ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДАГЕСТАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

АХМЕДОВА САИДА РАФИКОВНА

РЕПРОДУКТИВНЫЕ ПРОГНОЗЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗОМ

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Омаров Наби Султан-Мурадович

Махачкала — 2020 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ……. 4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ…… 12
1.1. Современное представление об эндометриозе и его влиянии на бесплодие…….. 12
1.2. Влияние витамина D на репродуктивное здоровье женщин…… 29
Глава 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
2.1 Материалы исследования…….. 37
2.2 Методы исследования…… 38
2.2.1 Клинические методы исследования…..…….. 40
2.2.2 Инструментальные методы исследования……..… 42
2.2.3 Лабораторные методы исследования…….…… 44
2.2.4 Хирургическое лечение…….. 48
2.2.5 Схема послеоперационного ведения пациенток с бесплодием, ассоциированным с наружным генитальным эндометриозом……. 47
2.2.6 Статистическая обработка данных…..……. 48
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ..…….. 50
3.1 Клинико-анамнестическая характеристика пациенток с наружным генитальным эндометриозом и бесплодием……. 50
3.2 Клинико-лабораторные и инструментальные результаты пациенток с наружным генитальным эндометриозом и бесплодием…. 57
3.3 Исследование уровня 25-гидроксикальциферола (25(OH)D) в сыворотке крови и оценка эффективности его коррекции……... 63
3.4 Оценка иммунологических показателей в перитонеальной жидкости и в сыворотке крови в зависимости от методов ведения пациенток…..... 66

3.5 Оценка клинической эффективности лечения……. 70
Глава 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ……...……... 78
ВЫВОДЫ…….. 89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ…….. 91
Список сокращений и условных обозначений……..…… 92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…… 93

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

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 [1, 3, 22, 24, 56, 72, 101]. Эндометриоз, по данным различных источников, встречается в 5-10% случаев у женщин репродуктивного возраста [2, 79, 97, 108]. 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% [18, 26, 64].

Надежных диагностических критериев для прогноза эффективности терапии бесплодия при наружном генитальном эндометриозе в настоящее время пока не существует [17, 26, 31, 52, 96]. 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 [52, 58, 64, 80, 97, 102]. 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 [58, 64, 73, 100, 102, 105]. В настоящее время показана эффективность комбинации хирургического лечения и гормонотерапии

для возобновления способности к зачатию и вынашиванию беременности [17, 58, 93]. 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 [3, 25, 30, 31, 99].

Степень разработанности темы

Значительное число исследований свидетельствуют о колоссальном влиянии витамина D на работу всего организма и на репродуктивные органы в частности [15, 38, 43, 76, 90]. 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 [15, 36, 38, 43, 89]. Так, витамин D, путем влияния на эндометрий (его рецептивность и структуру), реализует свое потенцированное действия на фертильность [15, 36, 61, 83, 85, 89]. 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 [10, 16, 28, 44, 63, 76].

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, низ-

козатратных 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.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать клиническое течение наружного генитального эндометриоза, ассоциированного с бесплодием, в гинекологических отделениях Республиканской клинической больницы г. Махачкалы 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

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

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 обследовании 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(OH)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 функ-

ции 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(OH)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. Проводилось изучение анамнеза 240 пациенток, общеклинические лабораторные исследования, определение 25-гидроксикальциферола (25(OH)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, наблюдалась нами 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 СЭФР-I 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, повысить уровень АМГ в 1,4 раза и способность к зачатию, увеличивает продолжительность безрецидивного периода.

Степень обоснованность и 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 результатов исследования

Материалы диссертации доложены на VIII Международной Научно-Практической Конференции «Актуальные вопросы медицины» И «Второй спут-

никовый форум по общественному здоровью и политике здравоохранения» г. Баку, Азербайджан, 2019 г.

Апробация диссертационной работы проходила на апробационной комиссии кафедр акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов и лечебного факультета Дагестанской государственной медицинской академии от 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 кафедры 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.

Публикация результатов работы

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе 2 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.

ГЛАВА 1
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современное представление об эндометриозе и его влиянии на бесплодие

Эндометриоз – представляет собой одну из главных проблем современной гинекологии, в структуре заболеваний репродуктивных органов он занимает третье место, сразу же после воспалительных заболеваний придатков матки и миомы матки. [1, 3 56, 58, 57, 72, 97, 103]. Последние исследования показывают, что эндометриозом, на сегодняшний день болеет около 176 млн. женщин, в большинстве своём это женщины репродуктивного возраста. На сегодняшний день, эндометриоз - самостоятельная нозологическая единица (эндометриоидная болезнь) и представляет собой хроническое заболевание с наличием эндометриоидных очагов (ЭО) различной локализации, которые характеризуются автономным и инвазивным ростом, молекулярно-биологической трансформацией эктопического и эутопического эндометрия [4, 27, 52, 79, 80, 97, 108].

На сегодняшний день, патогенез эндометриоза включает в себя гормональный дисбаланс, который обусловлен нарушениями в иммунном гомеостазе. По данным статистики, заболеваемость наружным генитальным эндометриозом увеличивается с каждым годом, так у 30% женщин, находящихся в репродуктивном возрасте, диагностируют эндометриоз, а по данным аутопсий - частота встречаемости эндометриоза составляет 53,7% [2, 18, 53, 88, 99, 104, 105].

Тенденция роста выявляемости случаев эндометриоза также обусловлена широким применением малоинвазивных хирургических техник, в частности - лапароскопии [26, 52, 64, 80].

В традиционной классификации эндометриоза, в зависимости от локализации ЭО, выделяют: генитальный и экстрагенитальный. Генитальный же эндометриоз, может классифицироваться на внутренний и наружный. Внутренний эндо-

метриоз представляет собой наличие ЭО в теле матки. Наружный эндометриоз поражает придатки матки, брюшину малого таза, яичники, в редких случаях ретроцервикальную область.

По данным гистологических исследований, выделяют более 20 вариантов наружного эндометриоза, включая такие варианты как суб- или интраперитонеальный (чаще везикулярный - кистозный или полиповидный), мышечно-фиброзный, кистозный (эндометриоидные кисты), пролиферативный.

За последние полвека создано более десятка различных классификаций эндометриоза, но ни одну из них нельзя назвать универсальной.

Яичники, при эндометриоидной болезни (наружном генитальном эндометриозе) поражаются в подавляющем (70%) количестве случаев [6, 7, 64, 88, 97]. В структуре кистозных образований яичников, эндометриоз составляет от 27% до 32%, по данным клинических и гистологических исследований [14, 88]. Стоит отметить, что современные классификации эндометриоза не могут выступать в роли прогностических критериев по случаям рецидива, вероятному наступлению беременности, а также в терапии тазовых болей [27, 53, 92, 108].

В перевес вышесказанному, можно указать на существование прогностического индекса фертильности при эндометриоидной болезни (EFI; Endometriosis fertility index), который доказывает свою эффективность в случае наступления естественной беременности и наличии подтверждённого диагноза эндометриоза [1, 26, 33, 81].

Интересно то, что первыми и самыми частыми проявлениями наружного эндометриоза у пациенток детородного возраста являются такие симптомы как бесплодие (чаще - первичное), невынашивание беременности, нарушения менструального цикла, тазовые боли, отсутствие эффекта от терапии воспалительных заболеваний [2, 39, 48, 60, 96, 102]. С началом половой жизни у ~30% пациенток отмечается снижение либидо и сексуальной функции, которое проявляется, к примеру, диспареуний, аноргазмией, фригидностью, неудовлетворенностью [31, 37, 53, 73]. В различные отрезки менструального цикла (чаще в менструальный и пременструальный) наблюдаются вегетативные и психические нарушения, кото-

рые проявляются в виде нарушения сна (бессонница), эмоциональной лабильности, тревожных и депрессивных состояний, повышенной раздражительности. Интересно заметить, что в ряде клинических случаев, после хирургического вмешательства и ликвидации ЭО, проявления эндометриоидной болезни купировались без каких-либо дополнительных терапевтических мер, после чего у женщин с бесплодием наступала беременность в естественном цикле [54, 67].

На сегодняшний день в России более 15% бесплодных пар. В ряде главных причин бесплодия эндометриоз занимает второе место, соответственно, после воспалительных заболеваний матки и придатков [1, 4, 14, 24]. По оценкам ВОЗ, показатель фертильности женщин (суммарный коэффициент) за последние 10 лет близится к опасно низкому уровню - 1,3 [101]. Однако, роль эндометриоза в развитии бесплодия и снижении фертильности является противоречивой, несмотря на их несомненную связь. ВОЗ, в своей классификации причин бесплодия, включает эндометриодную болезнь в перечень из 21 фактора.

В наибольшей степени изученными этиологическими факторами эндометриоза являются изменения анатомических структур органов малого таза, эндокринные заболевания и сбои в эндокринных взаимодействиях, овуляторные аномалии, изменения особенностей перитонеальной жидкости, нарушения имплантации плодного яйца, понижение функции маточных труб, снижение качества женских половых клеток и эмбрионов [6, 7, 70, 71, 81, 84, 96, 106]. В случае обнаружения бесплодия и эндометриоза одновременно, необходима параллельная коррекция. Среди женщин, обращающихся в центры вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в целях проведения ЭКО, у более чем 30% пациенток, на стадии предварительной подготовки подтверждается диагноз эндометриоидной болезни.

Достаточно часто (34%) эндометриоз протекает одновременно с гиперпластическими процессами эндометрия и миомой матки [18, 24, 33, 93].

Для определения тактики ведения пациенток с бесплодием, протекающем на фоне эндометриоза, необходимо учитывать наличие болей, продолжительность бесплодия, стадийность болезни, а также возраст пациентки [1, 59, 60].

Эндометриоз оказывает многофакторное негативное влияние на процессы оплодотворения, созревание и формирование женских половых клеток, формирование эмбриона, имплантации. К примеру, фолликулярная жидкость, попадающая в состав перитонеальной жидкости после овуляции, может создавать негативный фон для оплодотворения [45, 70, 84].

В норме оплодотворение яйцеклетки происходит непосредственно в дистальном отделе маточной трубы (ампула). Ампула маточный трубы открыта в брюшную полость, что создаёт условия для наличия там перитонеальной жидкости, определенные свойства которой, оказывают негативное влияние на процесс оплодотворения [27, 60, 66, 71, 95]. Воспалительные изменения брюшины, при наличии эндометриоидных очагов, инициируют эктопическую пролиферативную активность и увеличение объема эндометриоидной ткани [54, 59, 65, 69, 81, 104]. Перитонеальная жидкость изменяет свои свойства вследствие воспаления, что морфологически представляет собой пролиферацию, активацию и фагоцитарную дисфункцию макрофагов [34, 42, 95], происходит выделение провоспалительных факторов и факторов сосудистого роста, цитоз (в частности увеличение числа натуральных киллеров и Т-лимфоцитов), нарушение функции иммунных клеток, проявляющееся в снижении цитотоксической активности. Активность сперматозоидов в данном случае снижается за счёт активации макрофагов [27, 74, 106], кроме того выделение таких провоспалительных факторов как IL-1, IL-6 напрямую влияет на свойства сперматозоидов [67, 106]. Фактор некроза опухолей (ФНО), запуская апоптоз, активируя перекисное окисление липидов и высвобождая активные радикалы кислорода, становится причиной нарушения ядерного аппарата (в частности ДНК) мужских половых клеток [87, 107]. Также в перитонеальной жидкости женщин, страдающих эндометриозом повышается концентрация фактора, снижающего миграцию макрофагов, который напрямую снижает подвижность сперматозоидов [42, 95]. Причиной ограничения капацитации сперматозоидов также являются фактор, ингибирующий миграцию и ФНО-α [32, 41, 81]. Помимо всего прочего, перитонеальная жидкость женщин с эндометриоидной болезнью, непосредственно препятствует взаимодействию сперматозоида с яйце-

клеткой, понижает соединительные свойства головки сперматозоида с прозрачной оболочкой овоцита, вследствие действия ФНО-α, IL-1, RANTES цитокинов и фактора, ингибирующего миграцию [22, 27, 32, 41, 66].

Наличие окислительного стресса опосредует ингибирование акросомальной реакции слияния половых клеток [48, 54, 60, 94, 96]. Увеличенная продукция эмбриотоксических цитокинов и простагландинов в перитонеальной жидкости женщин, больных эндометриозом, напрямую влияет на яйцеклетки и будущий эмбрион [8, 66, 84]. ФНО ингибирует дробление двуклеточной бластоцисты и нарушает процесс прикрепления плодного яйца к стенке матки и его имплантацию в неё [87, 106, 107].

В яичниках при эндометриозе происходит образование так называемых эндометриоидных кист (эндометриомы). Они в свою очередь уменьшают функциональный объём ткани яичника, тем самым, снижая овариальный резерв женщины [18, 20, 25, 97]. Образование фолликулов при наличии эндометриоза, характеризуется рядом изменений: нарушение процесса образования стероидных гормонов, синтеза простагландинов, увеличением количества иммунокомпетентных клеток (в частности В-лимфоцитов и натуральных киллеров), изменением соотношения «моноциты − макрофаги» [34, 42, 48, 79]. Изменение концентрации провоспалительных факторов в фолликулярной жидкости оказывает влияние на овогенез: удлиняется фолликулиновая фаза, уменьшается размер доминантного фолликула, запускается процесс апоптоза в клетках кумулюса.

Несмотря на то, что до сегодняшнего времени не существует оптимальной хирургической тактики лечения эндометриоидных кист, многие авторы утверждают, что любое хирургическое лечение повлечёт за собой снижение функции яичника [1, 17, 26, 52, 58, 64, 82, 96, 97, 102].

Нормальное численное уменьшение фолликулов в яичниках, которое происходит на протяжении всей жизни женщины, до 37-летнего возраста не влияет на вероятность наступления беременности. Однако, наличие разных воспалительных заболеваний яичника, в том числе и эндометрием, уменьшает вероятность наступления беременности в более раннем возрасте. Потенциал функции яични-

ков, отражающий количество и качество фолликулов в яичниках, обозначается «овариальный резерв» [20, 97, 98]. Понятие «овариальный резерв» и «фертильность» напрямую связаны между собой, вследствие чего, все методики нарушения, сохранения или восстановления способности женщины к зачатию, реализуются с позиции влияния на овариальный резерв.

На сегодняшний день существует некоторое количество методов определения овариального резерва; все они основываются на определении количества потенциальных овоцитов. Две наиболее часто применяющихся методики - определение концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) на 3-й день менструального цикла (МЦ) и количества антральных фолликулов,определяемое с помощью УЗИ. В последние годы, наиболее актуальной и чувствительной методикой признаётся определение концентрации антимюллерова гормона (АМГ) [1, 6, 7, 20, 59, 98]. Так, в постанатальном периоде АМГ продуцируется клетками гранулезы яичников, причем максимально интенсивно он производится преантральными и малыми антральными фолликулами и практически не синтезируется на финальных стадиях фолликулогенеза [20, 79, 97]. Концентрация АМГ напрямую коррелирует с количеством антральных фолликулов, подсчитываемых при помощи УЗИ, в отличии от ФСГ или ингибина-В [98]. Преимуществом определения уровня АМГ в плазме крови является его небольшие колебания в зависимости от цикла, чего нельзя сказать о других маркёрах. Его концентрация не коррелирует с днём МЦ, а также с принимаемой гормональной терапией. Учитывая эти особенности, АМГ широко используется для определения уровня повреждения яичников после оперативных вмешательств, а также прогнозирования эффективности программ ВРТ. Концентрации АМГ в организме женщины имеют стабильные значение на протяжении всей непродуктивной жизни, и лишь в период 5 лет до менопаузы достигает неопределимых значений, что и позволяет использовать данный маркёр в качестве показателя овариального резерва и предиктора преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) [1, 6, 60]. Некоторые исследования демонстрируют снижение уровня АМГ у женщин с бесплодием, которое ассоциировано с эндометриозом [7, 20].

Согласно исследованиям, проведенным по изучению овариального резерва, даже минимальный/умеренный эндометриоз I-II стадии по классификации ASRM связан с достоверным снижением уровня АМГ у бесплодных женщин по сравнению с женщинами, имеющими трубно-перитонеальную причину бесплодия [35, 82].

Однако другим крупным исследованием, в котором принимало участие 313 пациенток с подтверждённым эндометриозом и 413 женщин без эндометриоза (контрольная группа), выявлены статистически достоверные различия в уровне АМГ только в группе женщин, перенесших оперативное вмешательство по поводу эндометрием [96, 98]. Несмотря на большое количество исследований, посвящённых этому вопросу, влияние эндометриодиной болезни на качественные показатели яйцеклеток продолжает оставаться дискуссионным вопросом. Ряд исследователей выявили снижение овариального резерва у женщин с эндометриозом яичников [35, 48, 54, 55]. Другие же авторы, доказывают, что качество яйцеклеток при эндометриозе не снижается, так как количество наступивших беременностей у женщин с эндометриоидной болезнью, даже при сниженном ответе на контролируемую яичниковую стимуляция, оставалось таким же, как и у женщин контрольной группы [13, 52, 60, 65].

Эндометриоз напрямую влияет и на матку, так как именно эндометрий обеспечивает возможность имплантации плодного яйца. Повреждение и изменение эндометрия при эндометриоидной болезни полости матки является доказанным фактом [39, 49]. Также доказано то, что изменения в эндометрии у женщин, страдающих эндометриозом, не зависят от концентрации эстрадиола и прогестерона (в течении заболевания, уровень данных гормонов обычно остаётся в пределах нормы). В самом эндометрии, наоборот, происходят обратные изменения концентрации этих гормонов [39, 40, 58]: происходит локальное выделение эстрадиола, напрямую связанное с воспалительными изменениями, а также появление устойчивости к воздействию прогестерона [35, 67]. Во время МЦ в матке происходит выработка простагландинов (ПГ), в частности Е2 и F2a. В эутопическом эндометрии, при эндометриозе определяется нарушение продукции ПГ. Актива-

ция циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и ПГ Е2 проходит под воздействием интерлейкина-1 и других цитокинов, продуцируемых макрофагами [42]. Ключевой момент у женщин с эндометриозом - активация фактора 1 стероидогенеза. Фактор транскрипции увеличивает активность простагландина Е2, стимулирующую выработку CYP19A1 (кодирующий ароматазу фактор, трансформирующий тестостерон в эстрадиол) посредством повышения активности промоутера 2А типа CYP19A1. Этот процесс способствует локальной продукции эстрадиола [42, 79], что, возможно, нарушает перистальтическую активность миометрия [39, 49]. Локальная продукция эстрадиола возможно является причиной локальной устойчивости к воздействию прогестерона [60]. При эндометриозе в эутопическом эндометрии отмечается резкое повышение количества иммунных клеток, в особенности макрофагов и дендритных клеток.

По факту данные клетки представляют из себя первичный источник цитокинов - интерлейкинов-6, -8, -10, трансформирующего фактора роста и ФНО-α, что инициирует активацию ЦОГ-2 и продукцию нейротрофического фактора, такого, как фактор роста нервов и нейротрофического фактора головного мозга [34, 45, 84, 95].

У пациенток, страдающих эндометриозом, наблюдается появление чувствительности α-адренергических и ацетилхолинергических волокон в эндометриоидных очагах, причиной этого является нейротрофический фактор головного мозга. Аналогичный процесс описывается в брюшине и в глубоких инфильтративных очагах [81, 106]. У 57,0% женщин с эндометриомами наблюдаются фенотипические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани, которая неблагоприятно влияет на клиническое течение и проявления эндометриоидных кист яичников. Так, у пациенток с проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани в 1,5 раза чаще наблюдается выраженный болевой синдром (39,4%), в 1,7 раза чаще встречается первичное бесплодие (44,3%), в анамнестических данных в 1,3 раза чаще наблюдается самопроизвольный выкидыш (28,2%) и в 1,7 раза чаще встречаются преждевременные роды (19,2%), в 1,8 раз чаще выявляется эндометриоз брюшины малого таза (73,9%; p=0,001), в 1,6 раза

чаще обнаруживаются спайки в малом тазу в ассоциации с непроходимостью маточных труб (51,2%) [53, 92, 108]. Подавление функции яичников ГнРГ или пероральными контрацептивами корректирует эти изменения в эндометрии [69, 93].

Данный эффект возможно использовать для увеличения эффективности применяемых программ ВРТ, в особенности после супрессии яичников а-ГнРГ [60, 73, 100]. Длительность медикаментозного лечения, которое необходимо для нормализации функции эндометрия при эндометриозе не имеет определенных значений. В ходе МЦ рецепторы прогестерона развиваются в фолликулярную фазу под воздействием эстрадиола. Этот процесс выполняет важные функции: антипролиферативную и стимуляцию дифференцировки воздействия прогестерона на железы эндометрия и его строму в течении лютеиновой фазы [40, 47]. Ситуация у женщин с эндометриозом выходит за рамки этого процесса. У них определяется резистентность ко всем биохимическим эффектам прогестерона, причиной чего может являться изменения изоформ рецепторов к прогестерону. Из вышесказанного следует, что изменения, происходящие в эутопическом эндометрии у женщин, страдающих эндометриоидной болезнью, меняют нормальное функционирование нормальных клеток эндометрия. Появление резистентности эндометрия к прогестерону в условиях эндометриоза (снижение продукции молекул адгезии αvβ интегрина, предецидуализация клеток эндометрия, причиной чего является увеличенная продукция ПГ, нарушение регуляции процесса экспрессии генов, отвечающих за секреторную трансформацию эндометриальных клеток), непосредственно влияет на процесс прикрепления и имплантации плодного яйца и приводит к так называемому «эндометриальному» бесплодию. Эндометриоз напрямую влияет на процессы оплодотворения, ранние фазы эмбриогенеза (может проявляться в нарушениях процесса дробления, нарушения ядерного аппарата бластомеров) приводит к функциональной незрелости прозрачной оболочки яйцеклетки.

