

УДК 618.14-007.415-031.26:612.015.6:577.161.2]-07-085

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD70796>

Статус 25(OH)D у больных наружным генитальным эндометриозом и клиническая эффективность применения колекальциферола в терапии заболевания

© А.С. Денисова¹, М.И. Ярмолинская^{1, 2}, Н.Н. Ткаченко¹¹ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Цель — определить статус 25(OH)D больных наружным генитальным эндометриозом и проанализировать клиническую эффективность применения колекальциферола в качестве комбинированной таргетной терапии заболевания.

Материалы и методы. В основную группу вошли 440 пациенток (средний возраст — $33,7 \pm 5,8$ года) с различной степенью распространенности наружного генитального эндометриоза. Контрольную группу составили 30 женщин (средний возраст — $26,3 \pm 3,1$ года) без гинекологической патологии с овуляторным менструальным циклом. Всем пациенткам определяли уровень 25(OH)D в периферической крови. У 49 женщин из основной группы оценивали уровень 25(OH)D в перитонеальной жидкости. Анализировали клиническую эффективность применения колекальциферола в сочетании с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона в дозе 3,75 мг или диеногестом в дозе 2 мг, а также в качестве монотерапии по сравнению со стандартной гормономодулирующей терапией. До начала лечения у пациенток отмечался болевой синдром различной степени выраженности, который определяли с помощью визуальной аналоговой шкалы боли Мак-Гилла. Психоэмоциональный фон оценивали с применением шкалы тревоги и депрессии. Для обработки полученных результатов использовали программы Excel, Statistica 10, Jamovi.

Результаты. Уровень 25(OH)D в периферической крови больных наружным генитальным эндометриозом был достоверно ниже по сравнению с уровнем у пациентов контрольной группы ($p < 0,001$). У пациенток с наружным генитальным эндометриозом III–IV степеней был более низкий уровень 25(OH)D в периферической крови по сравнению с пациентками с I–II степенями заболевания, но различия не были статистически значимыми. Выявлены зависимости между уровнями 25(OH)D в периферической крови и перитонеальной жидкости ($p < 0,001$) и уровнем 25(OH)D в перитонеальной жидкости и степенью распространенности заболевания ($p = 0,004$). Более выраженное уменьшение болевого синдрома и стабилизация психоэмоционального фона отмечены у пациенток, получавших комбинированную терапию с колекальциферолом.

Заключение. Дефицит и недостаточность витамина D могут рассматриваться как факторы, играющие роль в прогрессировании наружного генитального эндометриоза. Применение колекальциферола в сочетании с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона в дозе 3,75 мг или диеногестом в дозе 2 мг позволяет более эффективно уменьшить выраженность болевого синдрома и стабилизировать психоэмоциональный фон у больных наружным генитальным эндометриозом по сравнению со стандартной гормономодулирующей терапией.

Ключевые слова: витамин D; 25(OH)D; колекальциферол; перитонеальная жидкость; наружный генитальный эндометриоз.

Как цитировать:

Денисова А.С., Ярмолинская М.И., Ткаченко Н.Н. Статус 25(OH)D у больных наружным генитальным эндометриозом и клиническая эффективность применения колекальциферола в терапии заболевания // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70. № 4. С. 125–133. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD70796>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD70796>

Assessment of 25(OH)D status in patients with genital endometriosis and clinical efficacy of cholecalciferol in the treatment of the disease

© Alexandra S. Denisova¹, Maria I. Yarmolinskaya^{1, 2}, Natalia N. Tkachenko¹

¹ Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

AIM: The aim of this study was to determine the 25(OH)D status in patients with genital endometriosis compared to the control group and to analyze the clinical efficacy of cholecalciferol implication as a combined targeted therapy of the disease.

MATERIALS AND METHODS: The main group included 440 patients with genital endometriosis (mean age 33.7 ± 5.8 years) with various degrees of disease prevalence. The control group consisted of 30 women with the normal ovulatory menstrual cycle (mean age 26.3 ± 3.1 years) in whom gynecological pathology was not revealed. Peripheral blood (PB) 25(OH)D level was assessed in all the participants included into the study. In 49 women from the main group, the level of 25(OH)D in the peritoneal fluid (PF) was determined. Comparative evaluation of the clinical efficacy of cholecalciferol intake in combination with gonadotropin-releasing hormone agonist (aGnRH) 3.75 mg injections or with dienogest 2 mg oral administration, as well as monotherapy in comparison with standard hormone-modulating treatment was carried out. Prior to the start of treatment, the patients had pain syndrome of varying severity, which was evaluated using the McGill Pain Questionnaire with the Visual Analogue Scale for pain. The psycho-emotional status was assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale. The Excel, Statistica 10, and Jamovi software programs were used to process the obtained data.

RESULTS: The level of 25(OH)D in PB of patients with endometriosis was significantly lower compared to the control group ($p < 0.001$). Women with Grades III and IV genital endometriosis were characterized by lower PB 25(OH)D levels compared to the patients with Grades I and II of the disease, but the difference was not statistically significant. Relationships were revealed between 25(OH)D levels in the PB and PF ($p < 0.001$), as well as PF 25(OH)D level and the disease prevalence ($p = 0.004$). Significantly more pronounced pain reduction and stabilization of the psycho-emotional status were observed in patients receiving combined therapy with cholecalciferol.

