

*На правах рукописи*

**АХМЕДОВА САИДА РАФИКОВНА**

**РЕПРОДУКТИВНЫЕ ПРОГНОЗЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ  
У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗОМ**

**14.01.01 – Акушерство и гинекология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук**

**Москва – 2021 г.**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Омаров Наби Султан-Мурадович**

**Официальные оппоненты:**

**Оразов Мекан Рахимбердыевич** – доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института;

**Унанян Ара Леонидович** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 г., в \_\_\_\_\_ ч. на заседании диссертационного совета Д 208.048.01 при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области (101000, Москва, ул. Покровка, д. 22а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области.

Автореферат диссертации размещен на сайте <http://moniiag.ru>

Автореферат разослан “ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

Зайдиева Янсият Зайдилаевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы и степень разработанности темы исследования

Среди гинекологических заболеваний одним из остросоциальных считается наружный генитальный эндометриоз, который приводит к нарушениям репродуктивной функции, способствует развитию бесплодия, снижению трудоспособности у женщин наиболее активного возраста, а и по своему демографическому значению уже начинает соперничать с трубно-перитонеальным бесплодием воспалительного происхождения (Адамян Л.В., Андреева Е.Н., и соавт., 2013; Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К., 2017; Giudice L.C., 2010). Эндометриоз, по данным различных источников, встречается в 5-10% случаев у женщин репродуктивного возраста (Адамян Л.В., Азнаурова Я.Б., 2015; Somigliana E., et al., 2012; Zito G., et al., 2014). При выполнении лапароскопического вмешательства, особенно в тех случаях, когда оно производится с целью выяснения или уточнения факторов бесплодия, эндометриоз обнаруживается с частотой от 20 до 55% (Логина О.Н., Сонова М.М., 2011; Hart R.J., 2008).

Надежных диагностических критериев для прогноза эффективности терапии бесплодия при наружном генитальном эндометриозе в настоящее время пока не существует (Кузьмина Н.С., Беженарь В.Ф., Калугина А.С., 2018; Angioni S., et al., 2014). Имеются многочисленные и противоречивые исследования, изучающие функциональные особенности состояния яичников до хирургического лечения и последствий оперативного вмешательства в зависимости от степени тяжести и глубины деструктивных повреждений (Granese R., et al., 2015; Huang T.S., et al., 2014). Противоречие в том, что основной целью всех оперативных вмешательств в большинстве случаев является восстановление фертильности при бесплодии, связанном с эндометриозом яичников. Преимущественными методиками при этом считаются вапоризация и каутеризация стенки кисты, что может сыграть решающую роль в сохранении овариального резерва, также, как и исключение повторного хирургического вмешательства (Granese R., et al., 2015; Kim Y.A., et al., 2009). В настоящее время показана эффективность комбинации хирургического лечения и гормонотерапии для возобновления способности к зачатию и вынашиванию беременности (Кузьмина Н.С., Беженарь В.Ф., 2018; Granese R., et al., 2015). Эксперты Американского общества репродуктивной медицины считают, что при лечении пациенток с эндометриозом требуется выработка плана долговременного диспансерного наблюдения пациенток с максимальным использованием медикаментозных препаратов и устранения

повторных эндохирургических вмешательств. Имеются данные о высокой эффективности малых доз диеногеста в восстановлении репродуктивного потенциала у женщин с различной степенью эндометриоза на фоне сниженной частоты побочных эффектов (Ярмолинская М.И., Беженарь В.Ф., 2013; Andres Mde P., et al., 2015; Strowitzki T., et al., 2015).

Значительное число исследований свидетельствуют о колоссальном влиянии витамина D на работу всего организма и на репродуктивные органы в частности (Калинченко С.Ю., и соавт., 2016; Castro L.C., 2011; Pludowski P., et al., 2013). В клетках разного рода тканей и органов выявлены особые рецепторы (Vitamin D receptors (VDR)), это дает возможность предположить, что витамин D имеет гормоноподобное воздействие на организм, и его назначение состоит в способности порождать и преобразовывать биологические реакции в клетках, органах и тканях-мишенях за счет регуляции биосинтеза генов (Калинченко С.Ю., и соавт., 2016; Buggio L., et al., 2015). Так, витамин D, путем влияния на эндометрий (его рецептивность и структуру), реализует свое потенцированное действия на фертильность (Gysemans C.A., et al., 2014; Ciavattini A., et al., 2017). Вероятно, что снижение уровня витамина D в организме связано с повышением риска развития эндометриоза, т.к. витамин D характеризуется, как вещество с доказанным противовоспалительным, иммуномодулирующим и антипролиферативным воздействиями (Денисова А.С., Ярмолинская М.И., 2017; Lasco A., et al., 2012; Harris H.R., et al., 2013; Ciavattini A, et al., 2017).

Учитывая разнонаправленный механизм действия витамина D и диеногеста, возможно оптимизировать подход к выбору вида терапии эндометриоза, основываясь на клинических проявлениях заболевания и возможных побочных эффектах во время проводимого курса терапии. Высокая частота встречаемости эндометриоза у женщин активного репродуктивного возраста, трудность подбора эффективных методик и схем лечения, склонность заболевания к рецидивирующему течению делают весьма актуальным поиск доступных, действенных и, к тому же, низкочатратных способов сохранения овариального резерва и восстановления фертильности у женщин, подвергнутых оперативному вмешательству по поводу наружного генитального эндометриоза, удобных для применения в клинической практике.

**Цель исследования** – повысить эффективность лечения и восстановить репродуктивную функцию у пациенток с наружным генитальным эндометриозом.

Для достижения поставленной цели определены следующие **задачи исследования:**

1. Охарактеризовать клиническое течение наружного генитального эндометриоза, ассоциированного с бесплодием, в гинекологических отделениях и оценить факторы, влияющие на их развитие.

2. Определить уровень 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови и его связь с клиническими симптомами наружного генитального эндометриоза.

3. Изучить и сопоставить иммунологические показатели в перитонеальной жидкости и сыворотке крови у пациенток с бесплодием на фоне НГЭ в зависимости от методов послеоперационного ведения.

4. Оценить степень изменения концентрации сосудисто-эндотелиальных факторов роста и их прогностическую значимость в случаях наступления беременности у пациенток с НГЭ.

5. Оценить возможность восстановления овариального резерва у женщин, подвергнутых оперативному вмешательству по поводу эндометриоидных кист при различных схемах ведения после хирургического лечения.

6. Разработать программу ведения больных с наружным генитальным эндометриозом, направленную на повышение репродуктивного потенциала в зависимости от схем медикаментозного лечения пациенток.

### **Научная новизна исследования**

Показана высокая распространенность низкого содержания 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови у пациенток с НГЭ и бесплодием, обратившихся за лечением в гинекологические отделения РКБ Республики Дагестан.