В последние годы, с развитием генетики, появились новые возможности в изучении молекулярно-генетических основ эндометриоза. Так, особое внимание уделяется эпигенетическим механизмам бесплодия при наличии очагов эндометриоза: найдена связь между гиперметилированием генов HOXA10 и HOXA11, от-

вечающих за рост и пролиферацию новых клеток эндометрия и его децидуализацию, напрямую приводящую к возникновению устойчивости к действию прогестерона клеток эутопического эндометрия [58, 93].

Все лекарственные средства, используемые сегодня для лечения эндометриоза, основаны на блокировании функции яичников, что естественно придаёт данным препаратам контрацептивные свойства (прогестины, ПК, аналоги а-ГнРГ, даназол). Эти препараты снижают интенсивность и выраженность болевого синдрома и способствуют снижению рисков рецидива после хирургического лечения [25, 58, 100, 103]. Однако было замечено, что медикаментозное лечение не увеличивает фертильность [60, 106]. Поэтому в случае бесплодия в сочетании с эндометриозом, медикаментозное лечение не показано. Известно, что хирургическое удаление очагов эндометриоза с применением малоинвазивных хирургических техник (лапароскопия) или при невозможности их использования - лапаротомии, увеличивает вероятность наступления естественной беременности [64, 96].

Остаётся открытым вопрос об объемах оперативного вмешательства, плане ведения пациенток с бесплодием в сочетании с эндометриозом (оплодотворение in vivo или in vitro). Существуют предположения, что увеличение шансов наступления естественной беременности после хирургического вмешательства, связанно со снижением воспаления в тазу [66, 96, 106]. В тех случаях, когда естественное зачатие невозможно в связи с низким качеством спермы или наличием трубного фактора в патогенезе бесплодия, необходимо проведение зачатия с помощью программ ВРТ [32, 41, 60], во всех остальных случаях, рекомендовано оперативное вмешательство, так как оно увеличивает вероятность естественного зачатия до 50% [2, 7, 80, 102]. После проведённой операции, пара должна проводить попытки естественного зачатия минимум в течении одного года. В случае отрицательного результата, паре рекомендовано проведение ЭКО [60, 93]. Положительным моментом хирургического вмешательства, кроме беременности, является возможность подсчета ряда показателей для расчета индекса фертильности (EFI) [17, 48, 54, 93, 96, 100]. Индекс фертильности является удобным и простым клиническим способом, по факту единственной доступной и изученной классификационной си-

стемой, которая имеет важное прогностическое значение. Однако, после оперативного лечения при эндометриоидных кистах яичника, существуют риски нарушения функции яичников. Причиной этому могут послужить как потеря овариальной коры, так и повреждающее действие на сосуды, питающие яичник. Парадокс заключается в том, что целью оперативного лечения является восстановление фертильности женщины.

Яичниковая кора, которая окружает кисту и одновременно входит в состав ее стенки, отличается от нормальной ткани низкой плотностью фолликулярных клеток и потерей специфичной для яичника стромы. По характеристикам овариальной коры, составляющей стенку кисты можно судить о стадийности и активности эндометриоидного процесса. Так, через несколько месяцев после хирургической операции уровень АМГ достоверно выше у тех женщин, стенка кисты которых состояла из здоровой овариальной ткани, в отличии от пациенток, у которых в овариальной ткани наблюдалась низкая плотность фолликулярных клеток и отсутствовала специфическая строма [20, 26, 97].

Клинически эндометриоидные кисты яичников проявляются неспецифично, то есть симптоматика схожа с таковой при воспалительных и опухолевых заболеваниях органов малого таза. Это обстоятельство, делает необходимым проведение дополнительных диагностических процедур, в частности УЗИ, определение уровня опухолеассоциированного маркера СА-125 в плазме крови. Однако, судя по последним исследованиям, специфичность данного теста при эндометриозе 97%, а чувствительность всего 27%. В литературе описываются и другие методы исследования и прогнозирования активности эндометриоза: определение уровня онкомаркеров СА 19-9, СЕА, СА-125, НЕ-4; проведение универсального диагностического теста на опухолевый рост (РО-тест), который основан на изменении показателей гемагглютинации; тесты, которые основываются на оценке изменений параметров иммунной системы, в частности определение уровней CD38, CD50, CD16, CD7 (прогноз прогрессии течение эндометриоза) [67, 79, 56, 72].

Для проведения диагностики наружного генитального эндометриоза с одновременной оценкой его активности (пролиферативной) возможно использование

оценки уровней СЭФР-А (сосудистый эндотелиальный фактор роста; VEGF) или ФРФ-2 (фактор роста фибробластов; FGFs) [4, 8, 13, 65]. Данные маркёры были определены в сыворотке и перитонеальной жидкости у пациенток с брюшинной формой эндометриоза [13, 75].

Рассматривая вопросы сохранения овариального резерва, надо понимать, что уровень АМГ отражает не число фолликулов в яичнике, т.е. не истинный их запас, а количество и качество когорты, вступившей в процесс образования зрелых фолликулов. В одном из исследований было отмечено, что концентрация АМГ в сыворотке крови после оперативного вмешательства постепенно снижается у пациенток с билатеральными эндометриоидными кистами, с исходным размером равным или больше 5 см [17, 26, 97], таким образом, можно спрогнозировать снижение уровня АМГ в сыворотке крови после хирургического лечения. В течении 12 месяцев уровень АМГ в сыворотке крови может восстановиться или не восстановиться до исходных значений [20, 64, 97], что говорит о том, что сделать однозначный прогноз динамики данного процесса не представляется возможным. Измерение концентрации АМГ у пациенток с эндометриозом, в клинической практике позволяет выполнить оценку овариального резерва, что позволит прогнозировать фертильность, исходы программ ВРТ и возможных отрицательных последствий лечебных мероприятий (преждевременная недостаточность яичников) [60, 64, 69, 82, 93]. Современный подход к лечению бесплодия в ассоциации с эндометриозом заключается в комбинировании хирургического вмешательства, объём которого должен определяться целью удаления эндометриоидных очагов, в сочетании с гормональной терапией [3, 17, 58, 80, 97].

В последнее десятилетие большая часть исследователей при определении объема хирургического вмешательства, согласны с выводом, что следует придерживаться правил реконструктивной и пластической хирургии, даже при распространённых формах эндометриоза, не оставляя попыток максимального сохранения овариального резерва. К радикальным операциям же, прибегать только в том случае, когда не существует возможности провести малоинвазивное вмешательство [26, 73, 102]. Сегодняшние возможности лапароскопической хирургической

техники главным образом заключаются в проведении тщательного гемостаза и ликвидации эндометриоидных очагов [64, 104]. В одном из исследований S. Marcoux и соавт. проанализировали истории болезни 222 пациенток, которым было проведено хирургической лечение по поводу эндометриоза различной стадии, при условии отсутствия иных причин бесплодия. Количество наступивших беременностей составило 30 и 50%, через 18 и 36 месяцев после вмешательства соответственно. Здесь же, было подтверждено, что частота наступлении беременности не зависит от стадийности эндометриоза [105].

В другом исследовании этих же авторов, был проведён метаанализ частоты наступления естественной беременности после хирургического лечения эндометрием, в результате чего были получены данные частоты зачатий после операции равные интервалу от 30 до 67%. Согласно данным R. Hart и соавт. [64], хирургическое удаление эндометрием размером более трёх сантиметров предрасполагает к увеличению вероятности наступления беременности в естественном цикле, в сравнении с дренированием и вапоризацией. Что говорит о возможности ограничения объема хирургического вмешательства до эндометриомэктомии, удаления ЭО на брюшине органов малого таза и кистозных образований других локализаций. В целях сохранения фертильности, предпочтительным хирургическим доступом является лапароскопия. При проведении операции, допускается возможность коагулирования ЭО, локализирующихся рядом с мочеточниками, на сосудах, и стенках полых органов без тотального иссечения из подлежащих тканей, что позволяет существенно снизить риск развития тяжелых послеоперационных осложнений у пациенток с бесплодием [3, 7, 26, 100]. Также во время операции, важным этапом является проведение сальпингоовариолизиса, тщательного гемостаза и интраоперационной проверки проходимости маточных труб. В целях профилактики развития «трубного» бесплодия, необходимо использовать противоспаечные барьеры. Нерациональным и нецелесообразным считается проведение повторных хирургических вмешательств, цель которых - восстановление естественной фертильности.

Роль хирургической техники в причинении повреждений яичникам, до сих пор остаётся спорным вопросом. Так, каутеризация и вапоризация стенки эндометриомы, позволяют получить преимущество в сохранении овариального резерва [64, 80, 96], так же, как и включение гормональной терапии в лечебный комплекс. Одно из последних исследований, показывает, что проведение трехэтапного плана лечения пациенток (применение ирригации во время первого оперативного вмешательства, последующее назначение аналогов гонадолиберина (а-ГнРГ) и вапоризации кисты во время второй лапароскопии) давали большее число положительных исходов, чем стриппинг эндометриомы [67, 98]. Применение биполярной коагуляции не желательно, так как возможно повреждение коры яичника, несмотря на результаты некоторых рандомизированных исследований. В одном из таких исследований, сравнивалось снижение уровня АМГ у пациенток, которым была проведена билатеральная цистэктомия, через 3, 6 и 12 месяцев после операций с применением технологий биполярной коагуляции и наложением швов с целью гемостаза. Результаты данного исследования показали, что достоверных различий в снижении уровня АМГ в сыворотке крови в обеих группах обнаружено не было [73]. В другом исследовании, при сравнении эффектов биполярной коагуляции и гемостатической матрицы во время проведения односторонней цистэктомии, было обнаружено, что через 30 дней после оперативного вмешательства уровень АМГ существенно понижался в группе женщин, у которых в целях гемостаза применялась биполярная коагуляция, но через 90 дней различия между выборками исчезали [97].

Оперативное лечение при бесплодии в ассоциации с эндометриозом, должно проводиться как можно раньше, так как это увеличивает частоту наступления беременности в естественном цикле. По данным работы P. Vercellini и соавт. [102, 103, 104], хирургическое лечение увеличивает частоту спонтанного (естественного) зачатия, вне зависимости от стадийности эндометриоза.

Следовательно, перед проведением оперативного лечения, необходимо учитывать ряд факторов: овариальный резерв, возраст пациентки, потенциал пары к естественному зачатию, который выражается в состоянии спермограммы и ма-

точных труб. Данные факторы следует учитывать вне корреляции со стадией заболевания. Также, после проведения хирургического лечения, пациентке необходимо дать необходимое количество времени для закрепления результатов лечения, что позволит увеличить возможность естественного зачатия, а проведение операции непосредственно перед программой ВРТ, снижает вероятность ее положительного исхода. Перед принятием решения о хирургическом лечении необходимо учесть следующие моменты. Необходимо дать оценку овариальному резерву женщины, в тех случаях, если его значения снижены, если возраст женщины превышает 38 лет или наблюдаются длительное бесплодие, следует сразу переходить к программам ВРТ, без применения оперативного лечения. Многие исследования выдвигают гипотезу эффективности назначения временного медикаментозного прелечения бесплодия в ассоциации с эндометриозом, которое заключается в супрессии яичников, назначением аналогов ГнРГ [58, 105]. В одном из исследований был проведён сравнительный анализ частоты наступления беременности у пациенток, принимавших в течении трёх последних месяцев а-ГнРГ до программ ВРТ и частоты наступления беременности у женщин, не принимавших медикаментозную гормональную терапию. Результаты показали, что назначение а-ГнРГ до лечения не снижает ответ яичников на контролируемую яичниковую гиперстимуляцию. Так как в исследовании сравнивались эффекты медикаментозной терапии в зависимости от длительности курса лечения, в частности трёх и шести месяцев, то нельзя говорить о достоверности рекомендуемой длительности приема препаратов. Также не доказана и большая эффективность приема а-ГнРГ перед ПК [69, 73, 93]. Механизм, с помощью которого использование а-ГнРГ увеличивает эффективность ВРТ, неизвестен и является предметом исследований. Тем не менее, можно сделать выводы о том, что яичниковая супрессия перед началом программ ВРТ увеличивает эффективность терапии путём коррекции эндометриодных нарушений, в частности коррекции резистентность рецепторов прогестерона. Таким образом, данная гипотеза предполагает, что изменения в эндометрии исчезают после назначения ПК [7] или а-ГнРГ [73], которое приводит к уменьше-

нию количества нервных волокон, и эндометрий возвращается в свое нормальное состояние.

На сегодняшний день единого мнения по поводу влияния оперативного лечения на эффективность ВРТ не существует. Некоторые исследователи, подтверждают тезис о высокой эффективности хирургического лечения, особенно в случаях глубокого эндометриоза [52, 55]. Другие же авторы говорят об отсутствии эффекта [69, 100], а третьи утверждают о снижении овариального резерва и фертильности после него [102].

Главным предметом сегодняшних дискуссий является влияние хирургического лечения на овариальный резерв пациенток. Например, в исследовании J. Garcia-Velasco и соавт. [55] приводятся результаты, которые говорят о снижении фертильности и эффективности программ ВРТ у пациенток, которым была проведена операция по поводу эндометриоза, по сравнению с выборкой пациенток, которым хирургическое лечение проведено не было. В аналогичном исследовании, отмечено резкое снижение яичникового резерва, в особенности при билатеральном поражении яичников эндометриозом. M. Aboulghar и соавт. [26] в своём исследовании отметили, что хирургическое лечение эндометриоидных кист яичников приводит к чрезвычайно выраженному снижению овариального резерва, вследствие чего приходится прибегать к аннулированию цикла гиперстимуляции яичников из-за отсутствия ответа яичников на гормональные препараты.

Как уже упоминалось выше, не все исследователи считают, что хирургическое лечение эндометриоза понижает частоту положительных исходов при проведении ВРТ. Так, например, P. Bianchi и соавт. [35] показали, что лапароскопическое удаление глубоких инфильтративных эндометриоидных очагов, значительно увеличивает вероятность наступления беременности после ЭКО, обосновывая это влиянием формы заболевания на исход процедуры. E. Littman и соавт. [80] также показали, что после оперативного вмешательства увеличивается эффективность ВРТ до 76%. Несмотря на все «за» и «против» оперативного лечения эндометриоидных кист яичников, все исследователи сходятся во мнении, что факторами выбора хирургического лечения должны быть высокий уровень овариального резер-

ва, отсутствие операций на яичниках в анамнезе, монолатеральное поражение, быстрый рост эндометриомы. Противопоказаниями к операции перед применением ВРТ являются наличие операций на яичнике в анамнезе и билатеральное поражение яичников. Поэтому до сегодняшнего дня, хирургическое лечение пациенток с эндометриозом перед проведением процедур ВРТ, является дискуссионным вопросом. Нельзя также забывать о том, что эндометриоидные кисты яичников могут существенно увеличивать риск инфицирования во время проведения пункции фолликулов. Однако, случаются исключения. К примеру, вне зависимости от ряда других причин, при наличии гидросальпинкса (снижает эффективность лечения на 50%), необходимо его удалять [82]. Хирургическое лечение перед проведением ВРТ аналогично должно быть проведено у пациенток с выраженным болевым синдромом, в случаях крайне большого размера эндометриоидной кисты, а также в случае сомнительности происхождения и структуры кистозного образования [37, 53, 108].

Подытоживая вышесказанное, нужно сказать о том, что большинство авторов сходятся во мнении, что при лечении бесплодия ассоциированного с эндометриозом, необходимо учитывать следующие группы факторов.

1. Факторы, влияющие на тактику ведения пациентки - возраст женщины, наличие или отсутствие заболеваний яичников, наличие или отсутствие оперативных вмешательств на яичниках в данных анамнеза, яичниковый резерв женщины, показатели спермограммы партнера, а также состояние маточных труб.

2. Женщинам, страдающим начальными стадиями эндометриоза, возрастом до 38 лет, с монолатеральным поражением яичника, сохранённой проходимостью маточных труб и удовлетворительными показателями сперограммы партнера, рекомендовано проведение оперативного лечения с последующим периодом закрепления результата хирургического лечения в течении 12 месяцев и более, что в последствии повышает шансы на наступление естественной беременности.

3. Не рекомендуется проведение хирургического лечения у женщин, но показано применение методов ВРТ женщинам старше 38 лет, у которых снижен яичниковый резерв, билатеральное поражение яичников, при длительно суще-

ствующем бесплодии, а также при наличии трубного бесплодия или мужского фактора бесплодия.

4. Программа ВРТ, подбираемая индивидуально каждой паре, должна быть подобран в соответствии с условиями заболевания, чтобы повысить эффективность методов ВРТ.

1.2. Влияние витамина D на репродуктивное здоровье женщин

Принимая во внимание вышеописанные механизмы эндокринных и иммунных нарушений, возникающих при бесплодии на фоне эндометриоза, мы обратили внимание на роль витамина D в метаболических процессах женского организма и его влияние на репродуктивные возможности.

Классические представления о холекальциферолe связаны, прежде всего, с его ролью в минеральном обмене, в частности, в фосфорно-кальциевом обмене, и непосредственном влиянии на минеральный состав костной ткани [21, 90]. С развитием новых технологий в области молекулярной биологии и биохимии, последние представления о холекальциферолe немного пересмотрены, поскольку было определено его место в широком спектре физиологических процессов, в которых витамин D выступает в качестве стероидного гормона.

Витамин D по сути является группой веществ. Это витамин D3, или холекальциферол и витамин D2, или эргокальциферол. Витамин D3 синтезируется в клетках кожи человека и животных из 7-дегидрохолестерола (производного холестерина - 7-DHC) под воздействием лучей солнечного света ультрафиолетового спектра. Помимо синтеза в самом организме, он может попадать извне, в частности из пищи (продукты животного происхождения). Эргокальциферол попадает в организм только из пищевых продуктов растительного происхождения. Витамины D3 и D2 с биохимической точки зрения являются инертными. Для образования активной формы гормона в организме, необходимо два химических превращения - гидроксилирования. Первое гидроксилирования происходит в гепатоцитах и

превращает холекальцферол в 25-гидроксикхолекальциферол (25-гидроксивитамин D [25(OH)D]), также называемый кальцидолом. Второе гидроксилирование происходит в большей степени в клетках почек, при участии фермента CYP27B1 - α-гидроксилазы, результатом чего является образование биологически активного 1,25-дигидроксивитамина D [1,25(OH)2 D], или кальцитриола [61, 89].

Ограничивает образование биологически активной формы витамина стимуляция фермента CYP24A1 (24-гидроксилазы), превращающего кальцитриол в инертную (водорастворимую) форму - кальцитроевую кислоту, которая в свою очередь активно экскретируется желчью [16, 36]. В отличии от биологически инертной формы, к кальцитриолу в клетках различной локализации были найдены специфические рецепторы (vitamin D receptors, или VDR). Факт наличия рецепторов, говорит о том, что возможно классифицировать кальцитриол как D-гормон, основной функцией которого является генерация и модулирование биологических реакций в клетках мишенях, посредством активации регуляторных генов [36, 43]. Рецепторы к витамину D относят к группе ядерных рецепторов, которые необходимы для опосредование действия стероидных гормонов таких как кортизол, альдостерон, эстрадиол и др.

Содружественным VDR является ретиноидный X-рецептор (RXR) - ядерный рецептор к витамину A. Эти два рецептора, образуют комплекс (VDR-RXR), который при условии наличия активной формы D-гормона связывается с определенным участком генома клетки, запуская транскрипцию генов, регулирующих трансляцию соответствующих им белковых молекул. Так, цепочка воздействия витамина D на метаболические процессы замыкается, активируя каскад клеточных реакций, направленных на синтез определенных белков. Синтезированные белки в свою очередь приводят к активации метаболических процессов в тканях мишенях [15, 43].

За последние несколько лет исследований, удалось выявить и изучить локус в молекуле ДНК клеток-мишеней, комплементарный рецепторному комплексу VDR-RXR (ассоциированный с 1,25-D), что в свою очередь позволило определить

гены, напрямую связанные с реализующимися эффектами витамина D. Часть из этих генов активируется непосредственно и быстро, часть же активируется опосредованно с помощью других генных взаимодействий и в течении промежутка времени, в среднем от нескольких часов до нескольких дней [15, 16, 36]. Кальцитриол регулирует транскрипцию около 3% всего генома человека - это более тысячи генов, локус которых расположены в разных хромосомах [90]. Все эффекты биологические D-гормона принято разделять на «классические», которые связаны с минеральным обменом и поддержанием плотности костной ткани и «неклассические», проявляющиеся в торможении клеточной пролиферации и замедлении процессов сосудообразования, активацию синтеза инсулина и некоторых противомикробных пептидов (например кателицидинов), торможении синтеза ренина, а также отмечены противоопухолевый, антигипертензивный, противовоспалительный, антибактериальный и много других биологических эффектов [15, 16, 21, 68].

