог) в состоянии решить данную проблему. Требуется не только опыт, но и широкие возможности для обследования пациентов. Для оказания необходимой помощи врачи должны быть специалистами именно по бесплодию. Перед центрами репродуктологии стоит непростая задача: довести до сведения пациентов, куда им нужно обратиться и что предпринять. В последние годы подход к лечению бесплодия с помощью ВРТ становится более персонифицированным. Для этого существуют реальные возможности: детализированное обследование супружеской пары с помощью самых современных методик, позволяющее точнее установить причины infertility, и расширенный выбор медикаментов, позволяющих индивидуально, с учетом особенностей организма женщины, подобрать персональную схему стимуляции овуляции, принять персонифицированное решение о качестве и количестве переносимых эмбрионов, выбрать наиболее оптимальный эмбриологический протокол, а при необходимости провести предимплантационную генетическую диагностику [17].

Заключение: Практикующий репродуктолог должен иметь практические знания о доказательных методах лечения женщин с врожденными аномалиями репродуктивной системы. Благодаря растущему успеху ВРТ, бесплодные пары теперь имеют доступ к разумному успеху в создании семьи. Обсуждая наиболее распространенные аномалии и репродуктивные последствия для пациентов женского пола, мы считаем, что специалисты по бесплодию могут лучше консультировать своих пациентов с врожденными аномалиями относительно вариантов планирования семьи и благоприятного течения беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Akhtar M.A., Saravelos S.H., Li T.C., Jayaprakasan K., the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reproductive Implications and Management of Congenital Uterine Anomalies // BJOG. – 2020. – Vol. 127(5). – P. e1-e13. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15968>
2. Ludwin A., Pfeifer S.M. Reproductive surgery for müllerian anomalies: a review of progress in the last decade // Fertil. Steril. – 2019. – Vol. 112. – P. 408-416. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.07.005>
3. Lin P.C., Bhatnagar K.P., Nettleton G.S., Nakajima S.T. Female genital anomalies affecting reproduction // Fertil. Steril. – 2002. – Vol. 78. – P. 899-915. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)03368-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)03368-x)
4. Santana González L., Artibani M., Ashour A.A. Studying Müllerian duct anomalies – from cataloguing phenotypes to discovering causation // Dis. Model. Mech. – 2021. – Vol. 14. – P. 1-15. <https://doi.org/10.1242/dmm.047977>
5. Grimbizis G.F., Gordts S., Di Spiezio Sardo A., Brucker S., De Angelis C., Gergolet M., Li T.C., Tanos V., Brölmann H., Gianaroli L., Campo R. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies // Hum. Reprod. – 2013. – Vol. 28. – P. 20-23. <https://doi.org/10.1093/humrep/det098>
6. Gitas G., Eckhoff K., Rody A., Ertan A.K., Baum S., Hoffmans E., Alkatout I. An unprecedented occult non-communicating rudimentary uterine horn treated with laparoscopic excision and preservation of both fallopian tubes: a case report and review of the literature // J. Med. Case Rep. – 2021. – Vol. 15. – P. 51. <https://doi.org/10.1186/s13256-020-02636-x>
7. Wilson D., Bordoni B. Embryology, Mullerian Ducts (Paramesonephric Ducts) // In: StatPearls. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491659/>
8. Herlin M.K., Petersen M.B., Brännström M. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MPKX) syndrome: a comprehensive update // Orphanet. J. Rare Dis. – 2020. – Vol. 15. – Art. no. 214. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01491-9>
9. Tanitame K., Tanitame N., Urayama S., Ohtsu K. Congenital anomalies causing hemato/hydrocolpos: imaging findings, treatments, and outcomes // Jpn. J. Radiol. – 2021 – Vol. 39. – P. 733-740. <https://doi.org/10.1007/s11604-021-01115-7>

