

## РОЛЬ ВИТАМИНА D В ЛЕЧЕНИИ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ

### THE ROLE OF VITAMIN D IN THE TREATMENT OF GENITAL ENDOMETRIOSIS IN WOMEN WITH INFERTILITY

**S. Ahmedova  
N. Omarov  
A. Esedova**

*Summary.* It is now known that vitamin D deficiency is associated with reduced fertility. The aim of this study was to assess the degree of effect of vitamin D supplementation on reproductive function in women with endometriosis. It has been shown that the optimal tactic for managing women with endometriosis and infertility is complex treatment, including laparoscopic surgery against the background of correction of vitamin D deficiency followed by hormone therapy with dienogest for 3–6 months. This approach allows you to increase the likelihood of conception and successful pregnancy.

*Keywords:* endometriosis, infertility, surgical treatment, vitamin D, dienogest.

**Ахмедова Саида Рафиковна**

*К.м.н., ассистент, Дагестанский государственный медицинский университет МЗ РФ  
saida.ahmedova2017@yandex.ru*

**Омаров Наби Султан-Мурадович**

*Д.м.н., профессор, Дагестанский государственный медицинский университет МЗ РФ  
sitoru@gmail.com*

**Эседова Асият Эседовна**

*Д.м.н., профессор, Дагестанский государственный медицинский университет МЗ РФ  
tuminat.idrisova.85@mail.ru*

*Аннотация.* На сегодняшний день известно, что дефицит витамина D ассоциирован со снижением фертильности. Целью настоящего исследования была оценка степени влияния коррекции витамина D на репродуктивную функцию у женщин с эндометриозом. Показано, что оптимальной тактикой ведения женщин с эндометриозом и бесплодием является комплексное лечение, включающее лапароскопическое хирургическое вмешательство на фоне коррекции дефицита витамина D с последующей гормонотерапией диеногестом в течении 3–6 месяцев. Подобный подход позволяет повысить вероятность зачатия и успешного вынашивания беременности.

*Ключевые слова:* эндометриоз, бесплодие, хирургическое лечение, витамин D, диеногест.

### Введение

**Ч**астота эндометриоза у женщин репродуктивного возраста составляет 5–10%, а ежегодная заболеваемость — 0,1% [1,2]. Однако истинную распространенность эндометриоза оценить сложно, поскольку основным методом диагностики заболевания является лапароскопия с последующей биопсией и гистологической верификацией подозрительных участков, которая представляет собой инвазивную и дорогостоящую методику [3].

Помимо хронической тазовой боли, эндометриоз нередко приводит к снижению фертильности. Prescott J. et al. (2016) в крупном когортном исследовании выявили, что у женщин в возрасте до 35 лет с лапароскопически подтвержденным эндометриозом риск бесплодия в 2 раза выше по сравнению с женщинами без эндометриоза [4]. По некоторым данным, при лапароскопическом обследовании женщин с бесплодием эндометриоз выявляется в 20–55% случаев [5, 6].

В настоящее время основной стратегией лечения эндометриоза является хирургическое удаление эндометриодных очагов и гормонотерапия [7]. Однако результаты лечения не всегда оказываются удовлетворительными, о чем свидетельствует достаточно высокая частота рецидивов заболевания и проблемы с зачатием. В этой связи в настоящее время продолжается поиск эффективных методов лечения эндометриоза, ассоциированного с бесплодием.

В последние годы в научной литературе широко обсуждается роль витамина D в функционировании всего организма, в том числе репродуктивной системы. Исследования свидетельствуют об антипролиферативном, противовоспалительном и иммуномодулирующем действии витамина D на организм, которые реализуются через регуляцию транскрипции генов-мишеней [8]. Доказано снижение фертильности при дефиците витамина D [9]. Представленные данные позволяют рассматривать витамин D в качестве перспективного агента для лечения эндометриоза.