Впервые доказана зависимость показателей цитокинового баланса и сосудисто-эпителиального фактора роста в сыворотке крови и перитонеальной жидкости от различных схем ведения пациенток, что играет определенную роль в повышении фертильности у женщин с эндометриозом.

Установлена взаимосвязь между уровнем 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови и эффективностью лечения клинических симптомов наружного генитального эндометриоза.

Впервые изучена степень влияния дифференцированного подхода к ведению пациенток с бесплодием на фоне эндометриоза на функциональную активность яичников и их репродуктивный потенциал.

### **Теоретическая и практическая значимость.**

Полученные результаты позволили систематизировать и расширить область знаний, касающихся изменений уровня витамина D у пациенток с НГЭ, подтверждения его влияния на эффективность лечения и фертильность.

Практическая значимость работы заключается в обосновании разработанной программы лечения бесплодия на фоне НГЭ, возможности ее применения в повседневной практике. Показано, что у всех поступивших на обследование и лечение НГЭ в сочетании с бесплодием в отделения оперативной гинекологии №1 и №2 Республиканской клинической больницы г. Махачкалы, были выявлены недостаточность или дефицит витамина D, рекомендуется обязательное исследование 25(ОН)D с целью выбора режима дозирования и скорейшего достижения таргетингового уровня 25-гидроксикальциферола для повышения продуктивности лечения. Дифференцированный режим дозирования с целью восстановления нормального уровня витамина D рекомендуется всем пациенткам с НГЭ и бесплодием, позволяет повысить результативность восстановления репродуктивной функции в 2 раза, снизить частоту возникновения болевого синдрома в 2,8 раза, нарушения менструальной функции - в 1,7 раза, достичь в 1,4 раза более значимых показателей уровня АМГ, повысить эффективность вспомогательных репродуктивных технологий в 1,3 раза.

Восстановление нормального уровня витамина D с использованием лечебных доз колекальциферола рекомендуется всем пациенткам с НГЭ и бесплодием после скрининга уровня 25(ОН)D в сыворотке крови на этапе подготовки к оперативному лечению, а также в поддерживающих дозах после достижения соответствующей концентрации, легко применима в повседневной практике.

### **Методология и методы исследования**

Методологически исследование было построено на использовании системного подхода, позволяющего раскрыть взаимосвязь между повышением уровня провоспалительных цитокинов и рецептора I к сосудисто-эпителиальному фактору роста со сниженным уровнем витамина D, которая может быть звеном, определяющим степень и тяжесть клинических проявлений при НГЭ и развитием бесплодия. Изучен анамнез 240 пациенток, проведены общеклинические лабораторные исследования, определение 25-гидроксикальциферола (25(ОН)D) в сыворотке крови, иммунологическое исследование, динамическое гормональное обследование пациенток с использованием современных инструментальных методов диагностики. Обследованные нами женщины, разделенные на 4 группы в

зависимости от методов лечения. Наблюдение за больными проводилось как в дооперационный период, так и в течение последующего периода длительностью от 1 года до полутора лет.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Частота выявления бесплодия у женщин с НГЭ составляет 83%. Взаимосвязь между повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, рецептора VEGF-R1 и сниженным уровнем витамина D в сыворотке крови и перитонеальной жидкости, может быть звеном, определяющим степень и тяжесть клинических проявлений при НГЭ и развитием бесплодия.

2. Зависимость показателей цитокинового баланса и маркеров неоангиогенеза от дефицита 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови у женщин с НГЭ играет определенную роль в клинической эффективности терапии и частоты рецидивов заболевания. Обратная зависимость между частотой наступления беременности и снижением уровня маркеров ангиогенеза, более выраженная в группе с комплексным лечением, может быть косвенным свидетельством влияния 25-гидроксикальциферола на неоангиогенез.

3. Комплексная терапия, включающая хирургическое вмешательство и консервативное лечение, позволяет повысить эффективность лечения симптомов НГЭ, сохранить овариальный резерв и способность к зачатию, увеличивает продолжительность безрецидивного периода.

### **Степень достоверности результатов исследования**

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, современными методами исследования, которые соответствуют поставленным в работе целям и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа. Полученные результаты исследования проанализированы с помощью традиционных методов описательной статистики с использованием вариационного, регрессионного, дисперсионного, системного многофакторного анализа с позиции доказательной медицины.

### **Апробация материала диссертации**

Материалы диссертации доложены на VIII Международной Научно-Практической Конференции «Актуальные вопросы медицины» и «Второй спутниковый форум по общественному здоровью и политике здравоохранения» г.

Баку, Азербайджан, 2019 г., а также на совместном заседании Ассоциации акушеров-гинекологов Республики Дагестан и кафедр акушерства и гинекологии Факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов и лечебного факультета Дагестанской государственной медицинской академии, как апробационной комиссии 25 февраля 2020 г.

#### **Внедрение результатов исследования**

Полученные результаты внедрены в практическую работу отделения оперативной гинекологии №1 и №2 Республиканской клинической больницы г. Махачкалы, а также в Кабинете планирования семьи и репродукции г. Махачкалы.

Полученные данные используются при чтении лекций, проведении практических занятий и семинаров с клиническими ординаторами и слушателями циклов повышения квалификации на кафедре акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной эндоскопии ФПК и ППС ГБОУ ВО ДГМУ МЗ РФ ФПК и ППС ГБОУ ВО «ДГМУ» Минздрава России.

#### **Личный вклад автора**

Соискатель непосредственно участвовал во всех этапах диссертационного исследования. Автором, совместно с научным руководителем, определены цель, задачи, разработан дизайн научного исследования. Автор лично проводил систематизацию литературных данных по теме диссертации, отбор пациенток для включения в исследование, анкетирование пациенток, формирование клинических групп, разработку карт обследования и наблюдения пациенток, забор биологического материала для исследований, проводил инструментальные исследования, анализ и научное обоснование полученных результатов, выполнил статистическую обработку полученных данных, а также написание диссертации. Научные статьи написаны автором единолично или в соавторстве.

#### **Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета**

Работа выполнена в рамках комплексной научной темы кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России. Номер государственной регистрации темы - АААА-А17-117112020014-0.

#### **Соответствие паспорту специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.01 – «Акушерство и гинекология» по области:

1. Изучение эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний.



## Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рецензируемых ВАК, 1 статья – в издании, индексируемом в международных цитатно-аналитических базах данных Scopus.

### Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, изложения материалов и методов исследования, главы, освещающей результаты собственных исследований. В заключении обсуждаются результаты исследований, имеются выводы, практические рекомендации и список использованной литературы.

Работа изложена на 103 страницах машинописного текста, содержит 11 таблиц и 9 рисунков.

Указатель литературы включает 108 источников, 25 – на русском языке и 83 – на иностранных языках.

### ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В исследование включено 240 пациенток с НГЭ и бесплодием, которым была проведена лапароскопия. Все женщины были разделены на группы: 1 -я группа – 60 женщин после лапароскопии с сохранением резерва овариальной ткани, но без коррекции недостаточности витамина D; 2-я группа – 60 женщин после лапароскопии с сохранением резерва овариальной ткани + витамин D; 3-я группа – 60 женщин после лапароскопии с сохранением резерва овариальной ткани + диеногест (без коррекции недостаточности витамина D); 4-я группа - 60 женщин после лапароскопии с сохранением резерва овариальной ткани + диеногест + витамин D.

*Критерии включения:* 1. Репродуктивный возраст (от 25 до 35 лет). 2. Хирургическое вмешательство (лапароскопия или лапаротомия) произведено по причине доброкачественного гинекологического заболевания. 3. Хирургическое вмешательство, проведенное пациентке, показало либо отсутствие видимых эндометриoidных поражений, либо гистологически подтвержденные эндометриoidные поражения: поверхностный эндометриоз, эндометриoidные кисты яичников, глубокий инфильтративный эндометриоз.

*Критерии исключения:* 1. Беременность 2. Психические заболевания. 3. Злокачественные заболевания. 4. В исследование не включались пациентки моложе 25 лет, в связи с возможностью незавершенного остеосинтеза в этом возрасте. 5. Наличие острых воспалительных заболеваний органов малого таза и инфекций, передающихся половым путем. 6. Эндокринные заболевания, включая ожирение.

**Методы исследования.** Обследование проводилось поэтапно. Всем пациенткам проводились общеклинические лабораторные и инструментальные исследования в соответствии нозологии имеющейся патологии. Стадия эндометриоза определялась согласно классификации Американского общества фертильности (r-AFS) 1996 г. пересмотра. Для оценки интенсивности боли у обследуемых пациенток использовали визуально-аналоговую шкалу боли. Уровень витамина D в динамике выявляли путем определения уровня 25(OH)D в сыворотке крови хемилюминесцентным методом с использованием наборов и калибраторов фирмы «RocheDiagnostics» (Германия) для анализатора Architect 2000 (США) в соответствии с международной программой стандартизации определения витамина D – DEQAS. Дефицит витамина D диагностировался при уровне 25(OH)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл, недостаточность витамина D устанавливалась при концентрации 25(OH)D в сыворотке крови  $>21<29$  нг/мл, нормальный уровень витамина D - при концентрации 25(OH)D в сыворотке крови более 30 нг/мл. Выраженным дефицитом витамина D считалось состояние, при котором концентрация 25-гидроксикальциферола в крови менее 10 нг/мл. Для оценки овариального резерва у всех пациенток рассчитывался объем яичников и подсчитывалось количество антральных фолликулов. Интерлейкиновый статус (интерлейкин 1, бета (IL-1 $\beta$ ), интерлейкин 6 (IL-6), интерлейкин 4 (IL-4)), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ), рецептор I к сосудисто-эпителиальному фактору роста (VEGF-R1, VEGF-A) в сыворотке крови обследованных женщин определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием соответствующих стандартных реагентов (Cloud-CloneCorp., Китай; R&DSYSTEMS Inc., США). Определение уровня антимюллерова гормона (АМГ), а также фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в плазме крови проводили на 2-3 день менструального цикла методом ИФА.

**Программа ведения женщин с НГЭ, планирующих зачатие:** в двух группах - 2-ой и 4-ой – до хирургического лечения проводили коррекцию недостаточности витамина D в сыворотке крови путем назначения препарата в форме D<sub>3</sub> (колекальциферол) в течение 4-8 недель. Дозировку колекальциферола определяли в соответствии со степенью недостаточности витамина D, выявленной при первичном обследовании, (7000 МЕ в сутки), причем курсовая доза, в соответствии с рекомендациями, составляла 200 тыс. МЕ, при терапии недостаточности и 400 тыс. МЕ – дефицита витамина D. В дальнейшем переходили на поддерживающую дозу (500 МЕ) колекальциферола до наступления беременности. У пациенток 3-ей и 4-ой групп послеоперационная гормональная терапия НГЭ диеногестом в дозе 2 мг в непрерывном режиме в

течении 3-6 месяцев и оценка ее эффективности по степени воздействия на фертильность осуществлялась в течение года с момента окончания этой терапии. Таким образом, эффективность проводимого комплексного лечения оценивалась путем подсчета общего количества наступивших беременностей у пациенток в течение 1 года после лапароскопической операции в 1-ой и 2-ой группах или после отмены диеногеста в 3-ей и 4-ой группах.

**Статистическая обработка данных** осуществлялась с помощью программного пакета Statistica 6.1 (StatSoft) и Microsoft Excel v. 11.8 (Microsoft corporation). Для оценки полученных данных использовались непараметрические критерии: U критерий Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса и критерий t критерий Фишера. Связь между изучаемыми показателями оценивалась по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (rS). Статистически значимыми считались отличия при  $P < 0,05$  (95%-й уровень значимости) и при  $P < 0,01$  (99%-й уровень значимости), однако, при сравнении между собой всех групп (которых было 4), достоверной считалась  $P < 0,0085$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В результате проведенного нами исследования было обнаружено, что у всех обследованных с НГЭ и бесплодием наблюдался низкий уровень концентрации витамина D в организме при первичном обследовании. Причем у половины пациенток гиповитаминоз был на уровне недостаточности, у 40,1% – на уровне дефицита, а у 12,1% - на уровне выраженного дефицита (рис. 1).

Основной причиной дефицита витамина D в организме является недостаточная инсоляция, возраст, нарушение диеты, даже прием поливитаминных комплексов не снижают риска развития дефицита витамина D. В нашем исследовании мы не выявили различий в показателях уровня витамина D по сезонности и региону постоянного проживания обследованных пациенток. Кроме того, не было обнаружено зависимости уровня витамина D от возраста и социально-бытовых условий. Отсутствие разницы в насыщении витамином D организма у обследованных нами женщин по сезонам связано, по всей видимости, с тем, что исследование проводилось в регионе, где нет выраженного колебания продолжительности дня и ночи по сезонам, как это можно наблюдать в более северных регионах, количество солнечных дней не зависит от времени года, а также существуют культурные особенности питания, с преобладанием мучной пищи, и ношения одежды, покрывающей большую часть тела, в том числе и голову.

