

На правах рукописи

БАРСЕГЯН ЛИЛИТ КОРЮНОВНА

**ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ТЕРАПИИ
ТАЗОВОЙ БОЛИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ
НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ**

14.01.01 — акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва — 2019

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель:

профессор кафедры акушерства и гинекологии
с курсом перинатологии Медицинского института РУДН
доктор медицинских наук

Оразов
Мекан Рахимбердыевич

Официальные оппоненты:

профессор кафедры акушерства и гинекологии №1
лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский
государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Унанян
Ара Леонидович

профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного
факультета ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный
медицинский университет» Минздрава РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Кулешов
Виталий Михайлович

Ведущая организация: государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии" (101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а).

Защита диссертации состоится 31.05.2019 года в 13.00 часов по адресу: 117333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 6 на заседании диссертационного совета Д. 212.203.01 при Российском университете дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <http://dissovet.rudn.ru>.

Автореферат размещен на сайте <http://dissovet.rudn.ru>

Автореферат разослан «_» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д.212.203.01
кандидат медицинских наук, доцент

Лебедева
Марина Георгиевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В настоящее время, при всем многообразии разноплановых исследований, эндометриоз остается одним из самых загадочных заболеваний, поражающих каждую десятую женщину в возрасте от 15 до 49 лет (Dunselman G.A.J et al., 2014; Gupta D.S. et al., 2017). В когорте пациенток с тазовой болью (ТБ) частота встречаемости эндометриоза, по разным данным, колеблется в пределах от 20 до 90% (Culley L. et al., 2017). На протяжении последних трех десятилетий отмечается рост распространенности заболевания как в России, так и во всем мире. При этом причины развития заболевания и связанной с ним патологической болевой импульсации до сих пор не совсем ясны, и ни одна из предложенных теорий всеобъемлюще не объясняет происхождение эндометриоза (Бурлев В.А. и соавт., 2015; Оразов М.Р. и соавт., 2017; Moradi M et al., 2014).

Вместе с тем, в зарубежной и отечественной литературе появляется все больше данных о взаимосвязи уровня витамина D и ТБ, ассоциированной с НГЭ (Оразов М.Р. и соавт., 2014; Зазерская И.Е. и соавт., 2017; Доброхотова Ю.Э. и соавт. 2018; Кузнецова И.В. и соавт., 2018). Подобное утверждение не лишено здравого смысла, поскольку исключительная роль в метаболизме костной ткани и кальциево-фосфорном обмене витамина D в последние годы кардинально пересмотрена (Bhan I. et al., 2014; Muscogiuri G. et al., 2018). Доказано, что витамин D принимает ключевое участие в регуляции функции репродуктивной системы женщины, поскольку рецепторы к нему расположены в гипофизе, яичниках, эндометрии, децидуальной оболочке плаценты, эпителиальных клетках фаллопиевых труб (Chu J. et al., 2018). Этот нутриент оказывает регуляторное действие на клеточный рост, индуцируя апоптоз и подавляет ангиогенез (Calton E.K. et al., 2015). Учитывая, что для эндометриоза характерна извращенная воспалительная реакция и усиленный неоангиогенез, исследование уровня витамина D у пациенток с ТБ, ассоциированной с НГЭ, а также обоснование необходимости коррекции его дефицита в указанной когорте женщин представляется одним из перспективных направлений научного поиска.

Степень разработанности темы. Анализ зарубежных и отечественных публикаций позволяет предположить, что степень выраженности ТБ, вызванной НГЭ, имеет обратную зависимость от уровня витамина D в сыворотке крови (Доброхотова Ю.Э. и соавт., 2018; Кузнецова И.В. и соавт., 2018; Muscogiuri G. et al., 2017). Ряд авторов полагает, что подобная связь не вполне обоснована и не имеет убедительной доказательной базы (Mesrine S. et al., 2014). Другие исследователи, не отрицая влияния уровня витамина D в крови на проявления ТБ, обусловленной НГЭ, считают, что подобные утверждения требуют дополнительного изучения (Almassinokiani F. et al., 2016).

Спорные вопросы обсуждаемой темы обосновывают необходимость познания тонких механизмов патогенеза ТБ у пациенток с НГЭ и низким содержанием витамина D в крови.

Все вышеизложенное определяет актуальность выбранной темы и цели настоящего исследования.