Современные данные о витамине D, как об активном стероидном гормоне привели к существенной переоценке его метаболической роли в организме в разные моменты его жизни. Так, доказано, что необходимый уровень кальцитриола требуется на протяжении всей жизни: от оплодотворения и внутриутробного периода до глубокой старости, что связано с регуляцией экспрессии важных генов, которые отвечают за синтез и секрецию половых гормонов, регулируют углеводный обмен в клетках организма, нарушение которых непосредственно повлечёт за собой снижение продолжительности жизни и ее качества.

Систематический обзор, куда вошло 290 проспективных когортных рандомизированных исследований, отразил влияние уровня витамина D на 172 основных физиологических показателя здоровья человека, связанные с риском различных возраст-ассоциированных заболеваний. Дефицит витамина D, на сегодняшний день является показателем неважного состояния здоровья, вне зависимости от того, является ли его дефицит прямой причиной снижения данного показателя или он находится в ассоциации с другими причинами [38, 90]. Современный образ жизни человека опосредует дефицит витамина D, так, по некоторым данным, не менее половины всего населения Земли имеют в той или иной степени выражен-

ности дефицит витамина D, при этом дефицит витамина D коррелирует с возрастом людей, повышаясь до 80-90% [16].

Наиболее чувствительным методом оценки уровня витамина D является определение в крови его промежуточного метаболита 25-гидроксивитамина D [25(OH)D]. Данный показатель отражает суммарный пул витамина D, синтезируемого в коже из 7-DHC под действием УФ-излучения и получаемого из пищи и пищевых добавок.

25-гидроксивитамин D [25(OH)D] имеет достаточно продолжительный период полувыведения из кровотока - около 15 дней [21, 43]. «Золотым стандартом» проводимого исследования считается определение концентрации 25-гидроксивитамина D с помощью метода тандемной хроматомассспектрометрии (мультистероидный анализ), который позволяет более точно (в отличии от радиоиммунного анализа - РИА) определить дефицит или уровень недостаточности витамина D в организме. Дефицит витамина D выявляется как устойчивое снижение концентрации 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови менее 20 нг/мл (или 50 нмоль/л). Данных значений этого показателя придерживаются эксперты Международного эндокринологического общества [10, 16, 21]. Многие специалисты считают рациональным уровнем 25(OH)D - 30 нг/мл (или 75 нмоль/л), а показатели 20 нг/мл (50 нмоль/л) расценивать как «недостаточность». Однако к сегодняшнему дню, в мире существует некоторое количество исследований, доказывающих отличительные преимущества в отношении состояния здоровья и качества жизни, при наличии более высокого уровня 25(OH)D в сыворотке крови [90].

Согласно рекомендациям "The Vitamin D Society", канадского общества экспертов по изучению витамина D, оптимальным уровнем 25(OH)D в сыворотке крови можно считать 40-60 нг/мл (100-150 нмоль/л) [16].

Помимо обеспечения определенных метаболических процессов в клетках-мишенях, витамин D также играет немаловажную роль в регуляции непродуктивной функции у женщин. Так, кальцитриол может воздействовать на органы репродукции напрямую, с помощью связывания со своим рецептором (VDR), который у женщин присутствует в ткани яичника, маточных трубах, эндометрии мат-

ки, а также в децидуальной оболочке и плаценте. Помимо прямого действия, известно еще и опосредованное - стимуляцией продукции стероидных гормонов, таких как эстроген, прогестерон и тестостерон, они же в свою очередь играют важную роль в правильном созревании фолликулов и клеток эндометрия у женщин [15, 38, 43, 83].

Дефицит или недостаточность витамина D напрямую ассоциирована с увеличением риска развития эндометриоза [10, 28, 63].

Согласно данным, полученным в ходе крупного проспективного когортного исследования, проведенного в США (исследование здоровья медицинских сестер II - Nurses' Health Study II), включавшего 70 566 женщин, плазменный уровень 25(OH)D обратно коррелировал с частотой встречаемости этого заболевания. Женщины, у которых уровень 25(OH)D находился в верхнем квартиле, имели на 24% меньшую частоту эндометриоза, чем те, у которых уровень 25(OH)D находился в пределах нижнего квартиля (ОР 0,76; 95% ДИ 0,60-0,97; p=0,004) [63].

Современные данные о патогенезе эндометриоза, показывают, что природа заболевания напрямую связана с механизмами аутоиммунной патологии. Основой любого аутоиммунного процесса является процесс воспаления, который протекает на фоне нарушенной иммунной регуляции Т и В клеток иммунной системы.

Кальцитриол обладает доказанными противовоспалительным, иммуномодулирующим и противовоспалительным эффектами.

Доказательством этому является ингибирование транскрипции некоторых генов цитокинов, в частности ИЛ-1, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α), либо ингибирует факторы транскрипции белков и молекул, которые участвуют в синтезе цитокинов [68]. Исследования последних лет позволили определить экспрессию VDR (гена, кодирующего рецепторы витамина D) в Т- и В-лимфоцитах. В результате удалось доказать, что экспрессия VDR была выражена в иммунологически активных пролиферирующих популяциях клеток, это в свою очередь объясняет антипролиферативную роль кальцитриола для данных популяций клеток. Следовательно, активная форма витамина D, может оказывать мощное регулирующее действие на иммунные клетки, а его дефицит входит в ряд

причин системного воспалительного ответа, который является одним из основных звеньев патогенеза эндометриоза [10, 44, 76, 85].

Одним из главных патогномоничных синдромов при эндометриоидной болезни является дисменорея, которая в большинстве случаев требует назначения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) вследствие выраженного болевого синдрома. В 2012 году было проведено исследование, в котором изучалась эффективность применения витамина D у пациенток с первичной дисменореей в отношении болевого синдрома, в результате чего было определено статистически достоверное снижение выраженности болевого синдром после приема однократной дозы витамина D в дозировке 300000 МЕ в виде холекальциферола ($p<0,001$) [76]. Следовательно, медикаментозная терапия препаратами витамина D у женщин, страдающих эндометриозом, может предполагать снижение дозировки назначаемых НПВС, либо полностью отказаться от применения данной группы лекарственных средств, что, несомненно, является важным преимуществом в терапии данной патологии.

К сегодняшнему дню существует ряд исследований, изучивших влияние витамина D на результаты программ ВРТ. Дефицит витамина D коррелирует с низкой частотой наступления беременностей и родов и высокими показателями спонтанного прерывания беременности у пациенток после ВРТ. В проспективное исследование по изучению влияния сывороточной концентрации 25(OH)D на исход экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) были включены 173 женщины. Уровень 25(OH)D ≥30 нг/мл (75 нмоль/л) был расценен как достаточный, более низкие показатели сывороточной концентрации 25(OH)D - как недостаточный. Конечной точкой исследования была клиническая беременность. В группе женщин с достаточным уровнем 25(OH)D частота наступления беременности была значительно выше по сравнению с женщинами из группы с недостаточностью витамина D (52,5% против 34,7%; $p<0,001$). Данное исследование демонстрирует, что женщины с высоким уровнем витамина D с большей вероятностью могут забеременеть в результате ЭКО [15, 78, 86].

Была выяснена зависимость концентрации ионов натрия, калия, кальция и магния в ПЖ и в сыворотке крови у здоровых женщин репродуктивного возраста. Установлено, что в клинических наблюдениях при наружном генитальном эндометриозе в перитонеальной жидкости происходят сдвиги электролитного баланса, которые проявляют себя в увеличении концентрации ионов Mg2+ и понижении концентрации ионов Ca2+. При этом подобные электролитные нарушения становятся более выраженными при подтвержденном диагнозе бесплодия. На подвижность мужских половых клеток напрямую влияет концентрация электролитов в ПЖ, так, при нормальном соотношении показателей кальция и магния подвижность их улучшается, при сдвиге соотношения в сторону увеличения или уменьшения концентрация, соответственно, приводит к снижению подвижности сперматозоидов [32, 81]. Удивителен тот факт, что исходы применения программ ВРТ различны, в зависимости от годового сезона: более высокие показатели частоты наступления беременности были получены в период весны и лета, а низкие значения частоты - осенью и зимой. Некоторые авторы связывают такое сезонное распределение с продолжительностью светового дня, особенно в разных географических зонах, в частности в северных широтах. В зимний период наблюдалась тенденция к снижению овуляций, в летний же сезон наоборот - их многократное увеличение [60, 86]. В одном из американских исследований, выборкой для которого стала группа женщин, которые принимали участие в программах ВРТ с использованием донорских овоцитов, было доказано что уровень 25-гидроксивитамина D>30 нг/мл (75 нмоль/л) напрямую связан с большим количеством естественных беременностей в соотношении с таким же количеством рождённых детей: 31% для пациенток с дефицитом уровня витамина D, в сравнении с 59% у женщин с нормальным уровнем витамина D. Это исследование привлекает внимание там, что происходило улучшение фертильности как у женщин с бесплодием, так и у здоровых фертильных женщин (доноров овоцитов). Проделанное исследование позволило сделать вывод, что витамин D имеет потенциальный положительный эффект на репродуктивную функцию, при этом реализуя данный потенциал по-

средством влияния на клетки эндометрия (на его структурные особенности и экспрессию рецепторов), так как овоциты являлись донорскими [36, 78, 89].

D-гормон является модулятором экспрессии гена HOXA10 в клетках эндометрия, данный ген выполняет важную роль в процессе имплантации - участвует в обеспечении взаимодействия эндометрия матки и эмбриона на уровне молекулярных, а также цитокиновых механизмов. Некоторое исследователи подтверждают, что при условии наличия необходимых концентрации витамина D в организме, результаты программ ВРТ улучшаются, что подтверждается количеством клинических беременностей [86]. Подытоживая вышесказанное, необходимо сказать, что многочисленные исследования подтверждают огромное влияние витамина D на систему органов репродукции у женщин, а вовремя замеченный дефицит и его скорейшая коррекция могут позволить снизить тяжесть клинического течения и уменьшить частоту рецидивов у женщин, страдающих наружным эндометриозом, а также благоприятствуют улучшению показателей фертильности.

ГЛАВА 2
МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

Работа выполнена на базе кафедры акушерства и гинекологии Факультета повышения квалификации и последипломной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, в гинекологическом отделении РКБ г. Махачкалы. В исследовании включена выборка из 240 пациенток, которым была проведена лапароскопическая операция в период с 2016 по 2019 гг. Включение пациенток в данную статистическую выборку клинического исследования было произведено после оформления добровольного информированного согласия и вносилось в протокол согласно стандартам Этического комитета Министерства здравоохранения Российской Федерации. Исследование одобрено экспертной комиссией ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России по вопросам медицинской этики.

Критерии включения:

1. Репродуктивный возраст (от 25 до 35 лет).
2. Наличие в анамнезе хирургического вмешательства (лапароскопия или лапаротомия), проведённого по причине доброкачественной неоплазии женских половых органов
3. Хирургическое вмешательство, проведенное пациентке, показало либо отсутствие видимых эндометриоидных поражений, либо гистологически подтвержденные эндометриоидные очаги: поверхностный генитальный эндометриоз, эндометриоидные кисты яичников (эндометриомы), глубокий инфильтративные формы эндометриоидной болезни.

Критерии исключения:

1. Беременность

2. Психические нарушения.

3. Злокачественные новообразования.

4. В исследование не включены женщины моложе 25 лет, в связи с возможной незавершенностью процессов остеогенеза.

5. Воспалительные заболевания органов малого таза и наличие инфекций, передающихся половым путём

6. Эндокринные заболевания, включая ожирение.

Все женщины были разделены на группы:

1 -я группа - 60 женщин после лапароскопии с сохранением резерва овариальной ткани, без коррекции недостаточности витамина D;

2-я группа - 60 женщин после лапароскопии с сохранением резерва овариальной ткани, с коррекцией недостаточности витамина D;

3-я группа - 60 женщин после лапароскопии с сохранением резерва овариальной ткани, с назначением препарата «Диеногест», но без коррекции недостаточности витамина D;

4-я группа - 60 женщин после лапароскопии с сохранением резерва овариальной ткани с назначением препарата «Диеногест» и с коррекцией недостаточности витамина D.

2.2 Методы исследования

На каждую женщину заполнялась специальная карта обследования, в которую вносились анамнестические данные, данные обследования из клинической истории болезни и индивидуальных амбулаторных карт пациенток. Помимо этого, женщины из представленной выборки были опрошены путем письменного анкетирования при поступлении в стационар и верификации диагноза наружный генитальный эндометриоз. Анкета включала в себя фенотипические данные, жалобы, нарушения менструального цикла в анамнезе, анамнез заболевания, анамнез менструации и овуляции, применение контрацепции, акушерский анамнез, а также сопутствующие заболевания и семейный анамнез. В схему обследования вхо-

дили общеклинические, ультразвуковые, морфологические, иммунологические исследования.

Стадия эндометриоза определялась согласно классификации Американского общества фертильности (r-AFS) 1996 г. пересмотра. Согласно данной классификации выделяют 4 стадии НГЭ в зависимости от локализаций очагов эндометриоза (ОЭ), глубины и размеров поражения, характера спаек (плотные или пленчатые) и степени их распространения (таблица 1):

Таблица 1 - Классификация НГЭ Американского общества фертильности (r-AFS 1996)

Очаги эндометриоза			Менее 1 см	1 - 3 см	Более 3 см
Брюшина	Поверхностный		1	2	4
	Глубокий		2	4	6
Яичники	Правый	Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	4	16	20
	Левый	Поверхностный	1	2	4
		Глубокий	4	16	20
Облитерация позадиматочного пространства				Частичная	Полная
				4	40
Спайки			Менее 1/3 запаяно	1/3- 2/3 запаяно	Более 2/3 запаяно
Яичники	Правый	Пленочные	1	2	4
		Плотные	4	8	16
	Левый	Пленочные	1	2	4
		Плотные	4	8	16
Маточные трубы	Правая	Пленочные	1	2	4
		Плотные	4 *	8 *	16
	Левая	Пленочные	1	2	4
		Плотные	4 *	8 *	16

Примечание: * - полностью запаянный фимбриальный отдел маточной трубы оценивать в 16 баллов.

I-II стадия (минимальная, легкая) - соответствует от 1 до 15 баллов;

III-IV стадия (умеренная, тяжелая) - от 16 до 40 и выше баллов.

Для оценки насыщенности витамина D в организме использовались параметры в соответствии с рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов и международного эндокринологического общества. Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови < 20 нг/мл расценивалась, как «дефицит», при уровне 25(OH)D в сыворотке крови > 21 < 29 нг/мл устанавливалась «недостаточность», концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови более 30 нг/мл считали «нормальной».

2.2.1 Клинические методы

Клинические методы исследования включали сбор анамнеза (особое внимание обращалось на начало и длительность заболевания, время появления жалоб и последовательность проявления симптомов заболевания), подробно исследовался характер менструальной функции (менархе, регулярность менструального цикла, длительность и болезненность менструаций, а также наличие в анамнезе нарушений менструального цикла и способы их коррекции), наличие беременностей, их течение и исходы, наличии и длительности бесплодия, проведенное ранее обследование и лечение. В обязательном порядке собиралась информация о гормональной терапии, проводимой до обращения в стационар. Была проведена оценка половой функции (начало половой жизни, ее регулярность, количество половых партнеров, официальные браки, беременности и методы контрацепции), учитывались данные семейного анамнеза, перенесенные гинекологические и экстрагенитальные заболевания, сведения о ранее проведенных оперативных вмешательствах на органах репродуктивной системы.

При гинекологическом обследовании производился осмотр наружных половых органов, визуальное обследование влагалища и шейки матки в зеркалах. При бимануальном исследовании оценивалась величина матки, ее консистенция, положение, подвижность, болезненность, состояние придатков матки, крестцово-

маточных связок, наличие опухолевидных и инфильтративных образований, в случае необходимости проводилось ректовагинальное исследование.

Предоперационное лабораторное обследование включало: клинический анализ крови, клинический анализ мочи, определение группы крови и резус-фактора, биохимический анализ крови, гемостазиограмма, мазок на степень чистоты из влагалища, серологический анализ крови для выявления особо опасных инфекций (гепатит, ВИЧ, сифилис). По показаниям изучался гормональный профиль и проводился анализ крови на онкомаркеры. В обязательном порядке всем больным проводилось ЭКГ, флюорография, консультация терапевта и анестезиолога, а также, по показаниям, дополнительный осмотр смежными специалистами. Определялась тяжесть клинических проявлений НГЭ (предоперационная тяжесть хронической тазовой боли, дисменореи, диспареунии, длительность бесплодия и т.д.).

Для оценки интенсивности боли у обследуемых пациенток была использована визуально-аналоговую шкалу боли (Huskisson E., 1974). Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) (visual analogue scale) - это прямая линия, длина которой соответствует 10 см. На начальной отметке стоит значение «боли нет», на конечной точке шкалы установлено значение - "нестерпимая боль". Пациенткам предлагалось поставить на данной шкале отметку, которая, по их мнению, соответствует интенсивности боли, испытываемой ими в данный момент. Далее, измеряют в сантиметрах отрезок от начала шкалы до поставленной пациенткой отметкой, после чего подсчитывают количество баллов 1 балл равен 1 см шкалы. Каждая пациентка отмечала по визуально-аналоговой шкале отдельно следующие параметры: тазовую боль, не связанную с менструациями, дисменорею, диспареунию и боль при овуляции. Визуально аналоговая шкала является достаточно чувствительным методом для того чтобы количественно оценить степени болевых ощущений у пациентки. Данные, полученные при помощи ВАШ, показывают прямую корреляцию с аналогичными методами оценки интенсивности боли (рисунок 1).

Рисунок 1 - Визуально-аналоговая шкала интенсивности боли (ВАШ)

2.2.2 Инструментальные методы исследования

В процессе обследования перед проведением лапароскопического исследования всем больным было проведено ультразвуковое сканирование органов малого таза. Исследование проводилось на аппарате «Aloka SSD5000» (Япония) с использованием датчиков в режиме двухкамерной визуализации, производилось трансабдоминальное сканирование при частоте 2-6 МГц и трансвагинальное исследование при частоте 4-9 МГц, в качестве дополнительных диагностических категорий проводили цветное допплерометрическое картирование. Ультразвуковое сканирование осуществлялось серией поперечных, продольных и косых сонографических срезов, что позволило определить изменение размеров матки и яичников, толщину эндометрия, у стенок матки размер и симметричность, консистенцию миометрия, сопутствующие патологические изменения органов малого таза. В динамике нашего исследования распознаны эндометриоидные кисты яичников, повреждение эндометриозом прилежащих органов. Выделен ряд характерных

ультразвуковых признаки эндометриоидных кист: относительно небольшие размеры эндометрием (в основном не более 70 мм), образования чаще расположены сзади и латерально от матки, в полости кисты присутствует мелкодисперсная взвесь повышенной эхогенности, стенки кисты утолщенны (0,2-0,5 см), наблюдаются плотные приставочные гиперэхогенные включения однородной структуры диаметром 5- 10 мм в полости эндометриомы. Особое внимание уделялось оценке таких областей как ретроцервикальная зона, маточно-прямокишечное углубление и ректосигмоидный отдел с целью визуализации и выявления распространенных форм эндометриоза. Одним из самых специфичных УЗ-признаков эндометриоидного поражения позадиматочного пространства с вовлечением в процесс сигмовидной и прямой кишки является симптом "головного убора индейца" от англ Indian head dress symptom.

Магнитно-резонансную томографию проводили в отделении радиорентгенологии РКБ г. Махачкалы с помощью МР-томографа “Magnetom Hormony” (Simens Medical Systems, Германия) с напряженностью магнитного поля 1 Тесла и резонансной частотой для протонов 42 МГц по стандартной методике. С помощью данного вида исследования определяли объем и локализацию образований малого таза, размеры матки и наличие очагов поражения в ней, яичниках, возможные кисты, глубину инвазии эндометриоидных образований в прямую кишку и шейку матки, а также выявляли степень и длину сужения просвета кишки, вовлечение в процесс органов мочевыведения. Ирригоскопия проводилась по лишь по показаниям, в частности при вовлечении стенки прямой кишки у больных с распространенным инфильтративным и формами эндометриоидной болезни. Колоноскопия и ректороманоскопия производились строго по показаниям, при условии наличия объемных образований придатков и при подозрении на эндометриоз толстой кишки и наличии у пациенток анамнестических данных и специфических жалоб на запоры, тенезмы, кровянистые выделения из прямой кишки во время менструации, лентообразный стул. Патоморфологическое (гистология) исследование операционного материала у пациенток с эндометриозом проводили в пато-

морфологической лаборатории и выполняли по стандартной методике гистологического метода исследования.

2.2.3 Лабораторные методы исследования

Хемилюминесцентный метод для определения 25-гидроксикальциферола (25(OH)D) в сыворотке крови. Забор сыворотки крови у пациенток проводился в утренние часы натощак. Образцы венозной крови забирали по стандартной методике в пробирки типа Vacutainer (Becton Dickenson, США) и доставляли в лабораторию. Если пациентка на момент забора крови получала терапию, направленную на коррекцию статуса витамина D, то забор крови осуществляли только на 3 день после приема последней дозы холекальциферола. Сыворотку отделяли центрифугированием при 1000 об/мин в течение 10 мин. Для определения 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови использован хемилюминесцентный метод с использованием наборов и калибраторов фирмы "Roche Diagnostics" (Германия) для анализатора Architect 2000 (США).