CONCLUSIONS: Insufficient level of vitamin D and vitamin D deficiency can be considered as factors that play a role in the progression of genital endometriosis. The use of cholecalciferol in combination with aGnRH 3.75 mg or dienogest 2 mg may more effectively reduce the severity of pain and stabilize the psycho-emotional status in patients with genital endometriosis compared to standard hormone-modulating therapy.

Keywords: vitamin D; 25(OH)D; cholecalciferol; peritoneal fluid; genital endometriosis.

To cite this article:

Denisova AS, Yarmolinskaya MI, Tkachenko NN. Assessment of 25(OH)D status in patients with genital endometriosis and clinical efficacy of cholecalciferol in the treatment of the disease. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(4):125–133. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD70796>

Received: 19.05.2021

Accepted: 30.06.2021

Published: 31.08.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) — хроническое, рецидивирующее, прогрессирующее, гормонозависимое заболевание, характеризующееся доброкачественным разрастанием за пределами полости матки ткани, сходной по морфологической структуре и функциям с эндометрием. Клинически НГЭ проявляется диспареунией, дисменореей, хронической тазовой болью, аномальными маточными кровотечениями, бесплодием и невынашиванием беременности.

Контролируемые исследования показали, что хронический болевой синдром при НГЭ является серьезной проблемой для женщин репродуктивного возраста, может отрицательно влиять на психоэмоциональное состояние и качество жизни пациенток [1]. Вместе с тем генитальный эндометриоз накладывает на общество такие же социально-экономические затраты, как и другие хронические заболевания, такие как сахарный диабет 2-го типа, болезнь Крона и ревматоидный артрит [2].

Не существует единого подхода и универсального метода лечения, которые гарантировали бы полное излечение и отсутствие рецидивов заболевания [3]. Хирургическое лечение эндометриоза способно значительно уменьшать выраженность болевого синдрома и диспареунии у больных [4]. В течение жизни больные НГЭ, как правило, подвергаются неоднократным оперативным вмешательствам, в первую очередь на яичниках, что может значительно снижать овариальный резерв и в последующем негативно влиять на возможность реализации репродуктивной функции. В настоящее время за правило принята концепция о целесообразности единственного оперативного вмешательства, которое по срокам выполнения должно быть максимально приближено к этапу планирования беременности.

В связи с этим большое значение уделяют гормонотерапии НГЭ, в том числе и эмпирической, которая способна замедлить или остановить прогрессирование заболевания, уменьшить выраженность болевого синдрома и значительно повысить качество жизни пациенток. Большинство эффективных гормональных препаратов для лечения НГЭ обладает антигонадотропным эффектом, что исключает планирование беременности на этапе ее применения, а гормонотерапия характеризуется значительным количеством побочных эффектов. Поиск альтернативной таргетной терапии НГЭ, устраняющей основные симптомы заболевания и позволяющей на фоне ее применения планировать беременность, по-прежнему является актуальной задачей.

В настоящее время активно изучаются новые направления в лечении генитального эндометриоза. Одним из таких перспективных препаратов может быть витамин D. Термином «витамин D» называют группу химических соединений, сходных по структуре и функциям

в организме. Ключевое значение из данной группы имеет витамин D₃ (колекальциферол), который считают «истинным» витамином D, в то время как другие формы относят к модифицированным производным. Колекальциферол образуется в коже под воздействием коротковолнового ультрафиолетового облучения. Эргокальциферол (витамин D₂) поступает в организм с пищевыми продуктами растительного происхождения. После двух последовательных реакций гидроксирования в печени и почках оба метаболита способны переходить в 1,25(OH)₂D (кальцитриол, 1,25-дигидроксивитамин D₃, 1,25-дигидроксивитамин D) — активную гормональную форму, механизм действия которой аналогичен классическому действию стероидных гормонов и в настоящее время является предметом многочисленных споров и исследований.

Применение колекальциферола и его селективного агониста элокальцитолола в моделях экспериментального эндометриоза на животных подтверждает их влияние на эндометриодные очаги, заключающееся в уменьшении площади, а в некоторых случаях — в полной резорбции эндометриодных поражений [5–7]. В этих работах также продемонстрирована способность колекальциферола и элокальцитолола оказывать неклассические эффекты, среди которых противовоспалительный — за счет снижения уровня макрофагов и провоспалительного цитокина — интерлейкина-1 (IL-1) в перитонеальной жидкости [5]; антипролиферативный — развитие фиброза и апоптоза в стромальном компоненте имплантатов [6] и антиангиогенный — за счет снижения уровней васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF), матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9) и возможности увеличивать содержание тканевого ингибитора металлопротеиназы-2 (TIMP-2) [7].