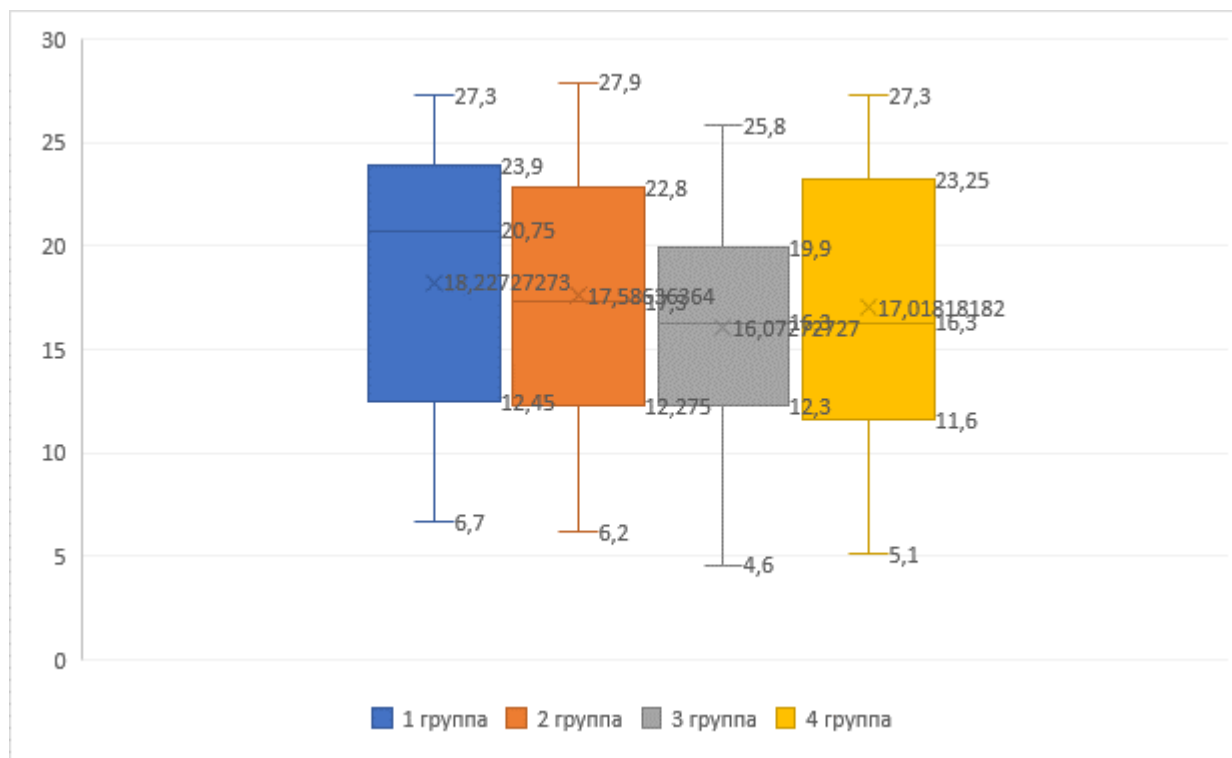


Рисунок 1 – Уровень концентрации витамина D в обследованных группах при первичном обследовании (нг/мл)

Возможность разделить обследованных на группы с гормональным лечением и без него появилась из-за того, что в силу особенностей менталитета, семейных обстоятельств, часть пациенток не готова была ждать еще 3-6 месяцев после хирургического лечения, продолжая терапию диеногестом, и от гормональной терапии отказалась.

Тем не менее, при клинико-статистическом анализе социально-бытовых условий, истории заболевания, сопутствующей соматической патологии все группы были сопоставимы. Практически каждая вторая из обследованных по группам женщин обращала внимание на обильные менструации. Опсоменорея наблюдалась в 8,3% случаев в 1-ой группе, в 13,3% случаев во 2-ой группе, в 5,0% случаев в 3-ей группе и в 3,3% случаев в 4-группе ( $p > 0,05$ ). Большинство женщин в обследованных группах отмечали жалобы на дисменорею (71,7-80,0% по группам). При оценке интенсивности болевого синдрома с использованием визуально-аналоговой шкалы было отмечено, что чаще всего среди обследованных женщин наблюдалась боль средней интенсивности (5-7 баллов) в 45,0-48,3% случаев. Эти боли возникали во II фазе менструального цикла, усиливались к 1-му дню менструации, сопровождалась чувством вздутия живота, изменением настроения, головными болями, раздражительностью или депрессией. На диспареунию жаловались 25,0-31,7% женщин. В целом, интенсивность тазовой боли, оцененная по ВАШ, соответствовала  $6,9 \pm 0,5$  балла в

1-ой группе,  $7,1 \pm 0,4$  балла во 2-ой группе,  $6,5 \pm 0,4$  балла в 3-ей группе и  $6,8 \pm 0,6$  балла в 4-ой группе.

Анализ гинекологических заболеваний выявил, что среди перенесенных гинекологических заболеваний гениталий наиболее часто отмечался хронический аднексит (33,3-41,7% по группам), также встречались такие заболевания в анамнезе, как метроэндометрит, эктопия шейки матки (16,7-28,3%), инфекции, передающиеся половым путем (38,3-53,3%), гиперпластические процессы эндометрия (20,0-33,3%).

Большинство обследованных пациенток лечились консервативно по поводу вышеперечисленных осложнений, также у 46,7-65,0% из них проводилось гормональное подавление гетеротопий. При колебаниях от 2 до 16 лет длительность бесплодия составила в среднем по группам 5,8-6,5 лет. Причем, в обследованных группах значительно преобладало первичное бесплодие: в 1-ой группе – в 81,7% случаев ( $p_{1-2}=0,014$ ), во 2-ой группе – в 86,7% ( $p_{2-4}=0,017$ ), в 3-ей группе – в 80,0% ( $p_{3-4}=0,018$ ) и в 4-ой группе – в 83,3% ( $p_{1-4}=0,022$ ). Длительность первичного бесплодия в среднем составляла  $6,9 \pm 2,5$  лет в 1-ой группе ( $p_{1-2}=0,052$ ),  $6,3 \pm 1,7$  лет во 2-ой группе ( $p_{2-4}=0,010$ ),  $6,7 \pm 2,9$  лет в 3-ей группе ( $p_{3-4}=0,019$ ) и  $6,9 \pm 2,1$  лет в 4-ой группе ( $p_{1-4}=0,042$ ), а вторичного –  $3,7 \pm 1,1$  года в 1-ой группе ( $p_{1-2}=0,025$ ),  $4,0 \pm 0,9$  года во 2-ой группе ( $p_{2-4}=0,031$ ),  $3,2 \pm 1,3$  в 3-ей группе ( $p_{3-4}=0,013$ ) и  $3,8 \pm 1,1$  года в 4-ой группе ( $p_{1-4}=0,029$ ). Среди пациенток с вторичным бесплодием в 1-ой группе 8,3% (3) предыдущие беременности закончились срочными родами через естественные родовые пути, у одной – путем операции кесарева сечения, во 2-ой группе срочные роды были у 5,0% (2) женщин, в 3-ей группе – у 11,7% (5) и в 4-ой группе – у 10,0% (4) обследованных соответственно. Два случая кесарева сечения отмечено в 3-ей группе – 3,3%. Искусственное прерывание беременности в ранних сроках было у 13,3% женщин в 1-ой группе, в 8,3% - во 2-ой группе, 10,0% в 3-ей группе и в 6,7% случаев в 4-ой группе. Кроме того, были отмечены случаи самопроизвольных выкидышей с последующим выскабливанием в 1-ой группе у 2 обследованных (3,3%), во 2-ой группе - у 1 (1,7%), в 3-ей группе – у 4 (6,7%) и в 4-ой группе – у 4 (6,7%) соответственно. У 1 пациентки из 2-ой группы в анамнезе имелось ручное обследование полости матки, в 3-ей группе также у одной из обследованных упоминалось такое осложнение послеродового периода, как лохиометра.