Таким образом, высокая распространенность эндометриоза у женщин фертильного возраста, частое сочетание с бесплодием, сложности в лечении данной категории пациенток обуславливают актуальность проведенного исследования.

### Цель исследования

Оценить степень влияния коррекции витамина D на репродуктивную функцию у женщин с эндометриозом.

### Материалы и методы

В исследование включены 240 женщин в возрасте 25–35 лет, которым было проведено лапароскопическое хирургическое вмешательство по поводу доброкачественной неоплазии женских половых органов. Критериями исключения из исследования явились беременность; возраст до 25 лет; психические заболевания; злокачественные новообразования; воспалительные заболевания органов малого таза; инфекции, передающиеся половым путем; эндокринные заболевания, в том числе ожирение.

В зависимости от назначенного лечения женщины были разделены на группы: 1-я группа — только хирургическое лечение (ХЛ) ( $n=60$ ); 2-я группа — ХЛ+витамин D ( $n=60$ ); 3-я группа — ХЛ+«Диеногест» ( $n=60$ ); 4-я группа — ХЛ+«Диеногест»+витамин D ( $n=60$ ).

Перед операцией всем женщинам были проведены общеклиническое обследование, гинекологический осмотр, стандартное лабораторное обследование, трансабдоминальное и транвагинальное ультразвуковое сканирование органов малого таза, магнитно-резонансная томография малого таза. Гистологическое исследование операционного материала проводили в патоморфологической лаборатории по стандартной методике. Стадию эндометриоза определяли по классификации Американского общества фертильности (r-AFS, 1996).

Уровень 25-гидроксикальциферола (25(OH)D) в сыворотке крови определяли хемилюминесцентным методом, концентрацию менее 20 нг/мл расценивали как дефицит, 21–29 нг/мл — как недостаточность, более 30 нг/мл считали нормой. Определяли уровни провоспалительных цитокинов — интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-1, ИЛ-1 $\beta$ , фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ , ИЛ-4, сосудисто-эпителиального фактора роста (VEGF-R1 и VEGF-A) в сыворотке крови и перитонеальной жидкости методом иммуноферментного анализа.

Овариальный резерв оценивали путем определения уровня антимюллерова гормона (АМГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке крови на 2–3 день менструального цикла методом иммуноферментного анализа.

мулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке крови на 2–3 день менструального цикла методом иммуноферментного анализа.

До хирургического вмешательства пациенткам во 2-й и 4-й группах был назначен колекальциферол, дозу которого определяли в зависимости от степени недостаточности витамина D при первичном обследовании (7000 МЕ в сутки). Курсовая доза при недостаточности витамина D составила 200 тыс. МЕ, при дефиците — 400 тыс. МЕ. Курс лечения — 4–8 недель, после чего рекомендовалась поддерживающая доза препарата (500 МЕ) до наступления беременности. В 3-й и 4-й группах проводили послеоперационную гормонотерапию диеногестом в дозе 2 мг в непрерывном режиме в течение 3–6 мес. Эффективность проводимого лечения оценивали посредством учета общего количества наступивших беременностей у пациенток в течении 12 мес. после ХЛ в 1-й и 2-й группах или после отмены диеногеста в 3-й и 4-й группах.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft) и Microsoft Excel v. 11.8. Использовали методы непараметрической статистики: U-критерий Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса и t-критерий Фишера. Поскольку в исследовании сравнивали данные четырех групп, статистически значимыми считали различия при значении  $p < 0,0085$ . Статистическую связь между показателями оценивали с помощью корреляционного анализа. Пороговые значения показателей выявляли с помощью ROC-анализа. Для каждого значимого порогового значения рассчитывали относительный шанс (ОШ) и относительный риск (ОР) события с 95% доверительным интервалом (ДИ).