Иммунологическое обследование. Материалом для исследования служили: перитонеальная жидкость и сыворотка крови. Взятие проб перитонеальной жидкости проводили в момент лапароскопии, с помощью одноразовой дренажной трубки из ПВХ под контролем оптики. Хранение полученных образцов перитонеальной жидкости до серии анализов концентрации цитокинов и сосудисто-эпителиальных факторов осуществляли при температуре -20 С. Собранные образцы перитонеальной жидкости и сыворотки крови согласно стандартам клинико-диагностических исследований были центрифугированы в течение 10 минут при частоте 1500 об/мин и впоследствии, до момента проведения серии исследований, замораживались до температуры – 30 С. Взятие периферической крови производился из кубитальных вен объемом 5 мл в асептических условиях в пробирки, без содержания антикоагулянта. Полученные образцы сыворотки крови также были также центрифугированы в течение 10 минут при частоте 1500 об/мин и впослед-

ствии, до момента проведения серии исследований, замораживались до температуры – 30 С.

Изъятие биоптата тканей эндометриоидных эктопий и матки производили в момент оперативного вмешательства. Полученные образцы были промаркированы и заморожены до начала гистохимического исследования на содержание ряда белков соответственно задачам исследования.

Уровень провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1β, ФНО-α и противовоспалительного цитокина IL-4, и сосудисто-эпителиального фактора роста (VEGF-R1 и VEGF-A) в периферической крови и перитонеальной жидкости с применением иммуноферментного анализатора SUNRISE фирмы TECAN (Austria), определялся методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием соответствующих стандартных реагентов (Cloud-Clone Corp., Китай; R&D Systems Inc., США).

Гормональное исследование. Оценку овариального резерва выполняли с помощью определения уровня антимюллерова гормона (АМГ), а также ФСГ в сыворотке венозной крови на 2-3 день менструального цикла. Использовали метод имуноферментного анализа. Уровень антимюллерова гормона менее 1,0 нг/мл было расценено как низкое значение, от 1,0 до 2,5 нг/мл - как нормальная концентрация АМГ и более 2,5 нг/мл - как высокая концентрация АМГ.

Патоморфологическое исследование. Для патоморфологического (гистологического) исследования использовалось следующее оборудование: микроскоп с высокой разрешающей способностью марки NIKON, модель ECLIPSE 50i, цифровой фотоаппарат марки OLYMPUS E 501. Удаленные макропрепараты после фиксации в 10% растворе нейтрального формалина в течение суток и стандартного протокола проводки, заливали в парафин. После чего на роторных микротомах готовились срезы толщиной 4 мкм и окрашивались с помощью красителей (гематоксилин и эозин). Исследование гистологических препаратов проводилось с помощью светового микроскопа с увеличением от х50 до х1000.

2.2.4 Хирургическое лечение

При проведении хирургического вмешательства использовался эндотрахеальный наркоз (ЭТН). Непосредственно перед проведением оперативного вмешательства, все пациентки получали полную информацию о доступе операции, объеме оперативного лечения, возможных интра- и послеоперационных осложнениях. Каждой больной заполнено типовая форма информированного добровольного согласия на проведение оперативного вмешательства. Лапароскопическая операция проводилась всем пациенткам, как с диагностической, так и с лечебной целью. Вмешательство проводилось в пролиферативную фазу (5-14 день менструального цикла). В ходе лапароскопического исследования уточнялась локализация и степень распространения заболевания, а также проводились лечебные манипуляции, такие как иссечение и коагуляция эндометриоидных очагов, рассечение спаек, энуклеация и удаление эндометрием, иссечение эндометриоидного инфильтрата методом «сбривания».

Лапароскопия выполнялась по стандартной методике. После наложения пневмоперитонеума вводили основной троакар для лапароскопа и три дополнительных троакара для манипуляторов. В ходе лапароскопической операции сначала осматривалась матка (оценивались ее размеры, подвижность, консистенция, окраска), затем проводился осмотр связочного аппарата матки, брюшины пузырно-маточного и прямокишечно-маточного углублений. После этого оценивалось состояние маточных труб и яичников (их величина, структура, наличие кист), петель тонкого и толстого кишечника, печени и диафрагмы. Особое внимание уделялось оценке степени распространения НГЭ, локализации и размеру эндометриоидных гетеротопий, глубине инвазии, а также выраженности спаечного процесса. Степень распространения эндометриоза оценивали в соответствии с классификацией R-AFS (Revised Classification of American Fertility Society, 1996) [1]. Объем хирургического вмешательства у пациенток с наружным генитальным эндометриозом включал иссечение и коагуляцию всех видимых очагов гетеротопий по брюшине, иссечение глубоких эндометриоидных очагов ректовагинальной пе-

регородки в пределах здоровых тканей, цистэктомию эндометрием яичников с полным отделением капсулы кисты от ложа в яичнике с последующим патоморфологическим исследованием удаленного материала. Небольшая часть тканей капсулы эндометриоидной кисты яичников и перитонеальных очагов также отправлялась для гистологического анализа (диаметром не более 0,5 см).

При поверхностном перитонеальном эндометриозе после его биопсии выполнялась коагуляция очагов. Наиболее часто встречавшийся объем операции - односторонняя резекция яичников и иссечение перитонеальных очагов. Гистероскопия также выполнялась всем пациенткам в жидкой среде по стандартной методике. Во всех случаях использовался изотонический (0,9%) раствор хлорида натрия. При осмотре оценивали размеры и форму полости матки, устья маточных труб; наличие и характер внутриматочной патологии; толщину, рельеф и цвет эндометрия, а также наличие аденомиозных ходов. Цистоскопия проведена у 2 больных при подозрении на поражение стенки мочевого пузыря и дистальных отделов мочеточников.

2.2.5 Схема послеоперационного ведения пациенток с бесплодием, ассоциированным с наружным генитальным эндометриозом

В двух группах: 2-ой и 4-ой проводили коррекцию недостаточности витамина D в сыворотке крови путем назначения препарата в форме D3 (колекальциферол) Только после этого производили лапароскопию. 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. Соответственно, курс лечения составлял от 4 до 8 недель. 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 сте-

пени 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 течении 1 года после лапароскопической операции в 1-ой и 2-ой группах или после отмены диеногеста в 3-ей и 4-ой группах.

2.2.6 Статистическая обработка данных

Сведения о пациентках, включая паспортную часть, жалобы, образ жизни, сведения о течении основного заболевания и сопутствующей патологии, данные лабораторных и ультразвуковых методов исследования были закодированы и введены в базу данных, созданную с помощью программы Microsoft Excel. При этом изучали как количественные, так и качественные параметры. Количественные параметры (результаты измерений) были представлены в числовом значении. Качественные показатели (заключения, диагнозы и др.) были закодированы условными символами.

Для оценки полученных данных использовался ряд непараметрическиех статистических критериев: U критерий Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса и точный t критерий Фишера. Статистически значимыми принимались отличия при значении $P<0,05$ (95%-й уровень значимости) и при значении $P<0,01$ (99%-й уровень значимости), что является необходимым в сфере медицинских исследований, однако, учитывая, что число сравниваемых между собой групп было 4, достоверной считалась $P<0,0085$. Статистическую связь между изучаемыми показателями оценивалась с помощью результатов корреляционного анализа с вычислением значений коэффициента корреляции Спирмена (rS). Показатель корреляции со значением менее 0,3 считали не значимым и не учитывали в общей оценке данных, в случае, если коэффициент был равен 0,3 - 0,6 - корреляционная связь считалась средней, от 0,6 и выше - сильной корреляционной связью. Для выявления пороговых значений исследуемых показателей проводился ROC-анализ. Для каждого значимого порогового значения оценивались относительный

шанс (ОШ) и относительный риск (ОР) события с доверительным интервалом (ДИ) равным 95%. Все показатели были обработаны на персональном компьютере с использованием программ Statistica 6.1 (StatSoft) и Microsoft Exel v. 11.8.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Клинико-анамнестическая характеристика пациенток с наружным генитальным эндометриозом и бесплодием

Проведен сравнительный анализ результатов ведения 240 пациенток репродуктивного возраста с диагнозом наружного генитального эндометриоза и бесплодием в зависимости от методов лечения, поступивших на обследовании и лечение в отделения оперативной гинекологии №1 и №2 Республиканской клинической больницы г. Махачкалы, а также в Кабинете планирования семьи и репродукции г. Махачкалы в период с 2016 по 2019 гг.

Женщины были разделены на группы по 60 человек следующим образом: 1-я группа, которым проводилось хирургическое лечение (ХЛ), 2-я группа – ХЛ +витамин D, 3-я группа – ХЛ + диеногест, 4-я группа - ХЛ + диеногест + витамин D.

Возраст исследуемых пациенток варьировал от 25 до 35 лет. Средний пациенток 1-ой группы составил 30,7±0,5 года и не отличался ни от среднего возраста пациенток 2-ой группы (31,4±1,1 года), 3-ей группы (28,4±1,2 года) и 4-ой группы (30,1±0,7 года) ($p>0,05$).

ИМТ в обследованных группах также статистически не отличался. В 1-ой группе ИМТ в среднем составил 21,7±0,5 кг/м^2, во 2-ой группе – 22,4±0,8 кг/м^2, в 3-ей - 22,7±0,4 кг/м^2 и в 4-ой – 21,1±0,5 кг/м^2 ($p>0,05$).

Возраст наступления менархе в представленных группах был сопоставим: в 1-ой группе соответствовал 12,5±0,3 лет, 12,8±0,2 лет во 2-ой группе, 12,2±0,2 лет в 3-ей группе и 12,2±0,3 лет в 4-ой группе ($p>0,05$).

Продолжительность менструального цикла колебалась в пределах 26-43 дней. В среднем по группам составила 28,5±0,2 в 1-ой группе, 28,4±0,2 во 2-ой группе, 28,0±0,3 в 3-ей группе и 27,9±0,2 в 4-ой группе (p>0,05). Регулярный менструальный цикл отмечен у большинства обследованных в 1-ой группе – у 83,3%, во 2-ой группе – у 76,7%, в 3-ей группе – у 85,0% и в 4-ой группе – у 75,0% (p>0,05).

У пациенток 1-ой группы продолжительность менструации составила в среднем 6,5±0,2 дней, у 2-ой группы – 6,4±0,3 дней, у 3-ей группы – 5,9±0,2 дня и у 4-ой группы – 5,9±0,3 дня и не имела различий по группам (p>0,05).

Практически каждая вторая из обследованных по группам женщин обращала внимание на обильные менструации. Гиперполименорея отмечена в 1-ой группе у 46,7% обследованных, во 2-ой группе у 33,3%, в 3-ей группе у 45,0% и в 4-ой группе у 40,0% (p>0,05). Длительность менструации при этом была от 8 до 15 дней. 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). Предменструальные мажущие выделения отмечали 45,0% в 1-ой группе, 35,0% во 2-ой группе, 46,7% в 3-ей группе и 45,0% в 4-ой группе (p>0,05). Выделения после менструации беспокоили в 1-ой группе 16,7% пациенток, во 2-ой группе – 20,0%, в 3-ей группе – 20,0%, в 4-ой группе – 23,3% (p>0,05). На мажущие кровянистые выделения до и после менструации жаловались 15,0% в 1-ой группе, 13,3% во 2-ой группе, 18,3% в 3-ей группе и 15,0% в 4-ой группе (p>0,05).

Жалобы на дисменорею предъявляли 75,0% женщин в 1-ой группе, 80,0% во 2-ой группе, 78,3% в 3-ей группе и 71,7% в 4-ой группе (p>0,05). При оценке интенсивности болевого синдрома с использованием визуально-аналоговой шкалы боли ВАШ, с болевым синдромом низкой интенсивности (2-4 балла) было выявлено 18,3% пациенток в 1-ой группе, 23,3% во второй группе, 11,7% в 3-ей группе и 18,3% в 4-ой группе (p>0,05). Чаще всего среди обследованных женщин наблюдалась боль средней интенсивности (5-7 баллов) (рисунок 2). Эти боли возникали во II фазе менструального цикла, усиливались к 1-му дню менструации, сопровождались чувством вздутия живота, изменением настроения, головными болями,

раздражительностью или депрессией. На диспареунию жаловались 28,3% женщин в 1-ой группе, 20,0% во 2-ой группе, 31,7% в 3-ей группе и 25,0% в 4-ой группе (p>0,05). В целом, интенсивность тазовой боли, оцененная по ВАШ соответствовала 6,9±0,5 балла в 1-ой группе, 7,1±0,4 балла во 2-ой группе, 6,5±0,4 балла в 3-ей группе и 6,8±0,6 балла в 4-ой группе.

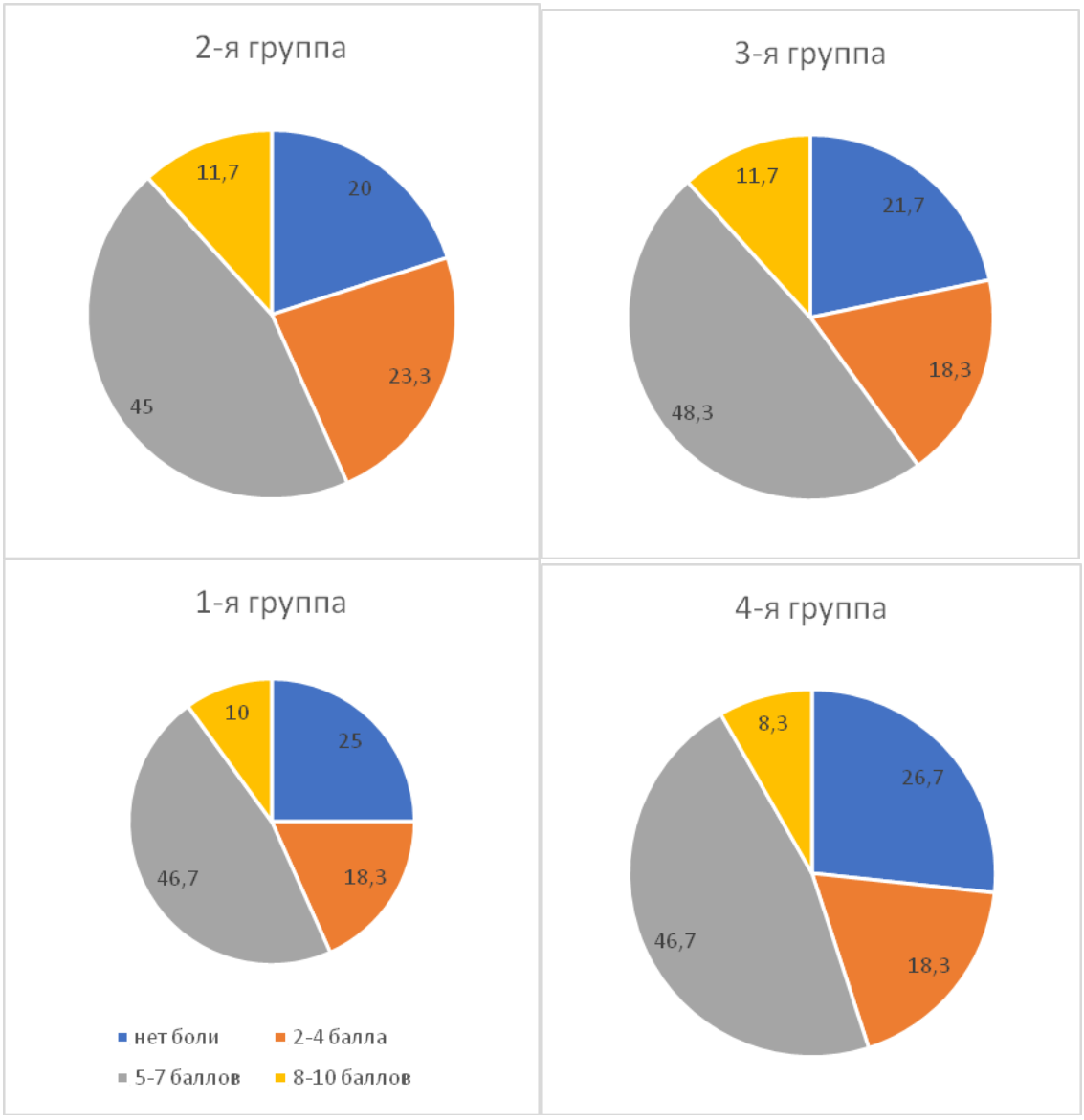

Рисунок 2 – Соотношение выраженности болевого синдрома по ВАШ в обследованных группах (%)

Таким образом, было обнаружено, что в обследованных группах пациентки имеют в большинстве случаев различные нарушения менструального цикла, но

статистической разницы в проявлениях данных нарушений по группам не обнаружено.

Среди обследованных женщин возраст начала половой жизни варьировал от 17 до 29 лет. Причем, в среднем соответствовал 22,4±0,8 годам в 1-ой группе, 23,7±0,5 годам во 2-ой группе, 23,2±0,4 годам в 3-ей группе и 22,1±0,7 годам в 4-ой группе ($p>0,05$).

Среди перенесенных гинекологических заболеваний гениталий наиболее часто отмечался хронический аднексит: у 33,3% пациенток в 1-ой группе, 40,0% во 2-ой группе, 38,3% в 3-ей группе и 41,7% в 4-ой группе ($p>0,05$). Кроме того, у обследованных женщин из всех групп наблюдались такие заболевания в анамнезе, как метроэндометрит, эктопия шейки матки, инфекции, передающиеся половым путем, гиперпластические процессы эндометрия. Данные о частоте представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Перенесенные гинекологические заболевания в обследованных группах (%)

Патология	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Воспалительные заболевания матки и придатков	45,0	48,3	46,7	43,3
Эктопия шейки матки	28,3	16,7*	23,3	25,0
ИППП	40,0	53,3*	38,3/	45,0
Гиперпластические процессы эндометрия	21,7	30,0	33,3	20,0
Доброкачественные кисты яичников	5,0	13,3	10,0	10,0″

* – разница достоверна между 1 и 2 группами при $p<0,05$

/ – разница достоверна между 2 и 3 группами при $p<0,05$

″ – разница достоверна между 1 и 4 группами при $p<0,05$

У превалирующего числа пациенток диагноз воспалительного процесса был установлен еще до обнаружения эндометриоза, в связи с чем большинство обследованных из всех четырех групп многократно лечились амбулаторно или стационарно по поводу указанных воспалительных процессов гениталий медикаментозными средствами, физиотерапевтическими процедурами.

Гормональное подавление эндометриоидных гетеротопий проводилось ранее у 65,0% больных 1-ой группы, 55,0% 2-ой группы, 46,7% 3-ей группы и 56,7% 4-ой группы ($p<0,05$). У 21,7% пациенток 1-ой группы, 10,0% 2-ой группы, 18,3% 3-ей группы и 8,3% 4-ой группы эндометриоз был выявлен впервые и ранее лечения заболевания не проводилось ($p<0,05$).

Длительность бесплодия составила в среднем 6,4±2,8 года в 1-ой группе, 5,8±3,1 года во 2-ой группе, 6,1±2,4 в 3-ей группе и 6,5±3,7 года в 4-ой группе при колебаниях от 2 до 16 лет по группам. Более подробно распределение по длительности бесплодия представлено на рисунке 3.