По данным наших собственных исследований, проведенных на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», применение пероральной формы колекальциферола в качестве монотерапии эндометриоза в экспериментальной модели на крысах линии Wistar по эффективности сопоставимо с использованием диеногеста, который в настоящее время рассматривают как «специфическую» терапию заболевания. Следует отметить, что применение колекальциферола имеет дозозависимый эффект: более высокая доза ассоциирована с большей эффективностью лечения [8].

Ранее мы исследовали экспрессию рецепторов витамина D (VDR) у больных НГЭ и обнаружили значимое снижение экспрессии VDR в эндометриодных гетеротопиях по сравнению с эндометрием контрольной группы в секреторную фазу и с эндометрием больных НГЭ как в пролиферативную, так и в секреторную фазу менструального цикла. Полученные результаты продемонстрировали отсутствие циклических изменений экспрессии VDR в эндометрии пациенток с НГЭ по сравнению

с эндометрием пациенток контрольной группы, что может свидетельствовать о характерных для больных НГЭ изменениях рецептивности эндометрия, влиять на патогенез заболевания, поэтому отсутствие циклических изменений экспрессии VDR можно рассматривать в качестве одной из причин эндометриоз-ассоциированного бесплодия [9].

Целью нашего исследования было определение статуса 25(OH)D у больных НГЭ и анализ клинической эффективности применения колекальциферола в составе как комбинированной схемы лечения, так и в качестве монотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основную группу были включены 440 женщин с диагнозом НГЭ I–IV степеней распространенности, средний возраст которых составил $33,7 \pm 5,8$ года. Диагноз НГЭ был установлен во время операционной лапароскопии и верифицирован в ходе морфологического исследования. Степень распространенности оценивали согласно пересмотренной классификации Американского общества репродуктивной медицины (r-ASRM). Контрольную группу для сравнения уровня 25(OH)D в периферической крови составили 30 женщин без гинекологической патологии с овуляторным менструальным циклом, подтвержденным на основании определения уровня прогестерона в секреторную фазу менструального цикла и наличия желтого тела при проведении ультразвукового исследования органов малого таза. У 49 женщин из основной группы определяли уровень 25(OH)D в перитонеальной жидкости. Забор перитонеальной жидкости осуществляли во время операционной лапароскопии. Уровень 25(OH)D в периферической крови и перитонеальной жидкости оценивали с помощью иммуноферментного анализа (25-OH Vitamin D (total) ELISA, компании DRG Instruments GmbH, Германия).

Критерии включения:

- подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании;

- эндометриоз-ассоциированный болевой синдром;
- репродуктивный возраст;
- НГЭ I–IV степеней распространенности, подтвержденный интраоперационно и гистологически.

Критерии исключения:

- прием гормональных препаратов и колекальциферола за 6 мес. и менее до включения в исследование;
- сочетание НГЭ с синдромом поликистозных яичников или миомой матки;
- тяжелая соматическая патология;
- сахарный диабет.

Схема применения колекальциферола (патент на изобретение № 2711658) [10].

После интраоперационной и гистологической верификации диагноза НГЭ в качестве терапии для лечения эндометриоза в дополнение к стандартным схемам или в качестве монотерапии пациенткам назначали колекальциферол ежедневно внутрь в дозе 4000–10 000 МЕ на 6 мес. и более.

Первоначально, на основании уровня 25(OH)D в крови, оценивали статус витамина D в организме:

- менее 10 нг/мл (25 нмоль/л) — выраженный дефицит;
- менее 20 нг/мл (50 нмоль/л) — дефицит;
- 21–30 нг/мл (51–75 нмоль/л) — недостаточность;
- более 30 нг/мл (75 нмоль/л) — адекватный уровень.

Суточную дозу подбирали индивидуально, учитывая исходный уровень 25(OH)D в периферической крови и средние значения изменения его концентрации в крови на основании потребления в день согласно алгоритму GrassrootsHealth (табл. 1).

При назначении препарата предпочтение отдавали наиболее высоким эффективным дозам. Рекомендуемый уровень 25(OH)D для достижения ожидаемого эффекта составил 40–60 нг/мл (100–150 нмоль/л). Суточную дозу препарата пациентки принимали однократно либо дробно. Через 3 мес. после начала лечения контролировали биохимические показатели (активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, уровень билирубина) и уровень 25(OH)D, при необходимости суточную дозу препарата корректировали.

Таблица 1. Средние значения изменения концентрации 25(OH)D в крови на основании потребления в день согласно алгоритму GrassrootsHealth (Общественная организация пропаганды, здоровья A Public Health Promotion Organization, <http://www.grassrootshealth.net>)

Ожидаемый уровень, нг/мл Исходный уровень, нг/мл	20	30	40	50	60
	Рекомендуемая суточная доза колекальциферола, МЕ				
10	2000	4000	6000	10 000	10 000
15	1000	3000	6000	9000	10 000
20		2000	5000	8000	10 000
25		1000	4000	7000	10 000
30			3000	6000	10 000
35			1000	5000	9000
40				3000	9000

После этапа хирургического лечения 217 пациенток основной группы получали колекальциферол в дополнение к стандартным схемам гормонотерапии: 104 пациентки в комбинации с агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) в дозе 3,75 мг внутримышечно в течение 6 мес., 113 женщин в комбинации с диеногестом в дозе 2 мг в течение 6 мес. Колекальциферол в качестве монотерапии принимали 23 пациентки, у которых были противопоказания к стандартной гормонотерапии или которые отказались от нее. Другие 200 женщин, составившие подгруппу сравнения, получали стандартную гормонотерапию, из них 103 пациентки — аГнРГ в дозе 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней в течение 6 мес. и 97 женщин — диеногест в дозе 2 мг в течение 6 мес.