При анализе сопутствующей соматической патологии в обследованных группах фиброзно-кистозная мастопатия обнаруживалась наиболее часто (в 66,7-81,7% случаев по группам), следующей по частоте развития была

железодефицитная анемия (58,7-70,0%), развивающаяся в результате несбалансированного, нерационального питания. Низкое содержание витамина D в большинстве продуктов питания, само по себе, представляет риск дефицита, развитие которого становится еще более вероятным при аллергии на молочный белок, непереносимости лактозы, ововегетарианстве и строгом вегетарианстве. Дефицит витамина D может возникнуть при нарушении переваривания жиров при различных синдромах мальабсорбции и, как следствие, недостаточном всасывании витамина D из желудочно-кишечного тракта. Из заболеваний желудочно-кишечного тракта, кроме хронических гастритов и энтероколитов, выявленных в 15,0-26,7% случаев по группам, наблюдался холецистит и дискинезия желчевыводящих путей, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит.

Наследственный анамнез был отягощен по развитию генитального эндометриоза у 13,3% пациенток 1-ой группы, у 15,0% 2-ой группы, у 10,0% 3-ей группы и 6,7% 4-ой группы ( $p > 0,05$ ); по онкологическим заболеваниям репродуктивной системы у 3 (5,0%) женщин из 1-ой группы и 5 (8,3%) из 4-ой группы.

Таким образом установлено, что в обследованных группах пациентки имеют в большинстве случаев различные нарушения менструального цикла, высокую частоту гинекологической и соматической патологии, которые могут быть как провоцирующим фактором развития дефицита витамина D, так и результатом низкого статуса этого витамина, как, например, вегетососудистая дисфункция, астеноневротический, ипохондрический синдромы, обнаруженные у 45,0-53,3% обследованных по группам. Причем, наблюдавшаяся во всех группах соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы протекала у 18,3-25,0% пациенток в группах по гипертоническому типу. В конечном итоге, статистической разницы в проявлениях данных нарушений по группам не обнаружено.

В литературе имеются данные о том, что устранение дефицита витамина D в сочетании с низкокалорийной диетой и дозированной физической нагрузкой способствует нормализации массы у 40,9% больных с избытком массы тела. В наше исследование мы не включали женщин с ожирением, однако наблюдали пациенток с избыточной массой тела (ИМТ 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>) практически с той же частотой, что и с нормальными росто-весовыми показателями. Мы не предлагали больным специальных низкокалорийных диет, только рекомендовали к употреблению продукты с высоким содержанием витамина D (рыба, особенно лосось и сельдь), рыбий жир, грибы, жирные молочные продукты, яичный

желток, сыр, говяжья печень). В динамике наблюдений мы наблюдали изменения веса у пациенток в сторону понижения, однако статистической разницы выявлено не было.

Во время хирургического этапа в 33,3% случаев в 1-ой группе, в 48,3% во 2-ой группе, в 51,7% в 3-ей группе и в 38,3% в 4-ой группе выполнялся односторонний сальпингоовариолизис ( $p>0,05$ ), у 20,0% больных в 1-ой группе, у 18,3% во 2-ой группе, у 16,7% в 3-ей группе и у 33,3% в 4-ой группе – двухсторонний сальпингоовариолизис ( $p<0,05$ ). При обнаружении кист яичников в 100% случаев при помощи биполярной энергии в пределах здоровых тканей производилась цистэктомия. Левосторонняя цистэктомия была выполнена у 13,3-26,7% пациенток по группам, правосторонняя – у 21,7-31,7% соответственно. Двухсторонняя цистэктомия выполнялась у 8,3-18,3% больных соответственно.

При анализе соотношении гетеротопий разных цветов было выявлено, что во всех группах доминировали по частоте встречаемости и размеру фиолетовые и красные. Чаще всего они располагались в Дугласовом пространстве, значительно реже (в 6,7-11,7% случаев по группам ( $p>0,05$ )) в области пузырно-маточной складки, и (в 5,0-8,3% случаев по группам ( $p>0,05$ )) были рассредоточены по брюшине малого таза.

Следует отметить, что применение колекальциферола для нормализации статуса витамина D позволило достаточно быстро и эффективно достичь нормальных показателей 25(OH)D в сыворотке крови. Спустя 2 месяца после назначения колекальциферола с целью восстановления статуса витамина D мы сравнили показатели. В 1-ой группе содержание 25(OH)D в сыворотке крови  $17,3\pm 5,3$  нг/мл ( $p_{1-2}=0,004$ ), во 2-ой группе –  $38,6\pm 7,4$  нг/мл ( $p_{2-4}=0,018$ ), в 3-ей группе –  $17,2\pm 5,1$  нг/мл ( $p_{3-4}=0,003$ ) и в 4-ой группе  $35,6\pm 4,7$  нг/мл ( $p_{1-4}=0,003$ ). Причем во 2-ой группе уровень 25-гидроксивитамина D выше 50,0 нг/мл наблюдался у 11,7% обследованных, а в 4-ой группе – у 15,0% ( $p_{2-4}=0,007$ ). Каких-либо строгих или специальных диет пациентки не придерживались.

Проведение лапароскопии позволило нам сравнить данные о популяционном составе иммунокомпетентных клеток перитонеальной жидкости (ПЖ) у больных с нормальным статусом витамина D и с недостаточностью. Согласно полученным данным, у пациенток 1-ой и 3-ей групп с низким уровнем витамина D наблюдалось достоверно большее относительное и абсолютное количество макрофагов, а процентное соотношение лимфоцитов было ниже, хотя абсолютные показатели практически не менялись в связи с возрастанием общей клеточной насыщенности ПЖ (таблица 1). Уровень провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, а также ФНО- $\alpha$ , поддерживающих картину воспаления в

ПЖ, в группах с недостаточностью витамина D был достоверно выше (в 1,6-1,2 раза в сравнениях по группам).

При эндометриозе в ПЖ происходят воспалительные изменения, приводящие к пролиферации, активации и фагоцитарной дисфункции макрофагов (Sharpe-Timms K.L., et al., 2002; Orazov M.R., 2015), секреции провоспалительных факторов и факторов ангиогенеза, увеличению количества натуральных киллеров и Т-лимфоцитов, а также к нарушению их функции, снижению цитотоксической активности.