### Результаты и обсуждение

У 83% обследованных женщин с эндометриозом преобладало первичное бесплодие, средняя длительность которого составила  $6,7 \pm 2,3$  года. У всех женщин был определен дефицит витамина D в сыворотке крови: в 1-й группе уровень витамина D составил  $18,2 \pm 5,7$  [6,7; 27,3] нг/мл, во 2-й —  $17,6 \pm 5,3$  [5,2; 27,9] нг/мл, в 3-й —  $16,1 \pm 3,8$  [4,6; 25,8] нг/мл, в 4-й —  $17,01 \pm 5,4$  [5,1; 27,3] нг/мл ( $p < 0,0085$ ). Не было выявлено зависимости концентрации витамина D от сезонности, региона постоянного проживания женщины, возраста и социально-бытовых условий. Через 2 месяца лечения колекальциферолом у всех пациенток отмечена нормализация уровня витамина D.

Известно, что эндометриоз характеризуется воспалительными изменениями в перитонеальной жидкости, что проявляется дисбалансом и дисфункцией макрофагов, натуральных киллеров и Т-лимфоцитов, а также по-

Таблица 1. Показатели овариального резерва в исследуемых группах до и после лечения

Группа исследования	Время оценки показателей	АМГ, нг/мл	ФСГ, мМЕд/мл	Число фолликулов в оперированном яичнике	Число фолликулов в интактном яичнике
1-я группа	До лечения	3,85±0,38	7,04±0,33	5,58±0,49	7,35±0,82
	После лечения	1,14±0,54	11,47±0,19	3,35±0,44	6,95±0,59
2-я группа	До лечения	3,91±0,35	6,12±0,71	6,47±0,21	8,71±0,63
	После лечения	2,04±0,99	9,7±0,46	4,12±0,31	7,62±0,79
3-я группа	До лечения	3,81±0,17	6,75±0,07	5,62±0,25	8,05±0,91
	После лечения	1,62±0,22	10,72±0,83	3,91±0,98	7,55±0,43
4-я группа	До лечения	3,89±0,22	7,21±0,18	6,08±0,51	8,27±0,58
	После лечения	2,69±0,37	8,47±0,91	4,82±0,74	7,56±0,69
р		p <sub>1</sub> =0,0003 p <sub>2</sub> <0,0001 p <sub>3</sub> <0,0001 p <sub>4</sub> =0,0002	p <sub>1</sub> =0,00002 p <sub>2</sub> <0,0001 p <sub>3</sub> <0,0001 p <sub>4</sub> =0,0071	p <sub>1</sub> <0,0001 p <sub>2</sub> <0,0001 p <sub>3</sub> =0,0042 p <sub>4</sub> =0,0007	p <sub>1</sub> =0,0084 p <sub>2</sub> =0,0005 p <sub>3</sub> <0,0001 p <sub>4</sub> =0,0003

вышением экспрессии провоспалительных цитокинов и факторов ангиогенеза [10]. В совокупности с пониженным уровнем витамина D эти факторы отрицательно влияют на активность сперматозоидов и репродуктивную функцию.

В нашем исследовании у пациенток, имеющих дефицит витамина D, по сравнению с пациентками, которым проводилась коррекция уровня витамина D, в перитонеальной жидкости относительное и абсолютное число макрофагов было существенно выше, а процентное соотношение лимфоцитов — ниже, хотя абсолютные показатели значимо не менялись в связи с возрастанием общей клеточной насыщенности перитонеальной жидкости.

Уровни ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α у женщин с недостаточностью витамина D (1-я и 3-я группы) были в 1,6–1,2 раза выше, чем у женщин с нормальным содержанием витамина D. Наиболее высокий уровень провоспалительных маркеров отмечен у женщин, получивших только ХЛ. Обращал на себя внимание высокий уровень ИЛ-4 у женщин с нормальным статусом витамина D, однако межгрупповая разница по этому показателю была не так выражена по сравнению с другими показателями. При оценке уровня провоспалительных маркеров в перитонеальной жидкости отмечена схожая картина.

В таблице представлены показатели овариального резерва в исследуемых группах до и после лечения.