До начала применения терапии у пациенток во всех группах отмечался болевой синдром различной степени выраженности. С целью объективной оценки степени выраженности болевого синдрома применяли визуально-аналоговую шкалу боли Мак-Гилла. Для оценки психоэмоционального фона использовали шкалу тревоги и депрессии, разработанную A.S. Zigmons и R.P. Snaith.

Статистический анализ

Полученные данные обрабатывали в программах Excel, Statistica10, Jamovi. Количественные нормально распределенные переменные описаны через среднее значение и стандартное отклонение, в случае распределения, отличного от нормального, — при помощи медианы, 25-го и 75-го квартилей. Для проверки гипотез использованы непараметрические критерии: критерий Вилкоксона для зависимых выборок, критерии Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса для оценки различий между независимыми выборками.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всем пациенткам было выполнено оперативное вмешательство с применением лапароскопического доступа. НГЭ I степени обнаружен у 10,2 % ($n = 45$) женщин, II степени — у 25,5 % ($n = 112$), III степени — у 17,7 % ($n = 78$) и IV степени — у 46,6 % ($n = 205$) пациенток.

Медианное значение уровня 25(OH)D в периферической крови у пациенток с НГЭ составило 22,1 (17,1; 28,0) нг/мл и было достоверно ниже (Манна – Уитни; $p < 0,001$), чем в группе контроля, — 36,0 (19,6; 52,8) нг/мл (табл. 2). У больных распространенным эндометриозом (НГЭ III–IV степеней) уровень 25(OH)D был ниже по сравнению с уровнем у пациенток с легкими формами заболевания (НГЭ I–II степеней), но различия не были статистически значимыми (Краскела – Уоллиса; $p = 0,267$). У женщин с легкими формами генитального эндометриоза медианное значение уровня 25(OH)D в периферической крови составило 23,6 (20,4; 28,4) нг/мл, у пациенток с распространенными формами — 20,6 (16,2; 27,6) нг/мл. В каждой из групп больных НГЭ уровень 25(OH)D в периферической крови был значимо ниже по сравнению с уровнем у пациенток группы контроля (Краскела – Уоллиса; $p < 0,001$).

В группе пациенток, у которых был определен уровень 25(OH)D в перитонеальной жидкости ($n = 49$), медианное значение 25(OH)D в периферической крови составило 27,5 (20,4; 34,9) нг/мл (табл. 3), при этом у пациенток с НГЭ I–II степеней — 27,9 (22,3; 34,9) нг/мл, а у пациенток с III–IV степенями — 23,1 (13,4; 35,2) нг/мл. Средний уровень 25(OH)D в перитонеальной жидкости составил 6,9 (3,6; 9,1) нг/мл, при этом у пациенток с легкими формами НГЭ уровень 25(OH)D был равен 10,2 (4,9; 11,7) нг/мл, у больных с распространенными формами — 3,32 (0; 5,2) нг/мл. У 24,5 % пациенток с НГЭ

Таблица 2. Уровень 25(OH)D в периферической крови у больных наружным генитальным эндометриозом и в контрольной группе

	НГЭ I–IV степеней $n = 440$	НГЭ I–II степеней $n = 157$	НГЭ III–IV степеней $n = 283$	Контрольная группа $n = 30$
Уровень 25(OH)D в периферической крови, нг/мл	22,1 (17,1; 28,0)	23,6 (20,4; 28,4)	20,6 (16,2; 27,6)	36,0 (19,6; 52,8)
	$p_{1-4} < 0,001$	$p_{2-4} < 0,001$	$p_{3-4} < 0,001$	

Примечание. НГЭ — наружный генитальный эндометриоз.

Таблица 3. Уровень 25(OH)D в периферической крови и перитонеальной жидкости больных наружным генитальным эндометриозом

Уровень 25(OH)D	Основная группа $n = 49$	НГЭ I–II степеней $n = 24$	НГЭ III–IV степеней $n = 25$
В периферической крови	27,5 (20,4; 34,9)	27,9 (22,3; 34,9)	23,1 (13,4; 35,2)
В перитонеальной жидкости	6,9 (3,7; 9,1)	10,2 (4,9; 11,7)	3,3 (0; 5,2)
	$p_{1-2} < 0,001$	$p_{1-2} < 0,001$	$p_{1-2} = 0,001$

Примечание. НГЭ — наружный генитальный эндометриоз.