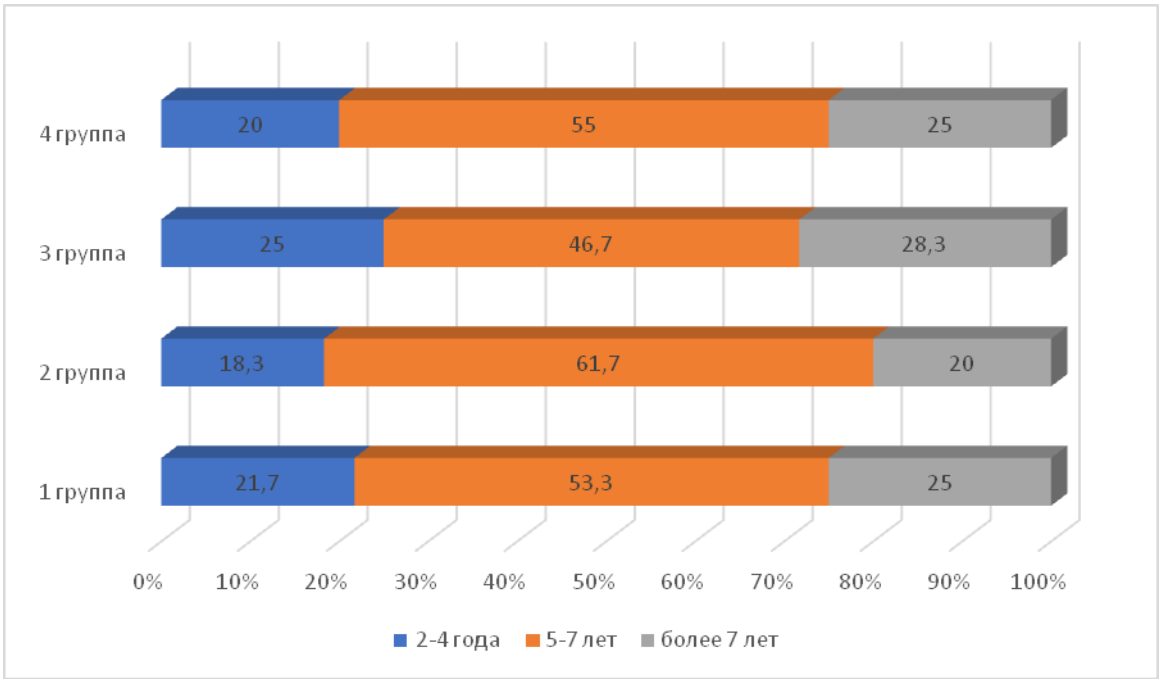

Рисунок 3 – Распределение в группах по длительности бесплодия (%)

Причем, в обследованных группах значительно преобладало первичное бесплодие: в 1-ой группе – в 81,7% случаев ($p1-2=0,014$), во 2-ой группе – в 86,7% ($p2-4=0,017$), в 3-ей группе – в 80,0% ($p3-4=0,018$) и в 4-ой группе – в 83,3% (p1-

4=0,022). Длительность первичного бесплодия в среднем составляла 6,9±2,5 лет в 1-ой группе (p1-2=0,052), 6,3±1,7 лет во 2-ой группе (p2-4=0,010), 6,7±2,9 лет в 3-ей группе (p3-4=0,019) и 6,9±2,1 лет в 4-ой группе (p1-4=0,042), а вторичного - 3,7±1,1 года в 1-ой группе (p1-2=0,025), 4,0±0,9 года во 2-ой группе (p2-4=0,031), 3,2±1,3 в 3-ей группе (p3-4=0,013) и 3,8±1,1 года в 4-ой группе (p1-4=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 наиболее часто встречалась фиброзно-кистозная мастопатия, следующей по частоте развития была железодефицитная анемия, а заболевания органов дыхания и сердечно-сосудистой системы встречались примерно с одной частотой. Экологические особенности современной урбанизации дают реальную основу для повышения частоты у женщин различных респираторных заболеваний. В 1-ой группе 1 женщина страдала бронхиальной астмой. Часто наблюдались сочетанные заболевания как в общем, так и по системам органов (таблица 3).

Из заболеваний желудочно-кишечного тракта, кроме хронических гастритов и энтероколитов у 2 женщин наблюдался холецистит и дискинезия желчевыводящих путей, у 1 одной женщины - дивертикул Меккеля, также была выявлена яз-

венная болезнь двенадцатиперстной кишки, а в 4-ой группе наблюдался 1 случай хр. панкреатита.

Таблица 3 – Анализ структуры соматической патологии среди обследованных женщин (%)

Патология	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Фиброзно-кистозная мастопатия	75,0	58,3	66,7	81,7″
Анемия	66,7	63,3	70,0	58,3
Заболевания дыхательной системы:	50,0	48,3	56,7	65,0
Хр. тонзиллит	45,0	33,3*	41,7	35,0
Хр. гайморит	11,7	18,3	20,0	21,7″
Хр. ларинготрахеит	11,7	8,3	10,0	16,7
Заболевания ЖКТ:	18,3	10,0*	26,7/	15,0
Хр. гастрит	8,3	8,3	13,3	10,0
Хр. энтероколит, с-м раздраженной кишки	10,0	3,3*	10,0/	6,7″
Другое	3,3	-	3,3	1,7
Заболевания сердечно-сосудистой системы (СДВНС)	45,0	53,3	40,0	48,3
Аллергические проявления	31,7	40,0	30,0	28,3
Заболевания мочевыделительной системы	13,3	8,3*	16,7/	8,3
Диффузный зоб	3,3	8,3*	6,7	5,0

* – разница достоверна между 1 и 2 группами при $p<0,05$

/ – разница достоверна между 2 и 3 группами при $p<0,05$

″ – разница достоверна между 1 и 4 группами при $p<0,05$

Хронический пиелонефрит был основной и практически единственной нозологической формой среди заболеваний мочевыделительной системы, обнаруженной в обследованных группах.

Неврологические расстройства наблюдаются у большинства больных эндометриозом. Проявляются они в виде вегетососудистых дисфункций, астеноневротического, ипохондрического синдромов. Наблюдавшаяся во всех группах соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы протекала у 20,0% пациенток в 1-ой группе, 23,3% - во 2-ой группе, 18,3% - в 3-ей группе и 25,0% - в 4-ой группе по гипертоническому типу ($p<0,05$); у 21,7% в 1-ой группе, у 13,3% во 2-ой группе, у 15,0% в 3-ей группе и у 8,3% в 4-ой группе - по гипотоническому типу ($p>0,05$), а во всех остальных случаях - по смешанному типу.

Полученные результаты подтверждают то мнение, что эндометриоз, независимо от его локализации, является общим заболеванием. Для развития заболевания в организме должен сформироваться определенный нейро-эндокринный фон. Соматическая патология в виде хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, обменно-эндокринных нарушений и другой патологии оказывает влияние на развитие эндометриоза. Однако и активный эндометриоз также оказывает влияние не только на функцию пораженных, но смежных и отдаленных органов и весь организм в целом.

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.

3.2 Клинико-лабораторные и инструментальные результаты пациенток с наружным генитальным эндометриозом и бесплодием

После поступления в стационар и обследования в соответствии с нозологией имеющейся патологии (пациенткам 2-ой и 4-ой групп после назначения холи-

кальциферола в течение 1-2 месяцев) всем пациенткам было произведено лапароскопическое оперативное вмешательство. Во время лапароскопии были оценены следующие параметры:

1. Особенности топографии органов: расположение матки, ее размеры, наличие и проходимость маточных труб, строение и размеры яичников.
2. Наличие поверхностных очагов эндометриоза на брюшине малого таза: их размер, цвет, топография.
3. Эндометриоидные инфильтраты: их расположение, размеры, степень инвазии в близлежащие органы и ткани.
4. Степень спаечной болезни: вовлечение органов репродуктивной системы и смежных органов в спаечный процесс.
5. Наличие экстрагенитального эндометриоза.
6. Наличие сопутствующей патологии при ревизии органов брюшной полости.

У 86,7% обследованных в 1-ой группе, 90,0% во 2-ой группе, в 81,7% в 3-ей группе и 81,7% в 4-ой группе наблюдалось обычное строение матки, выявленное при УЗ-исследовании и подтвержденное при лапароскопическом доступе. Средние размеры представлены в таблице. В остальных 13,3% случаях в 1-ой группе, 10,0% во 2-ой группе, 18,3% в 3-ей и 4-ой группе отмечено увеличение размеров матки за счет аденомиоза.

Эндометрий у всех обследуемых пациенток имел однородную эхоструктуру. При этом средняя толщина эндометрия значимо не отличалась между группами и составила 4,6±0,3 мм для пациенток 1-ой группы, 4,5±0,3 мм для пациенток 2-ой группы, 4,2±0,4 мм для пациенток 3-ей группы и 4,5±0,3 мм для пациенток 4-ой группы ($p>0,05$).

Для оценки овариального резерва у всех пациенток рассчитывался объем яичников и подсчитывалось количество антральных фолликулов. Полученные результаты также представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Особенности анатомического строения матки и придатков в обследованных группах

Параметры	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Средний размер матки, мм длина толщина ширина	 52,3±0,7 41,2±0,8 45,2±1,1	 54,7±0,3 40,8±0,5 44,8±0,7	 55,4±0,6 42,3±0,7 46,8±0,4	 51,9±0,8 42,7±0,7 45,7±0,7
Положение матки в anterflexio versio, %	46,7	58,3*	43,3	55,0
Правый яичник: Средний объем, $см^3$ [min; max] Среднее количество антральных фолликулов	 8,1±1,7 [2,7; 11,4] 4,7±0,3	 8,3±0,6 [2,0; 12,7] 4,5±0,3	 7,5±0,4/ [1,8; 14,2] 4,1±0,4/	 7,9±0,9 [2,1; 11,5] 4,1±0,2
Эндометриоидные кисты правого яичника, %	23,3	28,7	21,7	31,7
Левый яичник: Средний объем, $см^3$ [min; max] Среднее количество антральных фолликулов	 6,9±0,8 [1,7; 10,2] 3,5±0,3	 7,8±0,5 [2,1; 12,3] 4,1±0,4	 8,4±0,4 [2,4; 13,1] 4,8±0,2	 8,6±0,5″ [2,0; 12,5] 4,8±0,2″
Эндометриоидные кисты левого яичника, %	26,7	13,3*	21,7/	23,3
Эндометриоидные кисты обеих яичников, %	11,7	18,3	8,3/	8,3

* – разница достоверна между 1 и 2 группами при $p<0,05$

/ – разница достоверна между 2 и 3 группами при $p<0,05$

″ – разница достоверна между 1 и 4 группами при $p<0,05$

В 93,3% случаев в 1-ой группе, в 81,7% во 2-ой группе, в 88,3% в 3-ей группе и 95,0% в 4-ой группе обе маточные трубы располагались типично, в среднем их длина составляла 11 см ($p>0,05$).

Хромогидротубация раствором индигокармина производилась всем пациенткам. У 86,7% больных в 1-ой группе, у 91,7% во 2-ой группе, у 85,0% в 3-ей группе и 88,3% в 4-ой группе определялась нормальная проходимость маточных труб (p>0,05), в остальных случаях нарушение проходимости регистрировалось с одной стороны.

Данные о процентном соотношении гетеротопий разных цветов в обследованных группах представлены на рисунке 4.

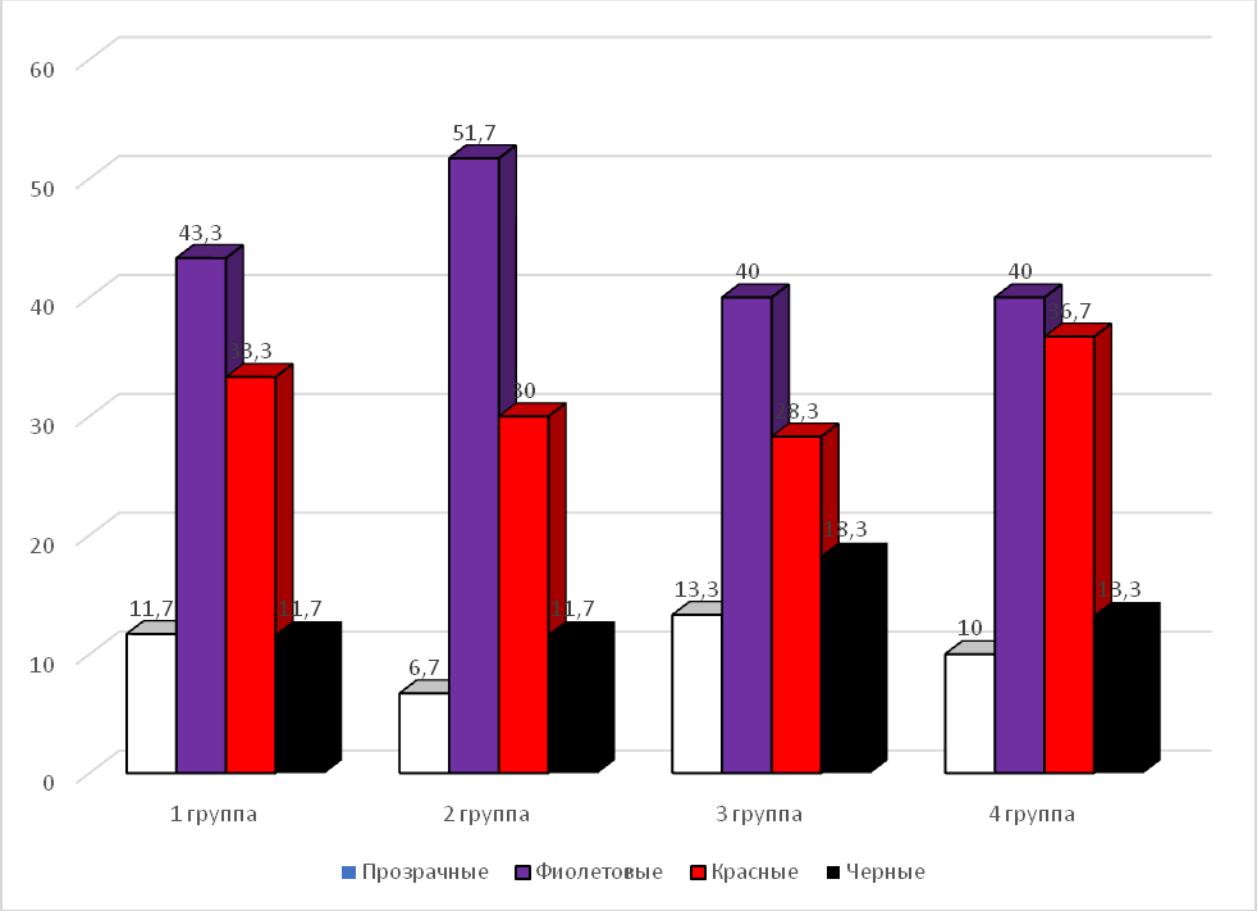

Рисунок 4 – Соотношение различных цветов гетеротопий в обследованных группах (%)

Средний диаметр прозрачных гетеротопий был 0,3±0,02 см в 1-ой группе, 0,4±0,04 см во 2-ой группе, 0,3±0,03 см в 3-ей группе и 0,2±0,05 см в 4-ой группе (p>0,05), красных – 0,6±0,04 см, 0,5±0,02 см, 0,5±0,05 см и 0,4±0,02 см соответственное в обследованных группах (p>0,05), фиолетовых – 0,9±0,04 см, 0,8±0,05

см, 0,9±0,07 см и 0,9±0,06 см (p>0,05) и черных – 0,7±0,07 см, 0,8±0,05 см, 0,6±0,07 см и 0,7±0,05 см соответственно (p>0,05). 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.

Среди пациенток 1-ой группы позадишеечные эндометриоидные инфильтраты, локализованные между задней поверхностью шейки матки и перешейка и передней поверхностью верхнеампулярного отдела прямой кишки, наблюдались в 58,3% случаев, среди 2-ой группы – в 61,7%, среди 3-ей группы – в 48,3%, среди 4-ой группы – в 63,3% (p>0,05). В 11,7-16,7% случаев среди обследованных групп инфильтраты наблюдались в области левой или правой крестцовой-маточной связки, двухстороннее поражение крестцово-маточных связок отмечено реже – у 5,0-8,3% больных по группам (p>0,05).

Как следствие инфильтративных процессов в брюшной полости развивается спаечная болезнь. В нашем исследовании наиболее часто наблюдалась спаечная болезнь II степени (в 21,7-36,7% случаев по группам (p<0,05)) (рисунок 5). Кроме того, при ревизии органов малого таза и брюшной полости у 2 (3,3%) женщин в 1-ой группе обнаружены признаки желчнокаменной болезни в стадии ремиссии, а у 6,7% пациенток 1-ой группы, 8,3% пациенток 2-ой группы, 6,3% 3-ей группы и 10,0% женщин 4-ой группы (p>0,05) наблюдалось варикозное расширение вен малого таза.

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, правостороння – у 21,7-31,7% соответственно. Двухсторонняя цистэктомия выполнялась у 8,3-18,3% больных соответственно.

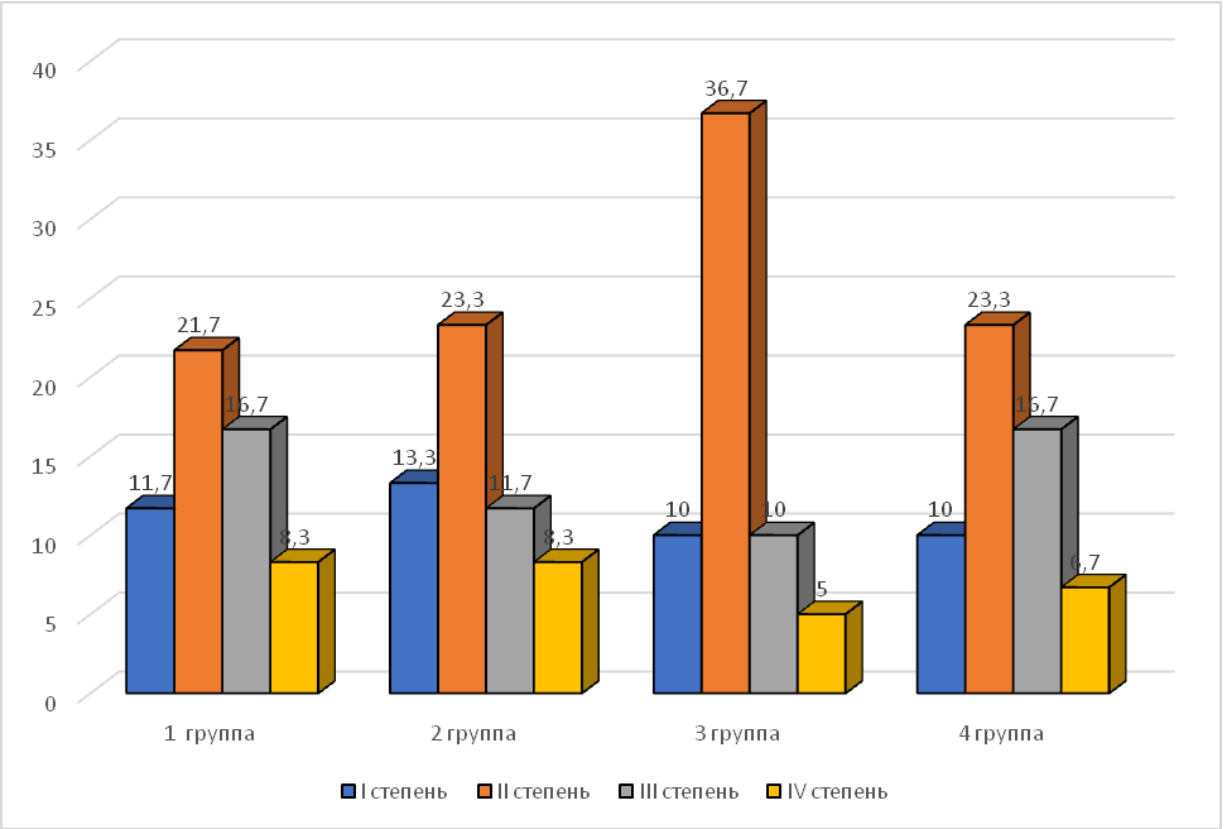

Рисунок 5 – Частота обнаружения спаечных процессов в обследованных группах (%)

Позадишеечные эндометриоидные инфильтраты удалялись методикой "shaving", с последующим гистологическим исследованием. При десерозировании участков прямой кишки накладывались отдельные викриловые швы. Среднее количество швов, наложенных на прямую кишку при использовании методики shaving, составило – 3,6±0,8 шва в 1-ой группе, 4,4±0,6 шва во 2-ой группе, 3,2±1,2 шва в 3-ей группе и 4,1±0,9 шва в 4-ой группе ($p<0,05$). Целостность прямой кишки проверялась пробой Мишлена.

При иссечении инфильтратов крестцово-маточных связок также применялась биполярная энергия. У всех больных инфильтратов удалялись в пределах здоровых тканей с обязательным выделением крупных ветвей n. pudendus с целью их сохранения и декомпрессии. Адгезиолизис проводился острым и тупым способом, последовательно, начиная с придатков, затем производилась обработка обла-

сти вовлечения смежных органов: прямой кишки, мочеточников, влагалища, мочевого пузыря.

После выполнения основного хирургического приема и контроля гемостаза, пациенткам устанавливался противоспаечный барьер в 100% случаев.

3.3 Исследование уровня 25-гидроксикальциферола (25(OH)D) в сыворотке крови и оценка эффективности его коррекции

Всем пациенткам обследованных групп проводилась первичная оценка насыщения организма витамином D. Дефицит витамина D определяется при уровне 25(OH)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл, недостаточность витамина D устанавливается 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 классифицируется состояние, при котором концентрация 25-гидроксикальциферола в крови менее 10 нг/мл. Следует отметить, что ни у одной из пациенток не было обнаружено нормального уровня концентрации витамина D в организме при первичном обследовании (таблица 5, рисунок 6).

Таблица 5 – Степень насыщения витамином D по группам (%)

Уровень 25(OH)D	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Недостаточность	48,3	53,3	46,7	41,7
Дефицит	36,7	35,0	45,0/	45,0"
Выраженный дефицит	15,0	11,7*	8,3	13,3

* – разница достоверна между 1 и 2 группами при p<0,0085
/ – разница достоверна между 3 и 4 группами при p<0,0085
″ – разница достоверна между 1 и 4 группами при p<0,0085

Средние уровни концентрации витамина D в сыворотке крови у обследованных находились в пределах показателей, соответствующих дефициту во всех 4 обследованных группах. Так, в 1-ой группе он соответствовал 18,2±5,7 [6,7; 27,3] нг/мл, во 2-ой группе – 17,6±5,3 [5,2; 27,9] нг/мл, в 3-ей группе – 16,1±3,8 [4,6; 25,8] нг/мл и в 4-ой группе 17,01±5,4 [5,1; 27,3] нг/мл (p<0,0085).