**Таблица 1 – Популяционный состав иммунокомпетентных клеток ПЖ в зависимости от методов лечения.**

Группы	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Нейтрофилы $\times 10^9/\text{л}$	Макрофаги $\times 10^9/\text{л}$	Лимфоциты $\times 10^9/\text{л}$
		%	%	%
1	2,85±0,15	0,34±0,07	1,84±0,16	0,41±0,03
		12,31±0,45	64,21±3,59	20,19±2,37
2	1,68±0,06	0,19±0,04	0,58±0,03	0,71±0,05
		15,11±0,85	39,24±2,15	43,3±2,51
3	2,86±0,04	0,33±0,02	1,80±0,09	0,39±0,02
		12,8±1,04	65,29±2,87	25,9±2,08
4	1,59±0,08	0,18±0,01	0,59±0,04	0,72±0,04
		15,21±0,66	40,91±1,58	44,55±2,31
	$p_{1-2}=0,0008$ $p_{2-4}=0,0101$ $p_{3-4}<0,0001$ $p_{1-4}=0,0002$	$p_{1-2}=0,00015$ $p_{2-4}=0,084$ $p_{3-4}<0,0001$ $p_{1-4}=0,0071$	$p_{1-2}<0,0001$ $p_{2-4}=0,066$ $p_{3-4}=0,0042$ $p_{1-4}=0,0007$	$p_{1-2}=0,0084$ $p_{2-4}=0,082$ $p_{3-4}<0,0001$ $p_{1-4}=0,0003$

Наличие низкого уровня витамина D также негативно влияет на показатели иммунного статуса, соответственно патологические сдвиги одинаковой направленности удваивают отрицательное воздействие на патологический процесс и снижают степень фертилизации пациенток с НГЭ.

Как видно из приведенных в таблице 2 данных, уровни провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, а также ФНО- $\alpha$ , поддерживающих картину воспаления в ПЖ, в группах с недостаточностью витамина D достоверно выше (в 1,6-1,2 раза в сравнениях по группам).

Также, как и в сыворотке крови, различий по группам уровней противовоспалительного IL-4 в ПЖ не установлено.



**Таблица 2 – Уровень цитокинов в ПЖ в зависимости от методов лечения.**

Группы	IL-1 $\beta$ , пг/мл	IL-6, пг/мл	ФНО- $\alpha$ , пг/мл	IL-4, пг/мл
1	491,2 $\pm$ 38,5	88,5 $\pm$ 5,49	54,6 $\pm$ 2,44	60,2 $\pm$ 2,75
2	326,6 $\pm$ 35,2	59,7 $\pm$ 4,07	24,7 $\pm$ 2,63	58,7 $\pm$ 3,75
3	368,6 $\pm$ 47,2	78,3 $\pm$ 3,67	36,6 $\pm$ 2,09	59,3 $\pm$ 3,03
4	315,1 $\pm$ 40,8	55,5 $\pm$ 4,28	22,3 $\pm$ 2,17	61,7 $\pm$ 4,24
	p <sub>1-2</sub> =0,0004 p <sub>2-4</sub> <0,0001 p <sub>3-4</sub> =0,000015 p <sub>1-4</sub> =0,0002	p <sub>1-2</sub> =0,00018 p <sub>2-4</sub> <0,0001 p <sub>3-4</sub> <0,0001 p <sub>1-4</sub> =0,00005	p <sub>1-2</sub> <0,0001 p <sub>2-4</sub> <0,0001 p <sub>3-4</sub> =0,0002 p <sub>1-4</sub> =0,00021	p <sub>1-2</sub> =0,0087 p <sub>2-4</sub> =0,00003 p <sub>3-4</sub> <0,0001 p <sub>1-4</sub> =0,0005

Современные представления о патогенезе эндометриоза свидетельствуют о том, что это заболевание соответствует всем критериям аутоиммунных заболеваний, т.к. наблюдается воспаление на фоне нарушенной иммунной регуляции. Исследования С.А. Gysemans и соавт. (2014) доказывают противовоспалительную, антипролиферативную и иммуномодулирующую особенность воздействия витамина D на организм, путем влияния на синтез некоторых провоспалительных цитокинов, препятствуя транскрипции ряда их генов. Активация IL-6, IL-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , обнаруженная в нашем исследовании у женщин с недостаточностью или дефицитом витамина D, свидетельствует о системном воспалении, приводящем к изменениям и в перитонеальной жидкости, что, в свою очередь влияет на качество и активность сперматозоидов, замедляет акросомальное взаимодействие и объединение сперматозоида с овоцитом, снижению фертильности. Нормализация статуса витамина D приводит к изменениям цитокинового соотношения, что подтверждается повышением числа беременностей в обследованных группах в 1,6 раза только при коррекции недостаточности витамина D и в 2,3 раза при коррекции недостаточности на фоне гормонального лечения диеногестом (таблица 3).

Основной задачей нашего исследования было определить степень влияния витамина D на восстановление фертильности на фоне НГЭ, поэтому необходимо было определить уровень АМГ и ФСГ до операции и после операции или после окончания гормональной терапии с целью исследования степени влияния хирургического лечения на овариальный резерв.

В итоге контроль уровня АМГ в динамике лечения показал, что средние его значения в 1,4 раза выше на фоне коррекции витамин D-дефицитного состояния.

**Таблица 3 - Показатели цитокинового состава в сыворотке крови пациенток с НГЭ в группах с недостаточностью и без недостаточности витамина D**

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
IL-1 $\beta$ , пг/мл	15,94 $\pm$ 2,41	8,27 $\pm$ 2,75	11,82 $\pm$ 1,24	6,36 $\pm$ 1,87
Достоверность отличий	p1-2=0,0041	p2-4=0,0076	p3-4=0,0061	p1-4=0,0015
IL-6, пг/мл	7,51 $\pm$ 2,18	4,17 $\pm$ 2,74	5,93 $\pm$ 2,27	4,35 $\pm$ 1,71
Достоверность отличий	p1-2=0,0001	p2-4=0,0087	p3-4=0,0035	p1-4=0,0019
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	15,49 $\pm$ 2,73	9,23 $\pm$ 3,51	11,01 $\pm$ 3,68	7,75 $\pm$ 2,79
Достоверность отличий	p1-2=0,0052	p2-4=0,0071	p3-4=0,0078	p1-4=0,0024
IL-4, пг/мл	14,35 $\pm$ 4,17	18,73 $\pm$ 5,77	13,48 $\pm$ 4,83	17,87 $\pm$ 4,92
Достоверность отличий	p1-2=0,0075	p2-4=0,0094	p3-4=0,0043	p1-4=0,0076
VEGF-R1, нг/мл	198,1 $\pm$ 72,1	127,2 $\pm$ 69,1	176,3 $\pm$ 74,7	103,4 $\pm$ 61,2
Достоверность отличий	p1-2=0,0055	p2-4=0,0074	p3-4=0,0028	p1-4=0,0021

Кроме того, назначение колекальциферола повышает эффективность терапии эндометриоза диеногестом в 1,2 раза (таблица 4).