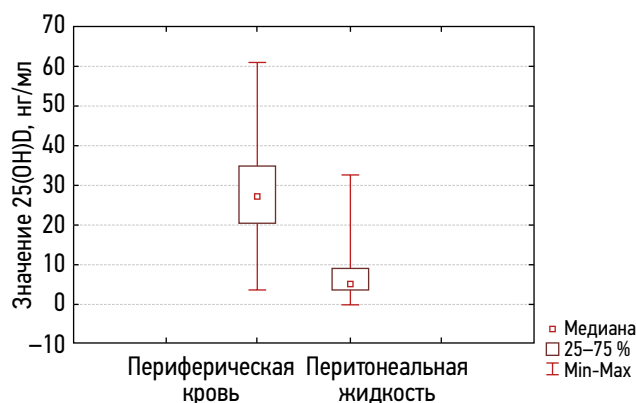


Рис. 1. Уровень 25(OH)D в периферической крови и в перитонеальной жидкости у пациенток с наружным генитальным эндометриозом I–IV степеней

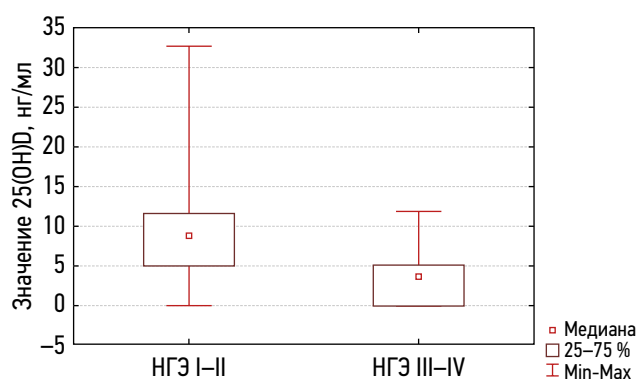


Рис. 2. Зависимость между уровнем 25(OH)D в перитонеальной жидкости и степенью распространенности заболевания при разделении на легкие формы наружного генитального эндометриоза (I–II степени) и распространенный эндометриоз (III–IV степени)

уровень 25(OH)D в перитонеальной жидкости был ниже порога аналитической чувствительности метода, поэтому мы считали его равным 0 нг/мл.

Была выявлена зависимость между уровнем 25(OH)D в периферической крови и перитонеальной жидкости (критерий Вилкоксона, $p < 0,001$) (рис. 1); в случае разделения на эндометриоз легкой степени и распространенный эндометриоз зависимость сохранялась (критерий Вилкоксона, $p < 0,001$, $p = 0,001$).

Уровень 25(OH)D в периферической крови не зависел от степени распространенности НГЭ (критерий Манна – Уитни, $p = 0,19$), но между уровнем 25(OH)D в перитонеальной жидкости и степенью распространенности заболевания, напротив, была выявлена зависимость (критерий Манна – Уитни, $p = 0,004$) (рис. 2).

Литературные данные о роли витамина D в патогенезе НГЭ и результаты наших собственных исследований в этом направлении позволили применить колекальциферол в качестве новой патогенетически обоснованной терапии заболевания. После оперативного лечения больным НГЭ назначали колекальциферол по ранее представленной схеме как в дополнение

к гормонотерапии, так и в качестве монотерапии на срок не менее 6 мес. Сравнивали клиническую эффективность комбинированного применения колекальциферола со стандартной гормональной терапией аГнРГ или диеногестом в дозе 2 мг.

На основании оценки болевого синдрома по визуальной-аналоговой шкале более выраженное уменьшение болевого синдрома отмечено в подгруппе пациенток, получавших комбинированную терапию с колекальциферолом. При терапии только аГнРГ болевой синдром отсутствовал у 77,7 % пациенток, в случае комбинированного применения аГнРГ с колекальциферолом — в 92,3 %. При монотерапии диеногестом в дозе 2 мг болевой синдром отсутствовал в 74,2 % случаев по сравнению с группой, получавшей сочетанную терапию диеногестом и колекальциферолом, — 90,3 %.

В результате оценки психоэмоционального фона симптомы тревоги и депрессии были зарегистрированы у 59,6 % женщин. Из них 52 пациентки в качестве терапии НГЭ принимали аГнРГ и колекальциферол, 77 женщин — диеногест в дозе 2 мг и колекальциферол, 6 больных — монотерапию колекальциферолом. Подгруппу сравнения составили 61 и 66 женщин, получавшие аГнРГ в дозе 3,75 мг 1 раз в 28 дней и диеногест в дозе 2 мг соответственно.

На основании шкалы тревоги и депрессии стабилизация и улучшение психоэмоционального фона наблюдались у большинства пациенток, принимавших витамин D: при сочетании колекальциферола с аГнРГ — у 67,3 % больных, при совместном назначении колекальциферола с диеногестом в дозе 2 мг — у 80,5 % женщин. Однако у пациенток, использовавших только аГнРГ, стабилизация и улучшение психоэмоционального фона достигнуты в 42,7 % случаев, а у пациенток, принимавших только диеногест в дозе 2 мг, — в 72,2 % случаев.