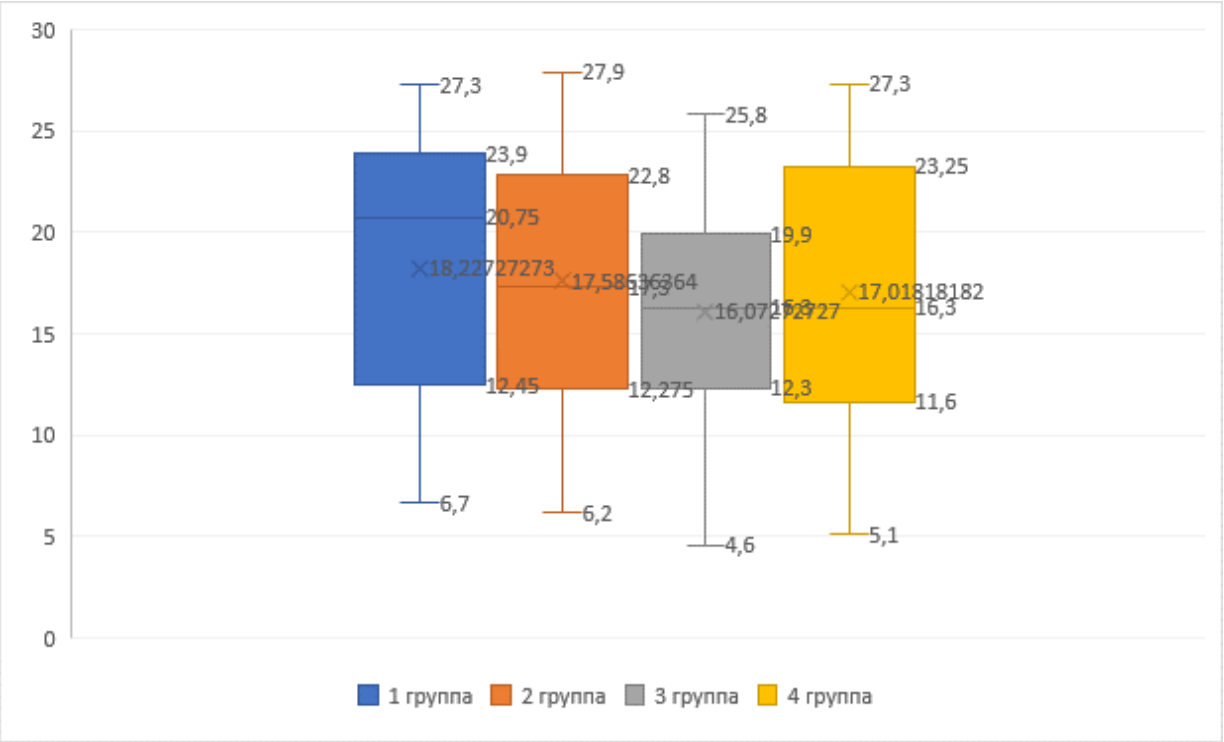

Рисунок 6 – Уровень концентрации витамина D в обследованных группах при первичном обследовании (нг/мл)

Причем, низкий статус витамина D обнаруживался с равной частотой и выраженностью по сезонности и региону постоянного проживания обследованных пациенток. Кроме того, не было выявлено зависимости уровня витамина D от возраста и социально-бытовых условий.

В наше исследование мы не включали женщин с ожирением, однако наблюдали пациенток с избыточной массой тела (ИМТ 25-29,9 кг/м^2) практически с той же частотой, что и с нормальными росто-весовыми показателями. Следует отметить, что пациенток с недостаточной массой тела (ИМТ <18,5 кг/м^2) в нашем ис-

следовании не встречалось. Результаты исследования статуса витамина D в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Результаты исследования степени насыщения витамином D организма (нг/мл) при распределении в зависимости от ИМТ пациенток (%)

ИМТ, кг/м^2	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
	%	%	%	%
	нг/мл	нг/мл	нг/мл	нг/мл
18,5-24,9 (норма)	51,7	53,3	61,3	56,7
	18,2±0,3	17,6±0,5	16,5±0,1	17,4±0,2
25,0-29,9 (избыточная масса тела)	48,3	46,7	38,3	43,3
	17,2±0,2	17,1±0,4	17,4±0,3	16,9±0,5
	P=0,0037	P=0,0033	P=0,0074	P=0,0051

Терапия низкого статуса витамина D была эффективной, и достичь уровня 30 нг/мл, характеризующегося, как нормальный, нам удавалось 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 [16] составляла 200 тыс. МЕ при терапии недостаточности и 400 тыс. МЕ – дефицита витамина D. По окончанию курсового приема колекальциферола проводили скрининг. У всех обследованных нормальный уровень витамина D удалось восстановить за 2 месяца, однако учитывая сочетанные факторы, влияющие на развитие низкого уровня витамин D, мы продолжили назначение препарата в поддерживающей дозе 500 МЕ до момента наступления беременности. Спустя 2 месяца после назначения колекальциферола с целью восстановления статуса витамина D мы сравнили показатели. Во 2-ой группе содержание 25(OH)D в сыворотке крови было 38,6±7,4 нг/мл (p2-4=0,018), в 4-ой группе - 35,6±4,7 нг/мл (p1-4=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% (p2-4=0,007). В 1-ой группе и в 3-ей группе показатели остались прежними - 17,3±5,3 нг/мл (p1-2=0,004) и 17,2±5,1 нг/мл (p3-4=0,003) соответственно.

3.4 Оценка иммунологических показателей в перитонеальной жидкости и в сыворотке крови в зависимости от методов ведения пациенток

Проведение лапароскопии позволило нам сравнить данные о популяционном составе иммунокомпетентных клеток перитонеальной жидкости (ПЖ) у больных с нормальным статусом витамина D и с недостаточностью (таблица 7).

Таблица 7 – Популяционный состав иммунокомпетентных клеток ПЖ в зависимости от методов лечения.

Группы	Лейкоциты, х 10^9/л	Нейтрофилы х 10^9/л	Макрофаги х 10^9/л	Лимфоциты х 10^9/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

Во время лапароскопии появилась возможность судить об иммунном состоянии ПЖ, сравнивая показатели в группах с нормальным и низким содержанием 25(OH)D. 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.

При эндометриозе в ПЖ происходят воспалительные изменения, приводящие к пролиферации, активации и фагоцитарной дисфункции макрофагов [45, 84, 95], секреции провоспалительных факторов и факторов ангиогенеза, увеличению количества натуральных киллеров и Т-лимфоцитов, а также к нарушению их функции, снижению цитотоксической активности. ПЖ женщин, имеющих НГЭ, негативно воздействует на активность сперматозоидов в основном за счет активности макрофагов. Активация интерлейкинов-1 и -6 может также влиять на качество и активность сперматозоидов. Поэтому еще больший научный интерес представляют показатели иммунной активности ПЖ в данной ситуации (таблица 8).

Таблица 8 – Уровень цитокинов в ПЖ в зависимости от методов лечения.

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

Как видно из приведенных в таблице 8 данных, уровни провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6, а также ФНО-α, 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, уровень противоспалительного IL-4 не отличается какой-либо разницей.

При определении содержания факторов сосудисто-эндотелиального роста установлено, что уровень VEGF-A достоверно не отличался по группам, а вот уровень VEGF-R1 демонстрировал значительные изменения (таблица 9).

После проведения терапевтических мероприятий, направленных на восстановление адекватного уровня витамина D мы провели исследования некоторых показателей цитокинового статуса (таблица 10), которые продемонстрировали, что концентрация IL-6, IL-1β и ФНО-α в группах с нормальным содержанием витамина D была ниже в сравнении с 1-ой и 3-ей группой, где статус витамина D не коррегировался, более высокое их содержание отмечено в группе, получившей только хирургическое лечение. Уровень противовоспалительного IL-4 был выше в группах, в которых нормальный статус витамина D был восстановлен, однако, разница между группами была не столь выражена, как при сравнении показателей других интерлейкинов по группам. IL-4 блокирует стимулированную и спонтанную продукцию других провоспалительных цитокинов (IL-1β, IL-6, ФНО-α), но его активность в наших исследованиях была не очень выражена.

Таблица 9 – Уровень VEGF-A и VEGF-R1 в ПЖ в зависимости от методов лечения.

Группы	VEGF-A, пкг/мл	VEGF-R1, пкг/мл
1	289,5±47,7	3,85±0,36
2	206,4±44,1	2,58±0,25
3	261,2±32,7	3,25±0,67
4	211,7±35,9	2,33±0,92
	p_{1-2}=0,00005 p_{2-4}<0,0001 p_{3-4}=0,00016 p_{1-4}=0,00027	p_{1-2}=0,0003 p_{2-4}<0,0001 p_{3-4}<0,0001 p_{1-4}=0,00002

Вероятно, высокий уровень IL-6 в 1-ой группе компенсаторный и мог свидетельствовать об активации противоопухолевых процессов на фоне усиления воспалительных процессов и возобновлении неоангиогенеза, подтвержденного высоким уровнем VEGF-R1. Самый низкий уровень VEGF-R1 отмечался в группе женщин, получивших коррекцию недостаточности витамина D одновременно с гормональной терапией, однако оценка плазменного уровня сосудисто-эндотелиального фактора была неоднозначной. В целом, выявлено, что показатели цитокинового статуса достоверно отличались по группам в зависимости от насыщенности организма витамином D.

Таблица 10 - Показатели цитокинового состава в сыворотке крови пациенток с НГЭ в группах с недостаточностью витамина D и без недостаточности витамина D

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
IL-1β, пг/мл	15,94±2,41	8,27±2,75	11,82±1,24	6,36±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±2,18	4,17±2,74	5,93±2,27	4,35±1,71
Достоверность отличий	p1-2=0,0001	p2-4=0,0087	p3-4=0,0035	p1-4=0,0019
ФНО-α, пг/мл	15,49±2,73	9,23±3,51	11,01±3,68	7,75±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±4,17	18,73±5,77	13,48±4,83	17,87±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±72,1	127,2±69,1	176,3±74,7	103,4±61,2
Достоверность отличий	p1-2=0,0055	p2-4=0,0074	p3-4=0,0028	p1-4=0,0021

3.5 Оценка клинической эффективности лечения

Для определения овариального резерва мы изучали уровень АМГ и ФСГ до операции и после операции в 1-ой и 2-ой группах или после окончания гормональной терапии в 3-ей и 4-ой группах на 2-5 день следующего менструального цикла. При первичном обращении уровень АМГ у обследованных женщин колебался в пределах от 0,25 до 8,47 нг/мл и был статистически сопоставим по группам, ФСГ – от 4,51 до 24,41 мМЕд/мл. При анализе динамики исследуемых показателей обнаружено, что наиболее выраженное снижение среди всех групп уровня АМГ наблюдалось в 1-группе, менее значимое – в 3-ей группе после приема диеногеста, но с недостаточностью витамина D, еще менее значимое в группе с нормальным содержанием витамина D в сыворотке крови, и самый высокий в группе с нормальным уровнем 25(OH)D на фоне приема диеногеста.

Контроль уровня АМГ в динамике лечения показал, что средние его значения в 1,4 раза выше на фоне коррекции витамин D дефицитного состояния. Кроме того, назначение колекальциферола повышает эффективность терапии эндометриоза диеногестом в 1,2 раза. По показателям уровня ФСГ и количества фолликулов оперированного яичника наблюдалась соответствующая высокозначимая динамика. Хотя исследуемые группы значимо не различались по количеству фолликулов в яичниках до хирургического лечения (таблица 11).

Через 1 месяц после хирургического лечения жалобы на болевой синдром отсутствовали у пациенток 2-ой и 4-ой групп. В 1-ой и в 3-ей группе, где не проводилась коррекция недостаточности витамина D у нескольких пациенток жалобы на боли вне и во время менструации сохранились, но интенсивность их значительно снизилась. Через 3 месяца после лапароскопии болевой синдром рецидивировал у 5-ти пациенток 1-ой группы, у 3 пациенток во 2-ой и третьей группах и 2 женщин в 4-ой группе (рисунок 7).

Таблица 11 - Оценка овариального резерва обследованных женщин в динамике лечения.

	Группы	АМГ (нг/мл)	ФСГ (мМЕд/мл)	Число фол-ликулов в ОЯ	Число фол-ликулов в ИЯ
До опера-ции	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_1=0,0003 p_2<0,0001 p_3<0,0001 p_4=0,0002	p_1=0,00002 p_2<0,0001 p_3<0,0001 p_4=0,0071	p_1<0,0001 p_2<0,0001 p_3=0,0042 p_4=0,0007	p_1=0,0084 $p_{2=}$0,0005 p_3 <0,0001 p_4=0,0003

Спустя 6 месяцев возобновление болевого синдрома по группам уже сильно отличалось по частоте. Так, в группах, не получавших диеногест, частота рецидивирования болевого синдрома в 1,6 раза была выше в группе без коррекции недостаточности витамина D (p1-2=0,0057). 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=0,061), и в 2,7 раза при сравнении 4-ой группы с 1-ой группой (p1-4=0,0029).

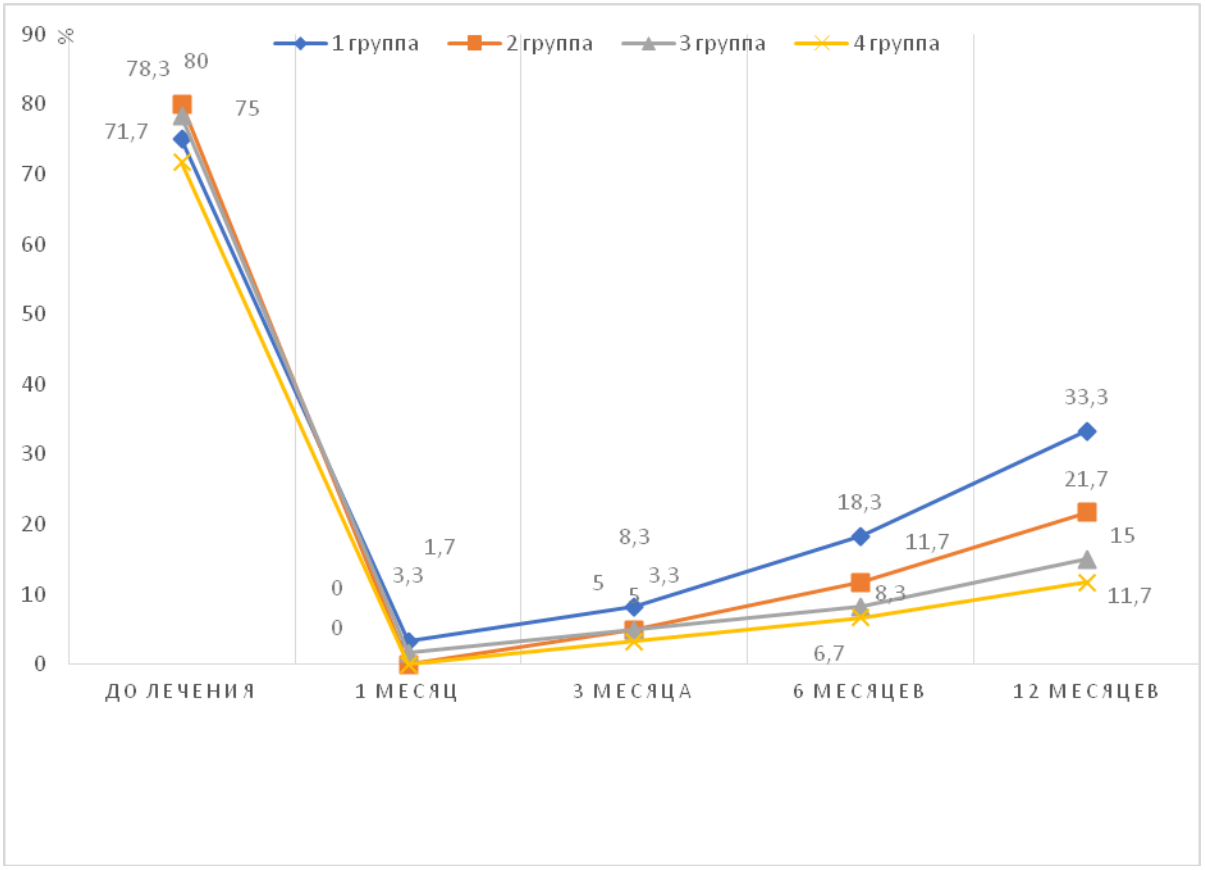

Рисунок 7 — Динамика болевого синдрома у обследованных пациенток в зависимости от методов лечения в течение одного года после хирургического лечения

Через год наблюдения максимально увеличилось количество пациенток с болевым синдромом в 1-ой группе (на 15,0±7,8% в сравнении с показателями в 6 месяцев) (p1=0,004), во 2-ой группе – на 10,0±1,7% (p2=0,0019), в 3-ей группе – на 6,7±1,8% (p3=0,0081) и в 4-ой группе – на 5,0±0,7% (p4=0,0072). 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=0,0054), в 1,8 раза реже, чем во 2-ой группе (p2-4=0,036) и в 1,3 раза реже, чем в 3-ей группе (p3-4=0,0025). Интенсивность тазовой боли, оцененная по ВАШ у женщин с болевым синдромом, соответствовала в среднем 3,9±0,7 балла в 1-ой группе, 3,1±0,3 балла во 2-ой группе (p1-2=0,0083), 3,5±0,6 балла в 3-ей группе (p3-4=0,0055) и 2,8±0,4 балла в 4-ой группе (p1-4=0,0067) и была в 1,3 раза слабее в группах с нормальным уровнем витамина D. Таким образом, коррекция статуса витамина D положительно влияет на терапию болевого синдрома, как и назначение диеногеста в послеоперационном периоде, однако налицо эффективность комплексного взаимодействия.

Жалобы на мажущие выделения до и после менструации исчезли у всех пациенток после хирургического лечения, но через 12 месяцев данные симптомы возобновились у 25,0% женщин 1-ой группы (p1-2=0,0068), 13,3% женщин 2-ой группы (p2-4=0,036), 11,7% пациенток 3-ей группы (p3-4=0,0075) и 6,7% 4-ой группы (p1-4=0,0033) (рисунок 8).

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 (p1-2=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 (p1-2=0,0089), в 6,7% - во второй группе (p2-4=0,0018), в 3,3% - в 3-ей группе (p3-4=0,0072) и в 1,7% в 4-ой группе (p1-4=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 (p1-2=0,0073), и в 1,7 раза, когда восстановление и контроль статуса витамина D сопровождался приемом диеногеста (p2-4=0,061). Низкий уровень витамина D и отсутствие гормо-

нальной коррекции привело к ухудшению этого показателя в 4 раза при сравнении 1-ой и 4-ой групп (p1-4=0,0038).

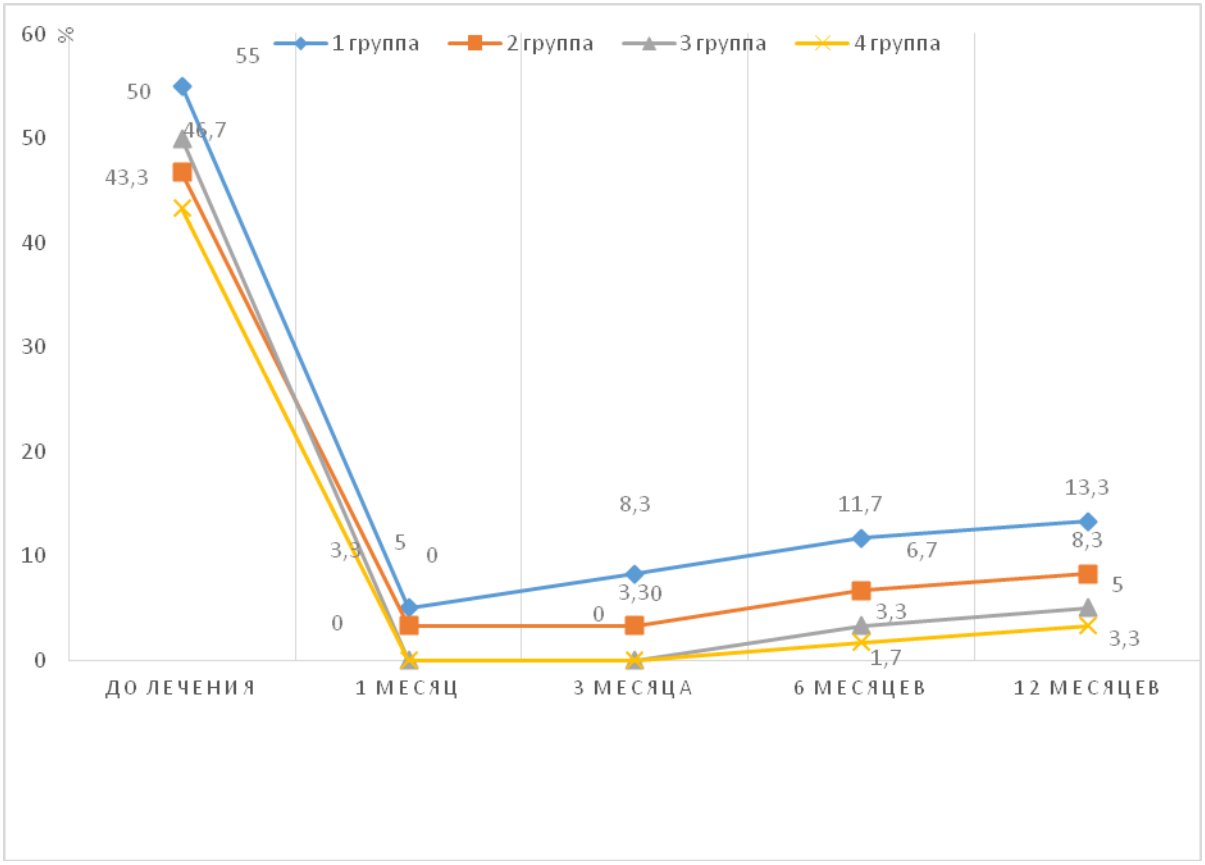

Рисунок 8 — Динамика нарушений менструального цикла у обследованных пациенток в зависимости от методов лечения в течение одного года после хирургического лечения или окончания гормональной терапии

Исследование показало, что частота наступления беременности заметно отличалась по группам. В 1-ой группе факт наступления беременности зафиксирован в 21,7% (13) наблюдений (p1-2=0,0057), во 2-ой – у 35,0% (21) пациентки (p2-4=0,019), в 3-ей – у 48,3% (29) (p3-4=0,0062) и в 4-ой – 51,7% (31) (p1-4=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. В 1-ой – как результат оперативного вмешательства, а в 3-ей и 4-ой группе, по нашему мнению, это связано с отменой гормональных препаратов и повышением чувствительности рецепторов гипоталямо-гипофизарно-яичниковой системы (рисунок 9).