При анализе эффективности осложнений, связанных с эндометриозом, нами было установлено, что спустя полгода в группах, не получавших диеногест, частота рецидивирования болевого синдрома в 1,6 раза была выше в группе без коррекции недостаточности витамина D. В группах (в 3-ей и 4-ой), с применением гормонального метода лечения в комплексной терапии, частота болевого синдрома наблюдалась реже в 2,2 раза при сравнении 3-ей группы с 1-ой группой (p1-3=0,003), в 1,7 раза при сравнении 4-ой группы с 2-ой группой (p2-4=0,005), и в 2,7 раза при сравнении 4-ой группы с 1-ой группой (p1-4=0,002). Через год наблюдения максимально увеличилось количество пациенток с болевым синдромом в 1-ой группе. В итоге, наилучшие показатели в купировании болевого синдрома отмечены в 4-ой группе, получившей комбинированную терапию диеногестом на фоне нормального уровня витамина D в организме. У пациенток из этой группы жалобы на боль через год после хирургического лечения возникали в 2,8 раза реже, чем в 1-ой группе (p1-4=0,002), в 1,8 раза реже, чем во 2-ой группе (p2-4=0,0017) и в 1,3 раза реже, чем в 3-ей группе (p3-4=0,007).

**Таблица 4 - Оценка овариального резерва обследованных женщин в динамике лечения.**

	Группы	АМГ (нг/мл)	ФСГ (мМЕд/мл)	Число фолликулов в ОЯ	Число фолликулов в ИЯ
До операции	1	3,85±0,38	7,04±0,33	5,58±0,49	7,35±0,82
		(0,28-6,9)	(6,14-8,7)	(4-8)	(6-8)
	2	3,91±0,35	6,12±0,71	6,47±0,21	8,71±0,63
		(0,81-7,88)	(4,5-8,2)	(5-8)	(4-7)
	3	3,81±0,17	6,75±0,07	5,62±0,25	8,05±0,91
		(0,3-8,47)	(3,6-7,9)	(3-7)	(6-9)
4	3,89±0,22	7,21±0,18	6,08±0,51	8,27±0,58	
	(0,72-5,4)	(4,8-8,0)	(4-8)	(4-8)	
После ХЛ	1	1,14±0,54	11,47±0,19	3,35±0,44	6,95±0,59
		(0,22-2,3)	(8,3-16,4)	(3-5)	(5-9)
	2	2,04±0,99	9,7±0,46	4,12±0,31	7,62±0,79
		(0,15-2,31)	(5,7-10,84)	(2-5)	(5-10)
	3	1,62±0,22	10,72±0,83	3,91±0,98	7,55±0,43
		(0,3-2,08)	(5,06-12,1)	(2-4)	(3-9)
	4	2,69±0,37	8,47±0,91	4,82±0,74	7,56±0,69
		(0,28-2,42)	(7,3-11,13)	(2-5)	(4-9)
		p <sub>1</sub> =0,0003	p <sub>1</sub> =0,00002	p <sub>1</sub> <0,0001	p <sub>1</sub> =0,0084
		p <sub>2</sub> <0,0001	p <sub>2</sub> <0,0001	p <sub>2</sub> <0,0001	p <sub>2</sub> =0,0005
	p <sub>3</sub> <0,0001	p <sub>3</sub> <0,0001	p <sub>3</sub> =0,0042	p <sub>3</sub> <0,0001	
	p <sub>4</sub> =0,0002	p <sub>4</sub> =0,0071	p <sub>4</sub> =0,0007	p <sub>4</sub> =0,0003	

Через 1 месяц после лечебно-диагностической лапароскопии нарушения менструального цикла наблюдались у 3-х пациенток в 1-ой группе и 2-х – во 2-ой группе. Спустя 3 месяца, частота жалоб на нарушение менструальной функции в данных группах увеличилась до 8,3% в 1-ой группе и осталась на прежнем уровне 3,3% во 2-ой группе (p<sub>1-2</sub>=0,0026). Через 6 месяцев после завершения терапии диеногестом у пациенток 3-ей и 4-ой групп и спустя 6 месяцев после операции у 1-ой и 2-ой групп это осложнение встречалось в 10,0% случаев в 1-ой группе (p<sub>1-2</sub>=0,0089), в 6,7% - во второй группе (p<sub>2-4</sub>=0,0018), в 3,3% - в 3-ей группе (p<sub>3-4</sub>=0,0072) и в 1,7% в 4-ой группе (p<sub>1-4</sub>=0,0059).

Год наблюдения дал следующие результаты – назначение витамина D позволило снизить частоту развития нарушений менструальной функции в 1,6 раз в той ситуации, когда гормональной терапии не проводилось (p<sub>1-2</sub>=0,0073), и в 1,7 раза, когда восстановление и контроль статуса витамина D сопровождался приемом диеногеста (p<sub>2-4</sub>=0,061). Низкий уровень витамина D и отсутствие

гормональной коррекции привело к ухудшению этого показателя в 4 раза при сравнении 1-ой и 4-ой групп ( $p_{1-4}=0,0038$ ).

Исследование показало, что частота наступления беременности заметно отличалась по группам. В 1-ой группе факт наступления беременности зафиксирован в 21,7% (13) наблюдений ( $p_{1-2}=0,0057$ ), во 2-ой – у 35,0% (21) пациентки ( $p_{2-4}=0,019$ ), в 3-ей – у 48,3% (29) ( $p_{3-4}=0,0062$ ) и в 4-ой – 51,7% (31) ( $p_{1-4}=0,0037$ ). Причем количество беременностей в группах отличалось по времени. Во 2-ой группе более активное зачатие наблюдалось с 3 до 6 месяцев после хирургического лечения, что, вероятно, связано с постепенным насыщением организма витамином D. В остальных группах большая частота беременностей наблюдалась в первые 3 месяца после оперативного лечения в 1-ой группе и после окончания курса приема диеногеста во 3-ей и 4-ой группах. Кроме того, коррекция статуса витамина D позволила повысить эффективность вспомогательных репродуктивных технологий в 1,3 раза ( $p_{1-4}=0,0009$ ).

Случаи самопроизвольного прерывания и неразвивающейся беременности в общем по группам была выше в 13,3% (8) в 1-ой группе ( $p_{1-2}=0,0093$ ) и во 2-ой группе - 10,0% (6) ( $p_{2-4}=0,0087$ ), и значительно реже в 3-ей группе 6,7% (4) ( $p_{3-4}=0,0056$ ) и в 4-ой группе – 5,0% (2) ( $p_{1-4}=0,0007$ ). Т.е. достаточное насыщение витамином D организма увеличивало способность к вынашиванию в 1,3 раза, а комплексный подход к лечению НГЭ, назначение диеногеста после хирургического лечения – в 2 раза.