Цель исследования: улучшение исходов лечения пациенток с тазовой болью, обусловленной наружным генитальным эндометриозом.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи исследования:**

1. Выявить факторы риска развития тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом.
2. Выявить особенности течения наружного генитального эндометриоза у пациенток с

дефицитом холекальциферола.

3. Оценить экспрессию генов, кодирующих ключевые звенья метаболического пути холекальциферола, в эутопическом и эктопическом эндометрии пациенток изучаемой когорты.

4. Изучить роль холекальциферола в патогенезе формирования тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе.

5. Изучить взаимосвязь интенсивности тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе с содержанием сывороточного холекальциферола.

6. Оценить эффективность комплексной медикаментозной терапии тазовой боли, включающей ликвидацию дефицита холекальциферола, при наружном генитальном эндометриозе.

Научная новизна. Разработана новая научная идея, дополняющая концепцию патогенеза и терапии тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе. Дополнены современные представления о факторах риска тазовой боли у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. Получены приоритетные данные о роли генов, ответственных за синтез ферментов метаболизма холекальциферола, и механизме формирования болевого синдрома у пациенток изучаемой когорты. Выявлены закономерности, расширяющие современные представления о роли дефицита холекальциферола в прогрессировании неоангиогенеза и нейрогенеза при тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом. Установлена обратная корреляция между интенсивностью тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе и наличием дефицита сывороточного холекальциферола.

Теоретическая и практическая значимость исследования. В результате исследования существенно расширены представления о патогенезе тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом. Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс алгологических, инструментальных и лабораторных методов исследования.

Установлено, что на фоне дефицита холекальциферола возникает дисбаланс метаболических путей холекальциферола, запускающий аномальную экспрессию генов, ответственных за его метаболизм, что сопровождается выраженным смещением пролиферативно-апоптотического индекса в сторону усиления пролиферации и угнетения апоптоза. Доказана взаимосвязь между дефицитом холекальциферола и интенсивностью эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома.

Научно обоснован комплексный подход к обследованию пациенток и персонификации терапии тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе, предусматривающий выявление, коррекцию и профилактику сывороточного дефицита холекальциферола. Установлено, что включение препаратов холекальциферола при его дефиците в комплексную терапию тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом, способствует снижению интенсивности болевого синдрома после 6 месяцев лечения в 3 раза ($p < 0,05$) и в 2,3 раза ($p < 0,05$) уменьшает частоту рецидивов тазовой боли.

Методология и методы исследования. Настоящее когортное, проспективное, сравнительное исследование выполнено в период 2016 - 2018 гг. на базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии (зав. кафедрой — член-корр. РАН, засл. деятель науки РФ, проф. Радзинский В.Е.) и Российского университета дружбы народов в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана» (гл. врач — к.м.н Папышева О.В.) и негосударственном учреждении здравоохранения «Центральная клиническая больница РЖД №6» (директор — Мазарчук В.В.) в рамках основной научно-исследовательской деятельности «Репродуктивное здоровье населения

Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер гос. регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712).

В исследовании приняли участие 150 женщин (Рисунок 1).