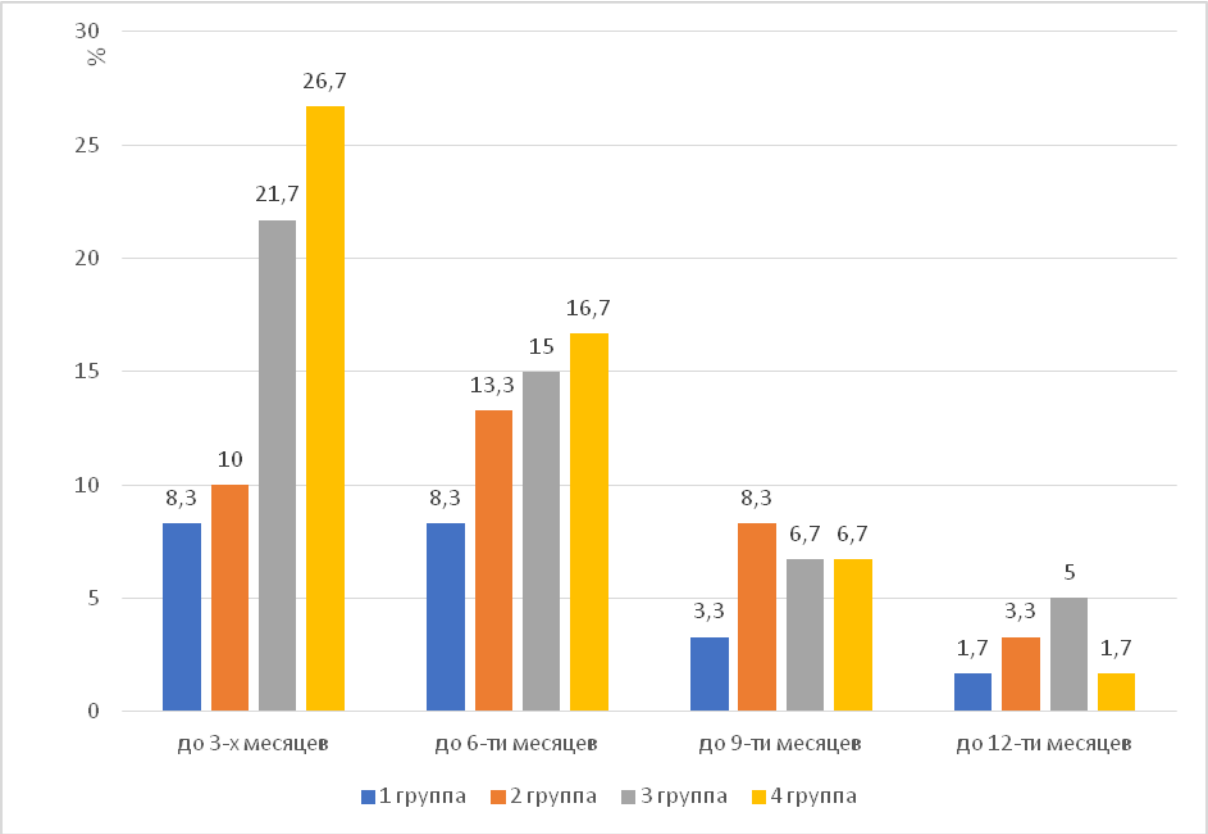

Рисунок 9 - Время для самостоятельного наступления беременности у обследованных пациенток в зависимости от методов лечения в течение одного года после хирургического лечения (в 3-ей и 4-ой группе отсчет ведется с момента окончания приема диеногеста).

Процедуру ЭКО прошли 28,3% пациентки 1-ой группы, 25,0% - во 2-ой группе, 21,7% в 3-ей группе и 21,7% в 4-ой группе. Из общего числа в результате ЭКО наступила беременность у 8,3% в 1-ой группе, 8,3% - во 2-ой группе, 10,0% - в 3-ей группе и 11,7% в 4-ой группе. При рассмотрении частоты наступления клинической беременности только среди женщин, прошедших процедуру ЭКО, выявлены следующие показатели: в 1-ой группе – у 29,4%, во 2-ой группе – у 33,3%,

в 3-ей группе – у 40,0% и у 53,8% в 4-ой группе обследованных. При этом частота неразвивающейся беременности в общем по группам была выше в 13,3% (8) в 1-ой группе (p1-2=0,0093) и во 2-ой группе - 10,0% (6) (p2-4=0,0087), и значительно реже в 3-ей группе 6,7% (4) (p3-4=0,0056) и в 4-ой группе – 5,0% (2) (p1-4=0,0007).

При повторном определении уровня VEGF-R1 у этих пациенток отмечено резкое повышение его в 1,3-2,1 раза на момент прерывания беременности. Так, в 1-ой группе он был 257,4±21,4 нг/мл (p1=0,002), во 2-ой группе – 203,2±14,2 нг/мл (p2=0,0091), в 3-ей группе – 246,4±17,7 нг/мл (p3=0,004) и в 4-ой группе – 221,4±19,2 нг/мл (p4=0,0027).

Средний уровень VEGF-R1 в сыворотке крови у самопроизвольно забеременевших женщин был в 1,3 – 1,5 раза ниже, чем в общем по группам и составлял в 1-ой группе 134,9±35,5 нг/мл (p1=0,018), во 2-ой группе 94,7±11,9 нг/мл (p2=0,03), в 3-ей группе 114,4±25,9 нг/мл (p3=0,043) и 95,1±15,5 нг/мл в 4-ой группе (p4=0,031), что достоверно коррелировало с частотой наступления беременности по группам (r_1= - 0,45; r_2= - 0,55; r_3= - 0,48; r_4= - 0,41; p<0,0085). В результате применения ВРТ наступила беременность у 8,3% в 1-ой группе, 8,3% - во 2-ой группе, 10,0% - в 3-ей группе и 11,7% в 4-ой группе. Было обнаружено, что у женщин, забеременевших с помощью ВРТ, уровень VEGF-R1 был выше и составил 227,1±13,4 нг/мл (p1=0,0014), 215,3±32,3 нг/мл (p2=0,0063), 228,5±27 (p3=0,0051), 175,4±38,1 нг/мл (p4=0,0039) по группам соответственно.

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 2,4 раза при коррекции недостаточности на фоне гормонального лечения диеногестом.

В нашем исследовании у женщин, забеременевших в результате ЭКО, уровень сосудисто-эндотелиального фактора был достоверно выше. Такие разнонаправленные показатели могут свидетельствовать о том, что при бесплодии на

фоне эндометриоза наступление беременности может осуществляться только на фоне выраженной стимуляции ангиогенеза.

Таким образом, проведенные комплексные исследования указывают на наличие достоверных взаимосвязей между различными звеньями иммунной системы и клинико-лабораторными показателями в ПЖ и в сыворотке крови. Транзиторность анализируемых показателей у женщин нормальным уровнем витамина D может указывать на адаптивную их направленность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наружный генитальный эндометриоз в качестве причины бесплодия, находится на втором месте после воспалительных заболеваний матки с придатками. До 40% больных НГЭ сталкиваются с проблемами бесплодия [6, 7, 48, 54, 55, 59]. Несмотря на то, что имеется много исследований на данную тему, точные механизмы, посредством которых эндометриоз влияет на фертильность, до конца не выяснены [6, 7]. В настоящее время бесплодие у больных НГЭ связывают со снижением овариального резерва яичников [48, 55, 96] на фоне исходного дисбаланса цитокинов как периферической крови, так и перитонеальной жидкости, с преобладанием провоспалительного компонента. Известно, что витамин D обладает противовоспалительным, антипролиферативным и иммуномодулирующим влиянием, что позволяет его рассматривать в качестве перспективной таргетной терапии эндометриоза.

На сегодняшний день низкий статус витамина D имеет черты пандемии [28, 38, 63]. Считается, что недостаток витамина D обуславливает тяжесть течения эндометриоза [10, 44]. Известно, что количество витамина D может влиять на развитие эндометриоза, модулируя пролиферативные механизмы эндометриальных клеток в брюшной полости [85].

Присутствие рецепторов к витамину D, активной формы фермента CYP27B1 — 1α-гидроксилазы, а также активных метаболитов витамина D [1,25 (OH)2D3 и 24,25 (OH)2D] в клетках гипофиза, в эндометрии, в плаценте и децидуальной ткани позволяет предположить возможную роль витамина D в нормализации функции женской репродуктивной системы [61, 89]. Вовлечение витамина D в процесс стероидогенеза подтверждается исследованиями in vitro, в которых были обнаружены фермент 1α-гидроксилаза (превращающий витамин D 25(OH)D в кальцитриол) и рецепторы к витамину D в гранулезе яичника [36, 38, 83]. Дефицит витамина D относят к возможным факторам негативного влияния на репро-

дуктивное здоровье женщины [15]. В связи с этим обоснованно вызывают интерес исследования, посвященные роли витамина D в патогенезе эндометриоза. Данное заболевание, безусловно связано с нарушением функции эндокринной и иммунной систем и выраженной воспалительной реакцией [50, 68, 85, 86]

Обобщая данные литературы, мы предположили, что существует взаимосвязь между уровнем витамина D и степенью эффективности восстановления фертильности в рамках традиционного лечения НГЭ, что и определило выбор цели настоящего исследования.

Всего было обследовано 240 женщин, находившихся на обследовании и лечение в отделения оперативной гинекологии №1 и №2 Республиканской клинической больницы, а также в Кабинете планирования семьи и репродукции г. Махачкалы Республики Дагестан.

В результате проведенного нами исследования было обнаружено, что у всех обследованных, соответствующих критериям включения в группы, наблюдался низкий уровень концентрации витамина D в организме при первичном обследовании. Причем у половины пациенток гиповитаминоз был на уровне недостаточности (концентрация 25(OH)D в сыворотке крови >21<29 нг/мл), у 40,1% – на уровне дефицита (25(OH)D >11<20 нг/мл), а у 12,1% - на уровне выраженного дефицита (25(OH)D в сыворотке крови <10 нг/мл).

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.

Наблюдаемая нами тотальная недостаточность витамина D у женщин с НГЭ соответствует результатам исследований других авторов. К примеру, проспективное когортное исследование, проведенное в США, объединившее 70 566 обследованных пациенток, свидетельствует о том, что наблюдается обратная корреляция

между уровнем 25(OH)D и частотой встречаемости эндометриоза. У женщин с нормальным уровнем витамина D (находящиеся в верхнем квартиле) частота эндометриоза была на 25% ниже, чем те, у которых плазменный уровень витамина D был в пределах нижнего квартиля (ОР=0,76; 95% ДИ: 0,60-0,96; p=0,004) [83].

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.

Для возникновения бесплодия на фоне прогрессирования НГЭ обязательным является наличие нарушений в иммунной, эндокринной системах, а также в процессах неоангиогенеза. Следовательно, терапия бесплодия у пациенток с НГЭ не должна ограничиваться одним только механическим удалением эктопических очагов эндометриоза, так как при этом нет влияния на все многообразие причин, ведущих к возникновению заболевания. В случае необходимости хирургической операции (энуклеация кисты) важнейшей задачей является сохранение овариального резерва, с целью сохранения желанной фертильности и женского здоровья. При этом оправдано сочетанное действие на все звенья патогенеза данного заболевания. На сегодняшний день наиболее популярной схемой лечения ЭЯ является хирургическое удаление эндометриоидных очагов с последующим применением гормональной терапии. Однако применяемая методика двухэтапной терапии, независимо от используемой оперативной техники и гормонального препарата, не гарантирует достаточной эффективности лечения бесплодия, что подтверждается высокой частотой возврата клинических проявлений НГЭ после отмены гормонального лечения, а также низкая частота наступления беременности (от 25 до 40% больных).

В нашем исследовании нам пришлось разделить обследованных на тех, кто готов был ждать еще 3-6 месяцев после хирургического лечения, продолжая тера-

пию диеногестом, до возможности наступления беременности, и тех, кто в силу особенностей менталитета, семейных обстоятельств и желания забеременеть, от гормональной терапии отказались. В соответствии с этим, мы решили понаблюдать, как влияет коррекция нарушений статуса витамина D на степень фертилизации в зависимости от применяемых методов лечения. Поэтому 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 +витамин D; 3-я группа – 60 женщин после лапароскопии + диеногест (без коррекции недостаточности витамина D); 4-я группа - 60 женщин после хирургического лечения + диеногест + витамин D.

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, сопровождались 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±0,5 балла в 1-ой группе, 7,1±0,4 балла во 2-ой группе, 6,5±0,4 балла в 3-ей группе и 6,8±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, значительно преобладало первичное бесплодие – в 80,0-86,7% по группам.

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 [16, 38]. Дефицит витамина D может возникнуть при нарушении переваривания жиров при различных синдромах мальабсорбции и, как следствие, недостаточном всасывании витамина D из желудочнокишечного 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.

Таким образом было обнаружено, 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^2) практически с той же частотой, что и с нормальными росто-весовыми показателями. Мы не использовали 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, 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. 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) в области пузырно-маточной складки, и (в 5,0-8,3% случаев по группам) 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. Курсовая доза в соответствии с рекомендациями [16] составляла 200 тыс. МЕ при терапии недостаточности и 400 тыс. МЕ – дефицита витамина D. Спустя 2 месяца после назначения колекальци-

ферола с целью восстановления статуса витамина D мы сравнили показатели. В 1-ой группе содержание 25(OH)D в сыворотке крови 17,3±5,3 нг/мл (p1-2=0,004), во 2-ой группе – 38,6±7,4 нг/мл (p2-4=0,018), в 3-ей группе – 17,2±5,1 нг/мл (p3-4=0,003) и в 4-ой группе 35,6±4,7 нг/мл (p1-4=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% (p2-4=0,007). Каких-либо строгих или специальных диет пациентки не придерживались. Учитывая сочетанные факторы, влияющие на развитие низкого уровня витамин D, препарат в поддерживающей дозе 500 МЕ назначали до момента наступления беременности.

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. Уровень провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6, а также ФНО-α, поддерживающих картину воспаления в ПЖ, в группах с недостаточностью витамина D был достоверно выше (в 1,6-1,2 раза в сравнениях по группам).

Согласно литературным данным, при эндометриозе в ПЖ происходят воспалительные изменения, приводящие к пролиферации, активации и фагоцитарной дисфункции макрофагов [95], секреции провоспалительных факторов и факторов ангиогенеза, увеличению количества натуральных киллеров и Т-лимфоцитов, а также к нарушению их функции, снижению цитотоксической активности. 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.

Современные представления о патогенезе эндометриоза свидетельствуют о том, что это заболевание соответствует всем критериям аутоиммунных заболева-

ний, т.к. наблюдается воспаление на фоне нарушенной иммунной регуляции. Исследования C.A. 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 [61]. Активация IL-6, IL-1β и ФНО-α, 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 [41, 66]. 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.

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. Кроме того, назначение колекальциферола повышает эффективность терапии эндометриоза диеногестом в 1,2 раза.

Современные литературные источники указывают на особую роль неоваскуляризации в патогенезе эндометриоза [13, 65]. Выявлены процессы значительной активации неоваскуляризации и нейрогенеза в эктопических очагах при наружном генитальном эндометриозе. Уже в начальной стадии развития эндометриоидных гетеротопий наблюдается повышенная плотность кровеносных сосудов, расширение их просвета и увеличение количества «незрелых сосудов» [75]. Основным пусковым фактором ангиогенеза и васкулогенеза в физиологических условиях и патологии является сосудисто-эндотелиальный фактор роста. Кроме

того, VEGF как сильный фактор сосудистой проницаемости и мобилизации лейкоцитов участвует в развитии воспалительного процесса [4, 5, 11, 23].

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 [8, 51]. 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 анализе эффективности лечения 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, в 1,7 раза при сравнении 4-ой группы с 2-ой группой, и в 2,7 раза при сравнении 4-ой группы с 1-ой группой ($p<0,0085$). 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, в 1,8 раза реже, чем во 2-ой группе и в 1,3 раза реже, чем в 3-ей группе.

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 ($p=0,04$). После завершения комплексной терапии у всех пациенток за 6 месяцев, это осложнение встречалось в 10,0% случаев в 1-ой группе, в 6,7% - во второй группе, в 3,3% - в 3-ей группе и в 1,7% в 4-ой группе ($p<0,0085$).

Год наблюдения дал следующие результаты – назначение витамина D позволило снизить частоту развития нарушений менструальной функции в 1,6 раза в той ситуации, когда гормональной терапии не проводилось, и в 1,7 раза, когда восстановление и контроль статуса витамина D сопровождался приемом диеногеста. Низкий уровень витамина D и отсутствие гормональной коррекции привело к ухудшению этого показателя в 4 раза при сравнении 1-ой и 4-ой групп.

В динамике нашего исследования выявлено заметное различие в частоте наступления беременности по группам, и факт успешного зачатия на фоне коррекции статуса витамина D зафиксирован в 1,6 раз чаще при сравнении данного показателя в группах без применения гормональной терапии после хирургического вмешательства и в 1,2 раза при комплексном лечении НГЭ. Если же сравнивать количество забеременевших в группе без гормональной коррекции и с недостаточностью витамина D и в группе, где применялся комплексный подход в лечении, то их число было в 2,3 раза больше. Кроме того, коррекция статуса витамина D позволила повысить эффективность вспомогательных репродуктивных технологий в 1,3 раза.

Случаи прерывания и неразвивающейся беременности в 1,3 раза реже наблюдались при сравнении между 1-ой и 2-ой группами, а также между 3-ей и 4-ой группами. 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.

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. Как считает Col-Madendag et al., в основе раннего прерывания беременности лежит нарушение взаимодействия VEGF с его рецепторами в системе «мать-плод» (VEGFR1 и VEGFR2): происходит значительное снижение экспрессии рецепторов [46].

Полученные данные показывают, что коррекция недостаточности витамина D на фоне терапии диеногестом позволяет повысить эффективность лечения симптомов НГЭ и способность к зачатию.

При коррекции статуса витамина D у женщин с НГЭ и бесплодием, отмечены лучшие показатели иммунного (цитокинового) статуса. Высокий уровеньIL-6, IL-1β и ФНО-α в группах с низким содержанием витамина D свидетельствует о высокой иммунной напряжённости в организме, что может негативно влияеть на процесс зачатия. Обнаружена достоверная умеренная обратная коррелятивная связь между уровнем уровень VEGF-R1 в сыворотке крови и вероятностью наступления беременности у женщин с НГЭ после хирургического лечения. Дифференцированная коррекция дефицита витамина D приводит к снижению уровня провоспалительных цитокинов на фоне сохранения уровня противовоспалительных цитокинов.

ВЫВОДЫ

1. Среди обследованных пациенток с НГЭ преобладало первичное бесплодие – в 83% случаев, длительность которого в среднем составляла 6,7±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-1β, IL-6, а также ФНО-α 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 уровня АМГ в динамике лечения 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 повысить вероятность зачатия в 1,6 раза, успешность вынашивания беременности – в 2 раза. 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 маркер эффективности лечения бесплодия у пациенток с НГЭ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

25(OH)D - 25-гидроксикальциферол

АМГ – антимюллеров гормон

ВАШ - визуально-аналоговая шкала интенсивности боли

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ИЯ – интактный яичник

НГЭ – наружный генитальный эндометриоз

ОЯ – оперированный яичник

ПЖ – перитонеальная жидкость

РКБ – республиканская клиническая больница

ФНО-α - фактор некроза опухоли-альфа

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ХЛ – хирургическое лечение

ЭКО - экстракорпорального оплодотворения

ЭО – эндометриоидные очаги

ЭЯ – эндометриоз яичников

IL - интерлейкин

VEGF - сосудисто-эпителиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Л.В. Эндометриоз: Диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных /Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, И.А. Аполихина, В.Ф. Беженарь, М.А. Геворкян, А.И. Гус, В.Н. Демидов, Е.А. Калинина, С.А. Леваков, Л.А. Марченко, А.А. Попов, М.М. Сонова, А.З. Хашукоева, Г.Е. Чернуха, Е.Л. Яроцкая. - М.: ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова» Минздрава РФ, 2013. - 66 с.