Выявленное нами снижение показателей сосудисто-эндотелиального фактора роста в группах с нормальным уровнем витамина D и обратная зависимость умеренной силы частоты наступления беременности от уровня VEGF в крови может подтверждать эффективность косвенного воздействия витамина D на процессы неоваскуляризации. Однако литературные данные неоднозначны. Так, у пациенток с отсутствием беременности при трубно-перитонеальном факторе бесплодия отмечалось 1,5-кратное увеличение содержания VEGF в сыворотке крови в сравнении с женщинами, имеющими положительные результаты лечения методом ЭКО. В нашем исследовании у женщин, забеременевших в результате ЭКО, уровень сосудисто-эндотелиального фактора был выше в 1,2 – 1,7 раза. Такие разнонаправленные показатели могут свидетельствовать о том, что при бесплодии на фоне эндометриоза наступление беременности может осуществляться только на фоне выраженной стимуляции ангиогенеза.

При этом частота неразвивающейся беременности в общем по группам была выше в 1-ой группе и во 2-ой группе и значительно реже в 3-ей группе и в 4-ой

группе. При повторном определении уровня VEGF-R1 у этих пациенток отмечено резкое повышение его в 1,3-2,1 раза на момент прерывания беременности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Результаты проведенного нами научного исследования у пациенток с бесплодием на фоне НГЭ позволили сделать следующие выводы:**

1. Среди обследованных пациенток с НГЭ преобладало первичное бесплодие – в 83% случаев, длительность которого в среднем составляла  $6,7 \pm 2,3$  года.

2. У всех обследованных женщин с НГЭ и бесплодием выявлен низкий уровень 25-гидроксикальциферола в организме, причем у половины пациенток выявлялась недостаточность, у 40,1% – дефицит, а у 12,1% - выраженный его дефицит (25(OH)D в сыворотке крови  $<10$  нг/мл), при этом не выявлено связи с сезонностью, географическим положением места постоянного проживания (сельская местность или город), возрастом и социально-бытовыми условиями. Данное состояние успешно корректируется лечебными дозами колекальциферола за 8-12 недель с последующим переходом на поддерживающие дозы.

3. Применение дифференцированного подхода к лечению бесплодия на фоне эндометриоза приводило к достоверному снижению в перитонеальной жидкости относительного и абсолютного количества макрофагов, повышению процентного соотношения лимфоцитов на фоне снижения общей клеточной насыщенности. В сыворотке крови, как и в перитонеальной жидкости наблюдалось снижение содержания провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, а также ФНО- $\alpha$  в 1,6 раза, однако повышения уровня противовоспалительного IL-4 не наблюдалось.

4. Доказана обратная зависимость между частотой наступления беременности и снижением уровня маркеров ангиогенеза, более выраженная в группе с комплексным лечением, что может быть косвенным свидетельством влияния 25-гидроксикальциферола на неоангиогенез.

5. Контроль в динамике лечения уровня АМГ в крови показал, что средние его значения на 57,6% выше на фоне комплексной схемы лечения пациенток с бесплодием на фоне эндометриоза, а разница в концентрации ФСГ была ниже на 26,4%.

6. Комплексный подход при лечении бесплодия у женщин с эндометриозом позволяет сохранить овариальный резерв, успешность вынашивания беременности. Кроме того, повышается эффективность лечения

болевого синдрома, нарушений менструального цикла, увеличивается продолжительность безрецидивного периода.

### **Практические рекомендации**

1. Пациенткам с НГЭ, планирующим беременность, оптимальным методом лечения является лапароскопия с максимальным удалением патологически измененных тканей, последующая терапия диеногестом в течении 3-6 месяцев на фоне коррекции низкого уровня 25-гидроксикальциферола на этапе подготовки к оперативному лечению с последующей поддерживающей терапией.

2. Целесообразно прицельное обследование пациенток с НГЭ и бесплодием на предмет выявления низкого уровня 25-гидроксикальциферола.

3. Дозировку колекальциферола определять в соответствии со степенью недостаточности витамина D, выявленной при первичном обследовании (7000 МЕ в сутки), причем курсовая доза должна составлять 200 тыс. МЕ при терапии недостаточности и 400 тыс. МЕ – дефицита витамина D.

4. Уровень 25-гидроксикальциферола в сочетании с сосудисто-эндотелиальным фактором роста и цитокиновым статусом может выступить в качестве дополнительного объективного прогностического критерия клинической эффективности терапии НГЭ и восстановления репродуктивной функции.

5. Рекомендуется проводить контроль уровня АМГ в динамике, как маркера эффективности лечения бесплодия у пациенток с НГЭ.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Ахмедова С.Р. Вопросы выбора способов ведения больных с наружным генитальным эндометриозом для восстановления фертильности / Ахмедова С.Р., Омаров Н.С.-М. // **Вестник Дагестанской государственной медицинской академии.** – 2018. – № 4 (29). – С. 50–56.

2. Ахмедова С.Р. К вопросу об уровне витамина D у женщин с бесплодием на фоне эндометриоза / Ахмедова С.Р., Омаров Н.С.-М. // Тезисы XVII Международной научно-практической конференции «Российская наука в современном мире». – М., 2018. – С. 23–24.

3. Ахмедова С.Р. К вопросу об уровне витамина D у женщин с бесплодием на фоне эндометриоза / Ахмедова С.Р., Омаров Н.С.-М., Гаджимурадова С.М. // Тезисы 2-го Евразийского Саммита «Женское здоровье». – М., 2018. – С. 22–23.

4. Ахмедова С.Р. Опыт ведения женщин с эндометриозом на фоне коррекции недостаточности витамина Д / Ахмедова С.Р., Омаров Н.С.-М. // *Journal of medical review*. – 2019. – Vol. 6. – P. 8.
5. Akhmedova S.R. Determination of cytokine status indicators and angiogenesis factors in patients with external genital endometriosis and vitamin D deficiency / Akhmedova S.R., Omarov N.S.-M. // **Periódico Tchê Química**. – 2020. – Vol. 17, – n. 34. – P. 261–268.
6. Ахмедова С.Р. Влияние уровня витамина D на лечение пациенток с бесплодием, ассоциированным с наружным генитальным эндометриозом / Ахмедова С.Р., Омаров Н.С.-М., Черкесова А.У. // **Вестник Дагестанской государственной медицинской академии**. – 2020. – №2(35). – С. 20–23.
7. Ахмедова С.Р. Показатели цитокинового баланса и сосудисто-эпителиального фактора роста в зависимости от уровня витамина D у пациенток с наружным генитальным эндометриозом / Ахмедова С.Р., Омаров Н.С.-М. // **Медицинский алфавит**. – 2020. – №4. – С. 55–58.