Все женщины хорошо переносили исследуемый препарат. У одной больной НГЭ была зарегистрирована аллергическая реакция на колекальциферол — препарат был отменен.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ряде исследований отмечено, что связи между уровнем 25(OH)D в периферической крови и эндометриозом не существует [11–14], между тем результаты других работ демонстрируют значительно более низкие уровни 25(OH)D в группах больных НГЭ [15–18]. В нашем исследовании мы обнаружили, что медианное значение уровня 25(OH)D в периферической крови у больных НГЭ соответствует критериям недостаточности, причем женщины с распространенными формами заболевания характеризуются наиболее низким уровнем 25(OH)D по сравнению с пациентками с легкими формами.

Известно, что в составе перитонеальной жидкости больных НГЭ есть определенные изменения. В доступных литературных источниках не представлено работ, посвященных изучению уровня 25(OH)D в перитонеальной жидкости у больных НГЭ. В нашем исследовании были выявлены зависимости между уровнями 25(OH)D в периферической крови и перитонеальной жидкости, а также между уровнем 25(OH)D в перитонеальной жидкости и степенью распространенности заболевания. Распространенные формы заболевания характеризовались более низким уровнем 25(OH)D в перитонеальной жидкости по сравнению с легкими формами заболевания. Полученные результаты позволяют косвенно предположить, что при увеличении концентрации 25(OH)D в периферической крови уровень 25(OH)D в перитонеальной жидкости также будет увеличиваться, в результате кальцитриол будет оказывать локальное действие на эндометриодные поражения. Отсюда мы можем сделать вывод о целесообразности использования наиболее высоких допустимых доз у пациенток с распространенным эндометриозом по сравнению с пациентками с легкими формами заболевания.

Данные относительно применения колекальциферола на болевой синдром носят противоречивый характер. При проведении двойного слепого клинического исследования F. Almassinokiani и соавт. не обнаружили существенных различий в уменьшении выраженности хронической тазовой боли и дисменореи после лечения колекальциферолом или плацебо [19]. A. Lasco и соавт., напротив, установили, что колекальциферол при однократном приеме в дозе 300 000 МЕ за 5 дней до предполагаемой менструации по сравнению с плацебо у женщин с первичной дисменореей, ассоциированной с эндометриозом, статистически значимо уменьшает выраженность болевого синдрома [20]. Снижение интенсивности болевого синдрома, вероятно, связано со способностью кальцитриола путем подавления циклооксигеназы-2 влиять на синтез простагландинов в эндометрии и инактивировать их вследствие усиления регуляции 15-гидроксипроостагландин-дегидрогеназы [21]. Результаты нашей работы показали, что пациентки, получавшие аГнРГ в дозе 3,75 мг или диеногест в дозе 2 мг и колекальциферол, отмечали более выраженное

уменьшение болевого синдрома и стабилизацию психоэмоционального фона по сравнению со стандартной гормономодулирующей терапией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании проведенного нами исследования было установлено, что уровень 25(OH)D у больных НГЭ соответствует критериям недостаточности и его значения достоверно ниже по сравнению со значениями в контрольной группе. При анализе таких показателей, как отсутствие рецидива заболевания и улучшение качества жизни, наиболее эффективным оказалось комбинированное лечение аГнРГ или диеногестом в дозе 2 мг в сочетании с колекальциферолом. У пациенток, имеющих противопоказания к стандартной гормономодулирующей терапии и получавших монотерапию колекальциферолом, не было зарегистрировано случаев рецидива заболевания и отмечалось улучшение общего самочувствия и качества жизни.

Применение колекальциферола у пациенток с НГЭ является эффективным способом лечения генитального эндометриоза как в качестве монотерапии, так и в дополнение к стандартным схемам лечения. Учитывая хорошую переносимость, эффективность, сравнительно низкую стоимость, возможность длительного применения колекальциферола и назначения его в качестве противорецидивного метода терапии, в том числе на этапе планирования беременности у больных НГЭ, препарат может быть использован в качестве перспективной патогенетически обоснованной таргетной терапии НГЭ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках НИР фундаментальных научных исследований НИОКТР: АААА-А19-119030490009-6.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Концепция и дизайн, написание текста — М.И. Ярмолинская, А.С. Денисова. Сбор и обработка материала — А.С. Денисова, Н.Н. Ткаченко. Статистическая обработка данных — А.С. Денисова. Редактирование — М.И. Ярмолинская.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aerts L., Grangier L., Streuli I. et al. Psychosocial impact of endometriosis: From co-morbidity to intervention // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018. Vol. 50. P. 2–10. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.008
2. Zondervan K.T., Becker C.M., Koga K. et al. Endometriosis // *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2018. Vol. 4. No. 1. P. 9. DOI: 10.1038/s41572-018-0008-5
3. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. Санкт-Петербург: Эко-Вектор, 2017.
4. Comptour A., Chauvet P., Canis M. et al. Patient quality of life and symptoms following surgical treatment for endometriosis // *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2019. Vol. 26. No. 4. P. 717–726. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.08.005
5. Mariani M., Viganò P., Gentilini D. et al. The selective vitamin D receptor agonist, elocalcitol, reduces endometriosis development in a mouse model by inhibiting peritoneal inflammation // *Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27. No. 7. P. 2010–2019. DOI: 10.1093/humrep/des150
6. Abbas M.A., Taha M.O., Disi A.M., Shomaf M. Regression of endometrial implants treated with vitamin D₃ in a rat model of