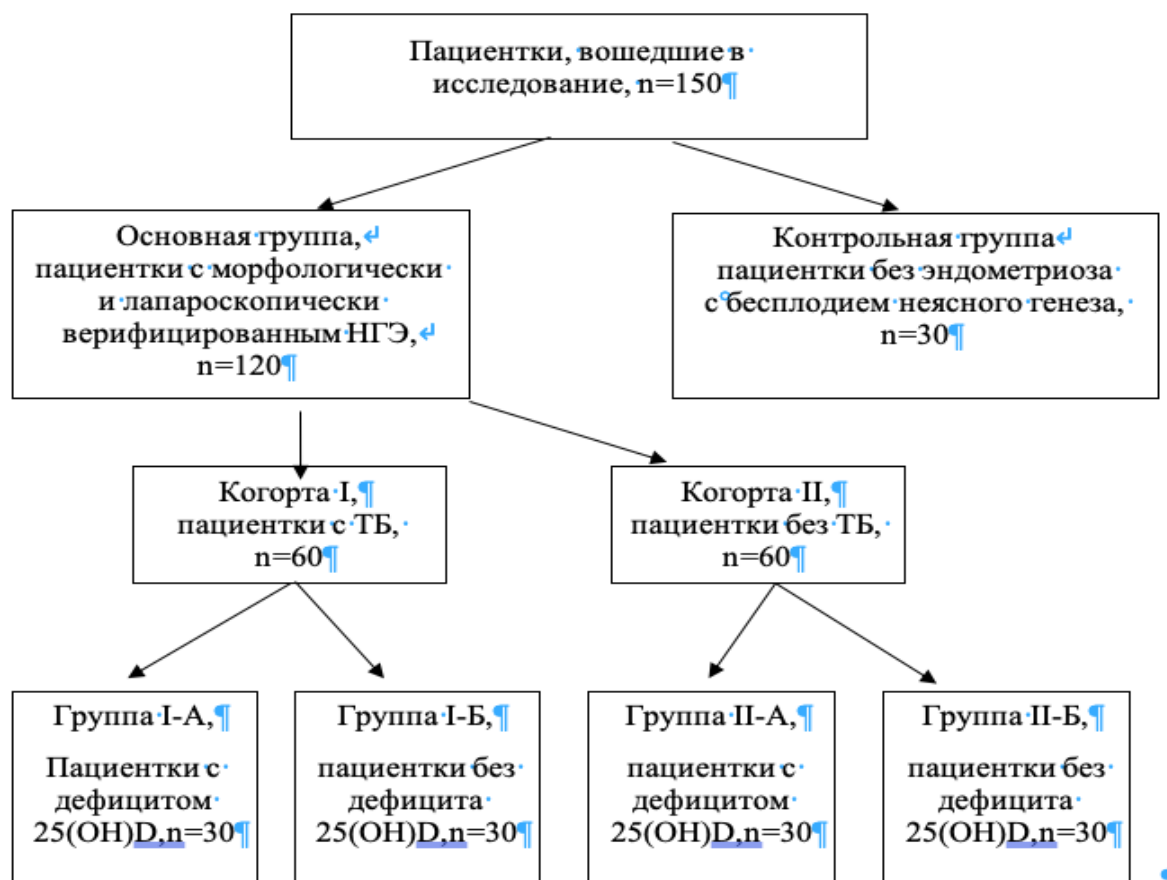


Рисунок 1 — Структура исследуемой когорты пациенток

В основную группу вошли 120 женщин с морфологически и лапароскопически верифицированным НГЭ (N80.0, N80.1, N80.2, N80.3). В свою очередь, основная группа была разделена на две когорты: I когорту (n=60) составили пациентки с НГЭ, осложненным ТБ, II когорту (n=60) — пациентки с НГЭ без ТБ. В дальнейшем обе когорты на основании данных масс-спектрометрии в зависимости от наличия или отсутствия лабораторных критериев дефицита витамина D были дополнительно разделены на две группы: I-A (n=30) — с дефицитом 25(OH)D, I-B (n=30) — без дефицита 25(OH)D, II-A (n=30) — с дефицитом 25(OH)D, II-B (n=30) — без дефицита 25(OH)D. Контрольную группу (группу V) составили 30 женщин, направленных на диагностическую лапароскопию по поводу бесплодия неясного генеза (N97), не имеющих дефицита 25(OH)D и НГЭ.

Критериями включения в основную группу исследования служили возраст с 15 до 49 лет; наличие ТБ (N94.8); морфологически подтвержденный НГЭ (N80.0, N80.1, N80.2, N80.3); верифицированные недостаточность или дефицит витамина D по результатам масс-спектрометрии; отсутствие противопоказаний для назначения гормональных препаратов; информированное согласие пациентки на включение в исследование.

Критерии исключения из исследования были беременность; ТБ, обусловленная неврологическими расстройствами или психогенной болью; наличие сопутствующих гинекологических заболеваний воспалительной и невоспалительной этиологии, сопровождающихся ТБ; варикозная болезнь; злокачественные новообразования;

интерстициальный цистит; миофасциальный болевой синдром; синдром раздраженного кишечника; аденомиоз, наружный генитальный эндометриоз других локализаций (в том числе ретроцервикальный эндометриоз и эндометриоз шейки матки); системные заболевания; заболевания свертывающей системы крови; нестерпимая боль по шкале ВАШ (10 баллов).

Для определения соответствия вышеперечисленным критериям было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование.

При сборе анамнеза помимо прочих сведений (у всех обследованных пациенток изучали данные социально-экономического статуса, репродуктивного, соматического, инфектологического анамнеза, вредные привычки), особое внимание уделяли характеристикам ТБ и анамнезу настоящего заболевания.

Общий осмотр позволил оценить телосложение, определить конституциональный морфотип и антропометрические параметры. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле: $ИМТ = M/P^2$, где M — масса тела, кг; P — рост, м.