2. Адамян, Л.В. Молекулярные аспекты патогенеза эндометриоза / Л.В. Адамян, Я.Б. Азнаурова // Проблемы репродукции. - 2015. - № 2. – С. 66-77.

3. Адамян, Л.В. Эндометриозы: Руководство для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева. – М.: Медицина, 2006. - 416 с.

4. Бурлев, В.А. Пролиферативная и ангиогенная активность эндометриоидных кист яичника / В.А. Бурлев // Проблемы репродукции. - 2016. - № 3. – С. 91-100.

5. Волкова, Л.В. Клинико-диагностическое значение сосудистоэндотелиального фактора роста при неудачных попытках ЭКО / Л.В. Волкова, О.С. Аляутдина //Акушерство и гинекология. - 2011. - № 4. – С. 126-129.

6. Гаспаров, А.С. Эндометриоз и бесплодие: инновационные решения / А.С. Гаспаров, Е.Д. Дубинская. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2013, - 128 с.

7. Герасимов, А.М. Наружный генитальный эндометриоз и бесплодие: патогенез, ранняя диагностика, прогноз и эффективность лечения: дисс д-ра. мед. наук: 14.00.01 / Герасимов Алексей Михайлович. - М., 2009. - 337 с.

8. Герилович, Л.А. Роль маркеров ангиогенеза у пациенток с различными формами бесплодия в программах репродуктивных технологий / Л.А. Герилович, А.Б. Салмина и др. // Проблемы репродукции. - 2013. - № 5. – С. 60–63.

9. Демченко, Н.С. Патогенез невынашивания беременности: роль сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF-A) (Обзор литературы) / Н.С. Демченко, Н.В. Башмакова, Т.Б. Третьякова // Уральский медицинский журнал. - 2012. - №11. –С. 26–30.

10. Денисова, А.С. Роль витамина D в патогенезе генитального эндометриоза / А.С. Денисова, М.И. Ярмолинская // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. №66(6). – С. 81-88.

11. Захарова, Н.Б. Диагностическое значение исследования фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови / Н.Б. Захарова, Д.А. Дурнов, В.Ю. Михайлов, А.Н. Понукалин, В.В. Никитина, О.В. Занкина, М.Л. Леонова //Фундаментальные исследования. - 2011. - №11. – С. 215–220.

12. Зиганшина, М.М. Про- и антиангиогнные факторы в патогенезе ранних потерь беременности. Часть I. Особенности содержания про- и антиангиогенных сывороточных факторов в ранние сроки беременности / М.М. Зиганшина, Л.В. Кречетова, Л.В. Ванько, З.С. Ходжаева, Е.В. Мусиенко, Г.Т. Сухих //Акушерство и гинекология. - 2012. - №3. – С. 14–19.

13. Ибрагимова, А.Р. Оценка содержания факторов роста и альфа-2-микроглобулина фертильности в диагностике и лечении эндометриоидной болезни: дис. … канд. мед. наук: 14.01.01 / Ибрагимова Алина Ришатовна. – Самара, 2014. - 118 с.

14. Ищенко, А.И. Эндометриоз — диагностика и лечение / А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина. - М: Гэотар-Мед, 2002. – 104 с.

15. Калинченко, С.Ю. Витамин D и репродуктивное здоровье женщин / С.Ю. Калинченко, М.И. Жиленко, Д.А. Гусакова // Проблемы репродукции. - 2016. - №4. - С. 28-36.

16. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика: клинические рекомендации. - М.: ФГБУ «Эндокринологический научный центр», 2015. -75 с.

17. Кузьмина, Н.С. Дифференцированный подход к послеоперационной гормономодулирующей терапии больных с эндометриозом / Н.С. Кузьмина, В.Ф.

Беженарь, А.С. Калугина // Русский медицинский журнал. - 2018. - №2 (1). - С. 65-69.

18. Логинова, О.Н. Эндометриоз и бесплодие: патофизиология и тактика ведения / О.Н. Логинова, М.М. Сонова // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2011. - №6. - С. 47-53.

19. Назаренко, Т.А. Стимуляция функции яичников. - М: МЕДпресс-информ, 2008. – 272 с.

20. Назаренко, Т.А. Роль антимюллерова гормона в оценке овариального резерва / Т.А. Назаренко, Н.Г. Мишиева, Н.Д. Фанченко // Проблемы репродукции. – 2005. -№ 6. - С. 26-30.

21. Плещева, А.В. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения / А.В. Плещева, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова // Ожирение и метаболизм. - 2012. - №2. - С. 33-42.

22. Сухих, Г.Т. Продукция цитокинов иммунокомпетентными клетками перитонеальной жидкости у женщин с наружным генитальным эндометриозом / Г.Т. Сухих, Н.Ю. Сотникова, Ю.С. Анциферова и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – Т.137. – С. 568-571.

23. Тепляшина, Е.А. Роль эндотелина и сосудистоэндотелиального фактора роста в процессе фолликулогенеза / Е.А. Тепляшина, Е.А. Пожиленкова, М.В. Екимова и др. //Рос. Вестн. Акуш.-гин. - 2011. - № 3. – С. 4–8.

24. Ярмолинская, М.И. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы / М.И. Ярмолинская, Э.К. Айламазян. - СПб.: Эко-Вектор, 2017. – 615 с.

25. Ярмолинская, М.И. Опыт применения диеногеста в комбинированном лечении генитального эндометриоза / М.И. Ярмолинская, В.Ф. Беженарь // Фарматека. - 2013. - №3 (256). –С. 48–51

26. Aboulghar M.A., Mansour R.T., Serour G.I. et al. The outcome of in vitro fertilization in advanced endometriosis with previous surgery: a case-controlled study. Am J Obstet Gynec 2003; 188: 371-375.

27. Akoum A., Al-Akoum M., Lemay A. et al. Imbalance in the peritoneal levels of interleukin 1 and its decoy inhibitory receptor type II in endometriosis women with infertility and pelvic pain. Fertil Steril 2008; 89: 1618-1624.

28. Almassinokiani F, Khodaverdi S, Solaymani-Dodaran M, Akbari P, Pazouki A. Effects of vitamin D on endometriosis-related pain: a double-blind clinical trial. Med Sci Monit. 2016. Dec 17; 22: 4960-4966.

29. Amirchaghmaghi E., Rezaei A., Moini A., Roghaei M.A., Hafezi M., Aflatoonian R. Gene expression analysis of VEGF and its receptors and assessment of its serum level in unexplained recurrent spontaneous abortion. //Cell. J. 2015. № 16. Vol. 4. P. 538–545.

30. Andres Mde P., Lopes L.A., Baracat E.C., Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review // Archives of Gynecological and Obstetrics. 2015. Vol. 292. P. 523–529.

31. Angioni S., Cofelice V., Pontis A. et al. New trends of progestins treatment of endometriosis // Gynecological Endocrinilogy. 2014. Vol. 95. P. 2477–2480.

32. Barbonetti A., Vassallo M.R., Antonangelo C. et al. RANTES and human sperm fertilizing ability: effect on acrosome reaction and sperm/oocyte fusion. Mol Hum Reprod 2008; 14: 387-391.

33. Barcelos I.D., Vieira R.C., Ferreira E.M. et al. Comparative analysis of the spindle and chromosome configurations of in vitro-matured oocytes from patients with endometriosis and from control subjects: a pilot study. Fertil Steril 2009; 92: 1749-1752.

34. Berbic M., Schulke L., Markham R. et al. Macrophage expression in endometrium of women with and without endometriosis. Hum Reprod 2009; 24: 325-332.

35. Bianchi P.H., Pereira R.M., Zanatta A. et al. Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates. J Minim Invasive Gynec 2009; 16: 174-180.

36. Bouillon R., Carmeliet G., Verlinden L., van Etten E., Verstuyf A., Luderer H.F., Lieben L., Mathieu C., Demay M. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. Endocrine Reviews. 2008; 29: 720-726.

37. Breivik H., Borchgrevink P.C., Allen S.M. et al. Assessment of pain. Br. J Anaest. 2008; 101: 1: 17–24.

38. Buggio L, Roncella E, Somigliana E, Vercellini P. Vitamin D and benign gynaecological diseases: A critical analysis of the current evidence // Gynecol Endocrinol. 2015. №16. P. 1-5.

39. Bulletti C., De Ziegler D., Polli V. et al. Characteristics of uterine contractility during menses in women with mild to moderate endometriosis. Fertil Steril 2002; 77: 1156-1161.

40. Bulletti C., De Ziegler D., Setti P.L. et al. The patterns of uterine contractility in normal menstruating women: from physiology to pathology. Ann N Y Acad Sci 2004; 1034: 64-83.

41. Carli C., Leclerc P., Metz C.N., Akoum A. Direct effect of macrophage migration inhibitory factor on sperm function: possible involvement in endometriosis-associated infertility. Fertil Steril 2007; 88: 4 suppl: 1240-1247.

42. Carli C., Metz C.N., Al-Abed Y. et al. Up-regulation of cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production in human endometriotic cells by macrophage migration inhibitory factor: involvement of novel kinase signaling pathways. Endocrinology 2009; 150: 3128-3137.

43. Castro LC. The vitamin D endocrine system // Arq Bras Endocrinol Metabol.- 2011. - №55(8).- P. 566-575.

44. Ciavattini A, Serri M, DelliCarpini G, Morini S, Clemente N. Ovarian endometriosis and vitamin D serum levels. Gynecol Endocrinol. 2017. Feb; 33 (2): 164–167.

45. Cicinelli E., Einer-Jensen N., Hunter R.H. et al. Peritoneal fluid concentrations of progesterone in women are higher close to the corpus luteum compared with elsewhere in the abdominal cavity. Fertil Steril 2009; 92: 306-310.

46. Cöl-Madendag I., Madendag Y., Altinkaya S.Ö., Bayramoglu H., Danisman N. The role of VEGF and its receptors in the etiology of early pregnancy loss //Gynecol. Endocrinol. 2014. Vol. 30. № 2. P. 153–156.

47. Dassen H., Punyadeera C., Kamps R. et al. Estrogen metabolizing enzymes in endometrium and endometriosis. Hum Reprod 2007; 22: 3148-3158.

48. de Ziegler D., Borghese B., Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysoilogy and management. Lancet 2010; 376: 9742: 730-738.

49. de Ziegler D., Romoscanu I., Ventura P. et al. The uterus and in vitro fertilization. Clin Obstet Gynec 2006; 49: 93-116.

50. Delvin E, Souberbielle JC, Viard JP, Salle B. Role of vitamin D in acquired immune and autoimmune diseases. Crit Rev Clin Lab Sci. 2014;51:232-247.

51. Demir R., Yaba A., Huppertz B. Vasculogenesis and angiogenesis in the endometrium during menstrual cycle and implantation. Acta Histochem. 2010; 112: 203-14. doi:10.1016/j.act-his.2009.04.004.

52. Demirol A., Guven S., Baykal C., Gurgan T. Effect of endometrioma cystectomy on IVF outcome: a prospective randomized study. Reprod Biomed Online 2006; 12: 639-643.

53. Fauconnier A., Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. Hum Reprod Update 2005; 11: 595-606.

54. Francisco J., Ruis-Flores., Juan A. Garcia-Velasco. Modern menegement of endometrioma-associated infertility: in favor of ART // J of Endometriosis and Pelvic Pain Disord. 2016. Vol. 8 P. 33–80.

55. Garcia-Velasco J.A., Mahutte N.G., Corona J. et al. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case-control study. Fertil Steril 2004; 81: 1194-1197.

56. Giudice L.C. Clinical practice. Endometriosis. N. Engl. J.Med. 2010; 362(25): 2389-98.

57. Giudice L.C., Kao L.C. Endometriosis // Lancet. 2004. Vol. 364(9447). P. 1789–1799.

58. Granese R., Perino A., Calagna G. et al. Gonadotropin-releasing hormone analogue or dienogest plus estradiol valerate to prevent pain reccurence after laparoscopic surgery for endometriosis: a multy-center randomized trial // Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 2015. Vol. 94. P. 637–645.

59. Gupta S., Goldberg J.M., Aziz N. et al. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. Fertil Steril 2008; 90: 247- 257.

60. Guzick D.S., Carson S.A., Coutifaris C. et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. N Engl J Med 1999; 340: 3: 177.

61. Gysemans C.A., Cardozo A.K., Callewaert H. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets: implications for prevention of diabetes in nonobese diabetic mice. Endocrinology. 2014; 146 (4): 1956–1964.

62. Harada T., Momoeda M., Taketani Y. et al. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometrosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial // Fertility and Sterility. 2008. Vol. 95. P. 1295–1301.

63. Harris H.R., Chavarro S., Malspeis S. Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study. Am J Epidemiol. 2013; 177 (5): 420–430.

64. Hart R.J., Hickey M., Maouris P., Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. Cochrane Database Syst Rev 2008; 2.

65. Huang T.S., Chen Y.J., Chou T.Y., Chen C.Y., Li H.Y., Huang B.S. et. Oestrogen-induced angiogenesis promotes adenomyosis by activating the Slug-VEGF axis in endometrial epithelial cells. J. Cell. Mol. Med. 2014; 18(7):1358-71. doi: 10.1111/jcmm.12300

66. Hunter R.H., Cicinelli E., Einer-Jensen N. Peritoneal fluid as an unrecognised vector between female reproductive tissues. Acta Obstet Gynec Scand 2007; 86: 260-265.

67. Iborra A., Palacio J.R., Martinez P. Oxidative stress and autoimmune response in the infertile woman. Chem Immunol Allergy 2005; 88: 150-162.

68. Irani M, Seifer DB, Grazi RV, Julka N, Bhatt D, Kalgi B, et al. Vitamin D supplementation decreases TGF-β1 bioavailability in PCOS: a randomized placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(11):4307-4314.

69. Jee B.C., Lee J.Y., Suh C.S. et al. Impact of GnRH agonist treatment on recurrence of ovarian endometriosis after conservative laparoscopic surgery. Fertil Steril. 2009: 91 (1): 40-44.

70. Jha P., Farooq A., Agarwal N., Buckshee K. In vitro sperm phagocytosis by human peritoneal macrophages in endometriosis-associated infertility. Am J Reprod Immunol 1996; 36: 235-237.

71. Kats R., Collette T., Metz C.N., Akoum A. Marked elevation of macrophage migration inhibitory factor in the peritoneal fluid of women with endometriosis. Fertil Steril 2002; 78: 69-76.

72. Kennedy S., Bergqvist A., Chapron C. et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. Hum Reprod 2005; 20: 2698-2704.

73. Kim Y.A., Kim M.R., Lee J.H. et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist reduces aromatase cytochrome P450 and cyclooxygenase-2 in ovarian endometrioma and eutopic endometrium of patients with endometriosis. Gynec Obstet Invest 2009; 68: 73-81.

74. Kyama C.M., Overbergh L., Mihalyi A. et al. Endometrial and peritoneal expression of aromatase, cytokines, and adhesion factors in women with endometriosis. Fertil Steril 2008; 89: 301-310.

75. Laschke M.W., Giebels C., Menger M.D. Vasculogenesis: a new piece of the endometriosis puzzle. Hum. Reprod. Update. 2011; 17(5): 628-636.

76. Lasco A., Catalono A., Benvenga S. Improvement of primary dysmenorrhea caused by a single oral dose of vitamin D: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arch Intern Med. 2012; 172: 4: 366–367.

77. Leone Roberti Maggiore U., Scala C., Remorgida V. et al. Triptorelin for the treatment of endometriosis // Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2014. Vol. 15. P. 1153–1149.

78. Lerchbaum E, Rabe T. Vitamin D and female fertility // Curr Opin Obstet Gynecol. 2014. №26(3). P. 145-150.

79. Leyendecker G., Wildt L., Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. Arch Gynec Obstet 2009; 280: 529-538.

80. Littman E., Giudice L., Lathi R. et al. Role of laparoscopic treatment of endometriosis in patients with failed in vitro fertilization cycles. Fertil Steril 2005; 84: 1574-1578.

81. Mansour G., Aziz N., Sharma R. et al. The impact of peritoneal fluid from healthy women and from women with endometriosis on sperm DNA and its relationship to the sperm deformity index. Fertil Steril 2009; 92: 61-67.

82. Matalliotakis I.M., Cakmak H., Mahutte N. et al. Women with advanced-stage endometriosis and previous surgery respond less well to gonadotropin stimulation, but have similar IVF implantation and delivery rates compared with women with tubal factor infertility. Fertil Steril 2007; 88: 1568-1572.

83. Merhi Z., Doswell A., Krebs K., Cipolla M. Vitamin D alters genes involved in follicular development and steroidogenesis in human cumulus granulosa cells. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99 (6): 1137-1145.

84. Orazov M.R. To the question of some serologic markers in pelvic pain caused by adenomyosis // Moskovskij khirurgitcheskij journal. 2015; 2: 31–33.

85. Ovarian endometriosis and vitamin D serum levels. Ciavattini A, Serri M, DelliCarpini G, Morini S, Clemente N.Gynecol Endocrinol. 2017 Feb; 33 (2): 164–167.

86. Paffoni A., Ferrari S., Viganò P., Pagliardini L., Papaleo E., Candiani M., et al. Vitamin D deficiency and infertility: insights from in vitro fertilization cycles. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99: E2372E2376. https://doi.org/10.1210/jc.2014-1802

87. Perdichizzi A., Nicoletti F., La Vignera S. et al. Effects of tumour necrosis factor-alpha on human sperm motility and apoptosis. J Clin Immunol 2007; 27: 152-162.

88. Periman S., Kjer J.J. Ovarian damage due to removal: a comparison of endometriomas and dermoid cyst // Acta Obstet Gynecol Scand. 2016. Vol. 95(3). P. 285–290.

89. Pike JW, Meyer MB. The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Rheum Dis Clin North Am. 2012;38:13-27. https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.02.007

90. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, Shoenfeld Y, Lerchbaum E, Llewellyn DJ, Kienreich K, Soni M. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality — a review of recent evidence // Autoimmun Rev. 2013. №12(10). P. 976-989.

91. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. Fertil Steril 2006; 86: 5 suppl 1: 156-160.

92. Radzinskiy V.E., Orazov M.R., Nosenko E.N. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in uterine tissues as one of the mechanisms of algogenezis in adenomyosis, associated with chronic pelvic pain. Patologycheskaya physiologiya i eksperimentalnaya terapiya. 2016; 1: 32–35.

93. Sallam H.N., Garsia-Velasco J.A., Diass S., Arici A. Long-term pituitary down.regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis // Cochrane Database Syst Rev. 2006. 1. CD004635.

94. Schulke L., Berbic M., Manconi F. et al. Dendritic cell populations in the eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis. Hum Reprod 2009; 24: 1695-1703.

95. Sharpe-Timms K.L., Zimmer R.L., Ricke E.A. et al. Endometriotic haptoglobin binds to peritoneal macrophages and alters their function in women with endometriosis. Fertil Steril 2002; 78: 810-819.

96. Somigliana E., Benaglia L., Vigano P. et al. Surgical measures for endometriosis-related infertility, a plea for research // Placenta. 2011. Vol. 32(Suppl 3). P. 238-242.

97. Somigliana E., Berlanda N., Benaglia L. et al. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimullerian hormone level modifications // Fertil Steril. 2012. Vol. 98. P. 1531–1538.

98. Streuli I., Fraisse T., Pillet C. et al. Serum antimullerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids. Fertil Steril 2008; 90: 395-400.

99. Strowitzki T., Faustmann T., Gerlinger C. et al. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program // International Journal of Womens Health. 2015. Vol. 7. P. 393–401.

100. Surrey E.S., Silverberg K.M., Surrey M.W., Schoolcraft W.B. Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. Fertil Steril 2002; 78: 699-704.

101. Taylor R.N., Lebovic D.I. Endometriosis. In: Strauss J.F., Barbieri R. eds. Yen and Jaffe's reproductive endocrinology: physiology and clinical management. New York: Elsevier 2009; 577-595.

102. Vercellini P., Chapron C., De Giorgi O. et al. Coagulation or excision of ovarian endometriomas? // Am J Obstet Gynecol. 2003. Vol. 188(3). P. 606–610.

103. Vercellini P., Somigliana E., Vigano P. et al. Endometriosis: current therapies and new pharmacological developments. Drugs 2009; 69: 649-675.

104. Vercellini P., Somigliana E., Vigano P. et al. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. Hum Reprod 2009; 24: 254-269.

105. Yap C., Furness S., Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. Cochrane Database Syst Rev 2004; 3.

106. Yoshida S., Harada T., Iwabe T. et al. A combination of interleukin-6 and its soluble receptor impairs sperm motility: implications in infertility associated with endometriosis. Hum Reprod 2004; 19: 1821-1825.

107. Zhao M., Chang C., Liu Z. et al. The level of vascular endothelial growth factor, nitric oxide, and endothelin – I was correlated with ovarian volume or antral follicle counts: A potencial predictor of pregnancy outcome in INF //Growth factor. 2010. Vol. 28. № 5. P. 299–305.

108. Zito G., Luppy S., Giolo E. et al. Medical treatments for endometriosis-assotiated pelvic pain // Biomed Research International. 2014. Vol. 19. P. 1967. doi:10.1155/2014/191967