10. Chen H.A., Grimshaw A.A., Taylor-Giorlando M., Vijayakumar P., Li D., Margetts M., Pelosi E., Vash-Margita A. Ovarian absence: a systematic literature review and case series report // J. Ovarian Res. – 2023. – Vol. 16. – Art. no. 13. <https://doi.org/10.1186/s13048-022-01090-1>
11. Ludwin A., Ludwin I. Comparison of the ESHRE-ESGE and ASRM classifications of Müllerian duct anomalies in everyday practice // Hum. Reprod. – 2015. – Vol. 30. – P. 569-580. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu344>
12. Grimbizis G.F., Di Spiezio Sardo A., Saravelos S.H., Gordts S., Exacoustos C., Van Schoubroeck D., Bermejo C., Amso N.N., Nargund G., Timmermann D., Athanasiadis A., Brucker S., De Angelis C., Gergolet M., Li T.C., Tanos V., Tarlatzis B., Farquharson R., Gianaroli L., Campo R. The Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies // Gynecol. Surg. – 2016. – Vol. 13. – P. 1-16. <https://doi.org/10.1093/humrep/det098>
13. Peero E.K., Badeghiesh A., Baghlaf H., Dahan M.H. What type of uterine anomalies had an additional effect on pregnancy outcomes, compared to other uterine anomalies? An evaluation of a large population database // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2022. – Vol. 35. – P. 10494-10501. <https://doi.org/10.1080/14767058.2022.2130240>
14. Темникова М.О., Измалков Д.В. Алгоритм дифференциальной мр-диагностики удвоения, двурогой, перегородчатой и седловидной маток с применением метода мультипланарной реконструкции (обзор литературы) [Temnikova M.O., Izmailkov D.V. Algoritm differencial'noĭ mr-diagnostiki udvoeniya, dvurogoĭ, peregorodchatoĭ i sedlovidnoĭ matok s primeneniem metoda mul'tiplanarnoĭ rekonstrukcii (obzor literatury) (in Russ.)]. https://univerexpert.ru/upload/pdf/temnicova_Izmalkov_4_.pdf
15. Ludwin A. Septum resection does not improve reproductive outcomes: truly? // Hum. Reprod. – 2020. – Vol. 35. – P. 1495-1498. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa142>
16. Rikken J.F.W., Kowalik C.R., Emanuel M.H., Bongers M.Y., Spinder T., Jansen F.W., Mulders A.G.M.G.J., Padmehr R., Clark T.J., van Vliet H.A., Stephenson M.D., van der Veen F., Mol B.W.J., van Wely M., Goddijn M. Septum resection versus expectant management in women with a septate uterus: an international multicentre open-label randomized controlled trial // Hum. Reprod. – 2021. – Vol. 36. – P. 1260-1267. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab037>
17. Локшина А. Анализ рынка медицинских услуг в сфере ВРТ и маркетинговая стратегия медицинских учреждений в Казахстане на примере работы МЦКР PERSONA // Репрод. Мед. – 2020. – № 4(45). – С. 38-47 [Lokshina A. Analiz rynka medicinskih uslug v sfere VRT i marketingovaya strategiya medicinskih uchrezhdenij v Kazaxstane na primere raboty MCKR PERSONA // Reprod. Med. – 2020. – № 4(45). – S. 38-47 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.37800/RM2020-1-39>

Данные авторов:

Карибаева Ш.К. (корреспондирующий автор) – кандидат медицинских наук, директор по стратегическому развитию МКЦР «Persona», Алматы, Казахстан, тел.: 87017550675, e-mail: sh.karibaeva@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-5691-8652

Мухаметова Э.Е. – ассистент кафедры Акушерства и гинекологии КазНМУ, Алматы, Казахстан, тел.: 87077754814, e-mail: mukhelmira@mail.ru, ORCID ID: 0009-0001-8839-0028

Байболат А.С. – резидент акушерства и гинекологии КазНМУ, Алматы, Казахстан, тел.: 87752773204, e-mail: akbope.baibolatova@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-1577-0836

Храмцова А.Ю. – к.м.н., врач акушер-гинеколог, научный сотрудник Отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация, тел.: +7(912)68-26-726, e-mail: aleksaxr@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4304-3516>

Адрес для корреспонденции: Карибаева Ш.К. – МКЦР «Persona», ул. Утепова 32а, 050060, Алматы, Казахстан

Вклад авторов:

Вклад в концепцию – Карибаева Ш.К., Мухаметова Э.Е., Байболат А.С., Храмцова А.Ю.

Научный дизайн – Карибаева Ш.К., Мухаметова Э.Е., Байболат А.С.

Исполнение заявленного научного исследования – Карибаева Ш.К., Мухаметова Э.Е., Байболат А.С.

Интерпретация заявленного научного исследования – Карибаева Ш.К., Мухаметова Э.Е., Байболат А.С.

Создание научной статьи – Карибаева Ш.К., Мухаметова Э.Е., Байболат А.С.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.