Во время гинекологического исследования выполняли осмотр наружных половых органов, влагалища и шейки матки в зеркалах, бимануальное влагалищное исследование, по показаниям проводили ректовагинальное исследование. Всем пациенткам, включенным в исследование, производили простую и расширенную кольпоскопию, с использованием кольпоскопа Carl Zeiss Surgical GmbH 150-FC (Германия). Полученный мазок-отпечаток шейки матки направляли на цитологическое исследование.

Информацию о каждой женщине — данные из истории болезни — вносили в специально разработанную карту.

Для оценки интенсивности болевых ощущений использовали визуальную – аналоговую шкалу (ВАШ) — это изображение прямой линии, длина которой равна 10 см. На эту линию нанесены отметки — баллы от 1 до 10. Ее начало говорит об отсутствии боли, конец отражает выраженную боль. Пациентки, включенные в исследование, фиксировали на линии точку, соответствующую интенсивности болевых ощущений, обусловленных НГЭ. Далее проводили измерение (в см) от начала линии до соответствующей точки, отмеченной пациенткой, полученное значение округляли до целого: 1 см соответствовал 1 баллу. Отметки в 1–3 балла расценивали как слабую интенсивность ТБ, 4–6 баллов — как умеренную, 7–10 баллов — как выраженную.

Дополнительно выраженность боли оценивали с помощью нумерологической рейтинговой шкалы Numeral Rating Scale (NRS), специально адаптированной для пациенток с эндометриозом. Шкала представляет собой отрезок прямой линии длиной 10 см, на одном конце которого (слева) отмечена точка отсутствия боли — 0 баллов, а на другом конце (справа) — нестерпимая боль — 10 баллов. Пациенток просили оценить самую сильную боль в области малого таза, вызванную эндометриозом, за последние 24 часа по шкале от 0 до 10 баллов, где 0 баллов отражала отсутствие боли в области малого таза, а 10 баллов отражают самую сильную боль, какую только можно представить.

Всем обследованным женщинам на 5–7-й день менструального цикла было выполнено УЗИ органов малого таза на аппарате GE Voluson S6 с помощью датчиков трансабдоминального и трансвагинального сканирования в режиме двухкамерной визуализации, с частотой 18–38 и 32–47 Гц соответственно. С помощью УЗИ определяли размеры матки и яичников, толщину эндометрия, толщину и симметричность стенок матки, структуру миометрия, а также возможные изменения органов малого таза, не соответствующие физиологической норме, оценивали параметры эндометриоидных кист. Ультразвуковое исследование выполняли на базе консультативно – диагностического отделения ЦКБ «РЖД» №6 г. Москвы (зав. отд.

функциональной диагностики —Цека Е.О.).

С целью диагностики и лечения НГЭ всем женщинам была выполнена лапароскопия по стандартной методике под общим эндотрахеальным наркозом. Операцию выполняли на 5–14-й день менструального цикла. В процессе вмешательства выясняли расположение гетеротопических очагов и стадия эндометриоза. Наряду с этим проводили эксцизию гетеротопий, выполняли иссечение спаек, энуклеацию и удаление эндометриоидных кист. Также в ходе эндоскопии оценивалось предпузырное и позадматочное пространство, крестцово-маточные связки и париетальная брюшина. Стадию заболевания определяли согласно классификации r-AFS (revised classification of American Fertility Society, 1996). Интраоперационно брали материал для гистологического исследования и верификации диагноза у пациенток с НГЭ, фрагменты капсул эндометриоидных кист использовали для морфологического, иммуногистохимического (ИГХ) и молекулярно-биологического исследований.

Всем обследуемым пациенткам сравниваемых групп выполняли аспирационную биопсию эндометрия с помощью инструментов Pipelle — перед операцией на 5–9-й день менструального цикла для исключения гиперплазии эндометрия, а также для морфологического, ИГХ и молекулярно-биологического исследований.

Для выполнения морфологического исследования биоптаты эутопического эндометрия основной и контрольной групп и фрагменты капсул эндометриоидных кист пациенток основной группы фиксировали в забуференном HCl 10% формалине (pH 7,2) в течение 5–24 ч; далее дегидратировали в батарее спиртов восходящей концентрации (аппарат гистологической проводки тканей фирмы Leica Biosystems, Германия) и заливали в парафин. Срезы тканей толщиной около 4 мкм помещали на обычные, для ИГХ-исследования — на специальные адгезивные предметные стекла Super Frost Plus (Mainzel Glaser, Polylysine, Германия), депарафинизировали согласно принятой стандартной методике. Впоследствии срезы окрашивали гематоксилином и эозином (H&E) для гистологического исследования или использовали для ИГХ-исследования, которые были выполнены в гистохимической лаборатории №9 Лечебно-диагностического центра Московской области (зав. лабораторией, к.м.н. Демяшкин Г.А.).