- endometriosis // *Eur. J. Pharmacol.* 2013. Vol. 715. No. 1–3. P. 72–75. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.06.016
7. Yildirim B., Guler T., Akbulut M. et al. 1-Alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃ regresses endometriotic implants in rats by inhibiting neovascularization and altering regulation of matrix metalloproteinase // *Postgrad. Med.* 2014. Vol. 126. No. 1. P. 104–110. DOI: 10.3810/pgm.2014.01.2730
8. Ярмолинская М.И., Денисова А.С., Андреева Н.Ю. Эффективность применения витамина D₃ (колекальциферола) в терапии хирургически индуцированного эндометриоза у крыс // *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2019. Т. 19. № 3. С. 37–42.
9. Ярмолинская М.И., Денисова А.С., Толибова Г.Х. и др. Анализ экспрессии рецепторов витамина D у больных наружным генитальным эндометриозом // *Акушерство и гинекология.* 2021. № 3. С. 117–123. DOI: 10.18565/aig.2021.3.117-123
10. Патент РФ на изобретение № 2711658. Ярмолинская М.И., Денисова А.С. Способ лечения наружного генитального эндометриоза (НГЭ): № 2711658; заявл. 16.04.2019; опубл. 20.01.2020. [дата обращения: 14.07.2021]. Доступ по ссылке: <https://patent.ru/patent/RU2711658C1.pdf>
11. Agic A., Xu H., Finas D. et al. Relative expression of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ receptor, vitamin D 1 α -hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers // *Reprod. Sci.* 2007. Vol. 14. No. 5. P. 486–497. DOI: 10.1177/1933719107304565
12. Hartwell D., Rødbro P., Jensen S.B. et al. Vitamin D metabolites – relation to age, menopause and endometriosis // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1990. Vol. 50. No. 2. P. 115–121. DOI: 10.3109/00365519009089142
13. Dressler N., Chandra A., Dávila L.A. et al. BMI and season are associated with vitamin D deficiency in women with impaired fertility: a two-centre analysis // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016. Vol. 293. No. 4. P. 907–914. DOI: 10.1007/s00404-015-3950-4
14. Buggio L., Somigliana E., Pizzi M.N. et al. 25-Hydroxyvitamin D serum levels and endometriosis: results of a case-control study // *Reprod. Scis.* 2019. Vol. 26. No. 2. P. 172–177. DOI: 10.1177/1933719118766259
15. Baek J.C., Jo J.Y., Lee S.M. et al. Differences in 25-hydroxy vitamin D and vitamin D-binding protein concentrations according to the severity of endometriosis // *Clin. Exp. Reprod. Med.* 2019. Vol. 46. No. 3. P. 125–131. DOI: 10.5653/cerm.2018.00416
16. Cho M.C., Kim J.H., Jung M.H. et al. Analysis of vitamin D-binding protein (VDBP) gene polymorphisms in Korean women with and without endometriosis // *Clin. Exp. Reprod. Med.* 2019. Vol. 46. No. 3. P. 132–139. DOI: 10.5653/cerm.2019.00122
17. Harris H.R., Chavarro J.E., Malspeis S. et al. Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study // *Am. J. Epidemiol.* 2013. Vol. 177. No. 5. P. 420–430. DOI: 10.1093/aje/kws247
18. Anastasi E., Fuggetta E., De Vito C. et al. Low levels of 25-OH vitamin D in women with endometriosis and associated pelvic pain // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2017. Vol. 55. No. 12. P. e282–e284. DOI: 10.1515/cclm-2017-0016
19. Almassinokiani F., Khodaverdi S., Soleymani-dodaran M. et al. Effects of vitamin D on endometriosis-related pain: a double-blind clinical trial // *Med. Sci. Monit.* 2016. Vol. 22. P. 4960–4966. DOI: 10.12659/MSM.901838
20. Lasco A., Catalano A., Benvenega 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. Vol. 172. No. 4. P. 366–367. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.715
21. Stratton P., Berkley K.J. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications // *Hum. Reprod. Update.* 2011. Vol. 17. P. 327–346. DOI: 10.1093/humupd/dmq050