До ХЛ уровни АМГ и ФСГ, а также число фолликулов в яичниках в исследуемых группах были сопоставимы. В динамике выявлено наиболее значимое снижение

уровня АМГ в 1-й и 3-й группах, а наиболее высокие показатели отмечены у женщин, которым проводилась коррекция уровня витамина D на фоне приема диеногеста (4-я группа). Та же тенденция прослеживается в отношении уровней ФСГ и числа фолликулов в оперированном яичнике. Кроме того, в 4-й группе отмечены наилучшие показатели в отношении купирования тазовой боли и наименьшая частота нарушений менструальной функции через 12 мес. после лечения.

Самостоятельная беременность в 1-й группе наступила в 13 (21,7%) случаях, во 2-й — у 21 (35,0%) пациентки, у 3-й — у 29 (48,3%) и в 4-й — у 31 (51,7%) женщины. Во 2-й группе наибольшее число зачатий отмечено в срок 3–6 мес. после ХЛ, что, по-видимому, связано с постепенным насыщением организма витамином D. В других группах наибольшее число беременностей зафиксировано в первые 3 мес. после ХЛ или окончания курса приема диеногеста. Таким образом, отмечено повышение числа беременностей в обследованных группах в 1,6 раза при коррекции недостаточности витамина D и в 2,3 раза при сочетании коррекции недостаточности витамина D с гормональным лечением диеногестом.

### Заключение

Оптимальной тактикой ведения женщин с эндометриозом и бесплодием является комплексное лечение, включающее лапароскопическое хирургическое вмешательство на фоне коррекции дефицита витамина D с последующей гормонотерапией диеногестом в течении 3–6 месяцев. Подобный подход позволяет повысить вероятность зачатия и успешного вынашивания беременности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Gylfason J.T., Kristjansson K.A., Sverrisdottir G. et al. Pelvic endometriosis diagnosed in an entire nation over 20 years // *Am.J. Epidemiol.* 2010. Vol.172. P. 237–243.
2. Somigliana E., Berlanda N., Benaglia L. et al. Surgical excision of endome-triomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimullerian hormone level modifications // *Fertil Steril.* 2012. Vol. 98. P. 1531–1538.
3. Agarwal S.K., Chapron C., Giudice L.C. et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action // *Am J Obstet Gynecol.* 2019. Vol.220. № 4. P. 354.e1–354.e12
4. Prescott J., Farland L.V., Tobias D.K. et al. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility // *Hum Reprod.* 2016. Vol.31. № 7. P. 1475–1482.
5. Логинова О.Н., Сонова М.М. Эндометриоз и бесплодие: патофизиология и тактика ведения // *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2011. № 6. С. 47–53.
6. Tanbo T., Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options // *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017. Vol.96. № 6. P. 659–667.
7. Dunselman G.A., Vermeulen N., Becker C. et al. ESHRE guideline: Management of women with endometriosis // *Hum. Reprod.* 2014. Vol.29. P. 400–412.
8. Калинин С.Ю., Жиленко М.И., Гусакова Д.А. Витамин D и репродуктивное здоровье женщин // *Проблемы репродукции.* 2016. № 4. С. 28–36.
9. Pilz S., Zittermann A., Obeid R. et al. The Role of Vitamin D in Fertility and during Pregnancy and Lactation: A Review of Clinical Data // *Int J Environ Res Public Health.* 2018. Vol.15. № 10. P. 2241.
10. Llarena N.C., E.G. Richards, A. Priyadarshini et al. Characterizing the endometrial fluid cytokine profile in women with endometriosis // *J Assist Reprod Genet.* 2020. Vol.37. № 12. P. 2999–3006.

© Ахмедова Саида Рафиковна ( saida.ahmedova2017@yandex.ru ),

Омаров Наби Султан-Мурадович ( sitoru@gmail.com ), Эседова Асият Эседовна ( muminat.idrisova.85@mail.ru ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Дагестанский государственный медицинский университет