REFERENCES

1. Aerts L, Grangier L, Streuli I, et al. Psychosocial impact of endometriosis: From co-morbidity to intervention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;50:2–10. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.008
2. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, et al. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):9. DOI: 10.1038/s41572-018-0008-5
3. Jarmolinskaja MI, Ajlamazjan JeK. *Genital'nyj jendometrioz: Razlichnye grani problemy.* Saint Petersburg: Jeko-Vektor; 2017. (In Russ.)
4. Comptour A, Chauvet P, Canis M, et al. Patient quality of life and symptoms following surgical treatment for endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019;26(4):717–726. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.08.005
5. Mariani M, Viganò P, Gentilini D, et al. The selective vitamin D receptor agonist, eocalcitol, reduces endometriosis development in a mouse model by inhibiting peritoneal inflammation. *Hum Reprod.* 2012;27(7):2010–2019. DOI: 10.1093/humrep/des150
6. Abbas MA, Taha MO, Disi AM, Shomaf M. Regression of endometrial implants treated with vitamin D₃ in a rat model of endometriosis. *Eur J Pharmacol.* 2013;715(1–3):72–75. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.06.016
7. Yildirim B, Guler T, Akbulut M, et al. 1-Alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃ regresses endometriotic implants in rats by inhibiting neovascularization and altering regulation of matrix metalloproteinase. *Postgrad Med.* 2014;126(1):104–110. DOI: 10.3810/pgm.2014.01.2730
8. Yarmolinskaya MI, Denisova AS, Andreeva NYu. The effectiveness of vitamin D (cholecalciferol) in the treatment of surgically induced endometriosis in rats. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2019;19(3):37–42 (In Russ.). DOI: 10.17116/rosakush20191903137
9. Yarmolinskaya MI, Denisova AS, Tolibova GK, et al. Analysis of vitamin D receptor expression in patients with genital endometriosis. *Obstetrics and Gynecology.* 2021;(3):117–123. DOI: 10.18565/aig.2021.3.117-123. (In Russ.)
10. Патент RF на изобретение No. 2711658. Jarmolinskaja MI, Denisova AS. Sposob lechenija naruzhnogo genital'nogo jendometrioz (NGJe): No. 2711658; zajavl. 16.04.2019; opubl. 20.01.2020. [cited 2021 July 14]. Available from: <https://patent.ru/patent/RU2711658C1.pdf>
11. Agic A, Xu H, Finas D, et al. Relative expression of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ receptor, vitamin D 1 α -hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers. *Reprod Sci.* 2007;14(5):486–497. DOI: 10.1177/1933719107304565
12. Hartwell D, Rødbro P, Jensen SB, et al. Vitamin D metabolites – relation to age, menopause and endometriosis. *Scand J Clin Lab Invest.* 1990;50(2):115–121. DOI: 10.3109/00365519009089142

13. Dressler N, Chandra A, Dávila LA, et al. BMI and season are associated with vitamin D deficiency in women with impaired fertility: a two-centre analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(4):907–914. DOI: 10.1007/s00404-015-3950-4

14. Buggio L, Somigliana E, Pizzi MN, et al. 25-Hydroxyvitamin D serum levels and endometriosis: results of a case-control study. *Reprod Sci.* 2019;26(2):172–177. DOI: 10.1177/1933719118766259

15. Baek JC, Jo JY, Lee SM, et al. Differences in 25-hydroxy vitamin D and vitamin D-binding protein concentrations according to the severity of endometriosis. *Clin Exp Reprod Med.* 2019;46(3):125–131. DOI: 10.5653/cerm.2018.00416

16. Cho MC, Kim JH, Jung MH, et al. Analysis of vitamin D-binding protein (VDBP) gene polymorphisms in Korean women with and without endometriosis. *Clin Exp Reprod Med.* 2019;46(3):132–139. DOI: 10.5653/cerm.2019.00122

17. Harris HR, Chavarro JE, Malspeis S, et al. Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis:

a prospective cohort study. *Am J Epidemiol.* 2013;177(5):420–430. DOI: 10.1093/aje/kws247

18. Anastasi E, Fuggetta E, De Vito C, et al. Low levels of 25-OH vitamin D in women with endometriosis and associated pelvic pain. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(12):e282–e284. DOI: 10.1515/cclm-2017-0016

19. Almassinokiani F, Khodaverdi S, Solaymani-dodaran M, et al. Effects of vitamin D on endometriosis-related pain: a double-blind clinical trial. *Med Sci Monit.* 2016;22:4960–4966. DOI: 10.12659/MSM.901838

20. Lasco A, Catalano 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. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.715

21. Stratton P, Berkley KJ. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update.* 2011;17:327–346. DOI: 10.1093/humupd/dmq050

ОБ АВТОРАХ

***Александра Сергеевна Денисова;**

адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург,

Менделеевская линия, д. 3;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3607-2420>;

e-mail: al.ser.denisova@gmail.com

Мария Игоревна Ярмолинская, д-р мед. наук,

профессор, профессор РАН;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>;

Researcher ID: P-2183-2014; Scopus Author ID: 7801562649;

eLibrary SPIN: 3686-3605; e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Наталья Николаевна Ткаченко, канд. биол. наук;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7114-3242>;

e-mail: liberin@mail.ru

AUTHORS INFO

***Alexandra S. Denisova,** MD;

address: 3 Mendeleevskaya Line,

Saint Petersburg, 199034, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3607-2420>;

e-mail: al.ser.denisova@gmail.com

Maria I. Yarmolinskaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,

Professor of the Russian Academy of Sciences;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>;

Researcher ID: P-2183-2014; Scopus Author ID: 7801562649;

eLibrary SPIN: 3686-3605; e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Natalia N. Tkachenko, Cand. Sci. (Biol.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7114-3242>;

e-mail: liberin@mail.ru