Для выполнения ИГХ-исследования проводили депарафинизацию и регидратацию парафиновых срезов по стандартному протоколу в автоматическом режиме в иммуногистостейнере Bond-Max (Leica, Германия). В качестве первичных антител использовали моноклональные антитела (Abcam, Великобритания) к VEGF-A (Anti-VEGFA antibody, Clone ab46154, 1:400), кроличьи антитела к VDR (Anti-Vitamin D Receptor, Clone ab3508, 1:300) и CASP3 (Anti-Caspase3 antibody, Clone E87, 1:50), NGF Anti-NGF antibody, Clone ab52918, 1:300), ER β (Anti-Estrogen Receptor beta antibody, Clone ab288, 1:200), PR (Anti-Progesterone Receptor antibody, Clone ab16661, 1:300). Вторичные антитела — универсальные Cell Marque (США). Для каждого маркера выполняли контрольные исследования с целью исключения псевдоположительных и псевдонегативных результатов. Ядра клеток докрасивали гематоксилином Майера, срезы промывали под проточной водой, дегидратировали и заключали в специальный бальзам.

Полуколичественный метод предусматривал оценку результатов ИГХ-реакций по 3-балльной системе с подсчетом количества иммунопозитивных клеток в 10 случайно отобранных полях зрения при увеличении $\times 400$ (в %): «-» — отсутствует, «+» — слабая реакция (5–25% клеток, 1 балл), «++» — умеренная реакция (25–50% клеток, 2 балла), «+++» — выраженная реакция (51% и более клеток, 3 балла).

Визуализацию биопсийного материала выполняли на светооптическом микроскопе Leica

DM4500 (Leica Microsystems, Германия), совмещенном с видеокамерой Leica (Германия) и штатным программным обеспечением.

Компьютерную морфометрию для оценки результатов ИГХ-реакции и определения площади позитивно окрашенных объектов в поле зрения осуществляли при помощи компьютерной системы анализа изображения с открытым кодом Image J 1.51. Для этого проводили микрофотосъемку 10 случайно отобранных полей зрения при увеличении $\times 200$ на микропрепаратах после выполненной ИГХ-реакции с соответствующими первичными антителами. Далее полученное изображение автоматически подвергали нормализации и переводили из режима цветного 24-битного изображения (RGB) в режим 256 градаций серого (gray scale), выполняя бинаризацию объектов с заданным уровнем чувствительности. При обработке микрофотографий системой анализа изображений отсекали бинарные объекты с уровнем яркости выше 150 лм и выполняли подсчет доли суммарной площади позитивно окрашенных объектов от общей площади микрофотографий, в процентном соотношении.

Для выполнения полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) фрагменты капсул эндометриоидных кист основной группы, а также биоптаты эутопического эндометрия всех пациенток помещали в стабилизирующий раствор RNeasy Lysis Buffer (QIAGEN, Нидерланды) и хранили при температуре -70°C . Впоследствии образцы подвергали гомогенизации согласно стандартному протоколу. Экстракцию тотальной РНК производили с использованием набора готовых реактивов RNeasy Plus Mini Kit (QIAGEN, Нидерланды). Синтез комплементарной ДНК (кДНК) с матрицы полученной РНК осуществляли с помощью набора SuperScript™ VILO™ Master Mix (Invitrogen). Выделенные кДНК подвергали ПЦР-РВ с использованием готовой смеси реагентов ABsolute Blue QPCR Mix (Thermo Scientific, США) с интеркалирующим флуоресцентным красителем SYBR Green I. ПЦР-РВ проводили с использованием StepOne System (Applied Biosystems, США) и штатного программного обеспечения. Анализ экспрессии генов был произведен с использованием метода определения порогового цикла (Ct) и вычисления относительной экспрессии генов согласно протоколу.

Нормирование и внутренний контроль выполняли относительно референсного гена «домашнего хозяйства» глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназы (GAPDH), уровень экспрессии которого по умолчанию считали постоянным. Подбор праймеров был осуществляли на основании информации о последовательностях ДНК и мРНК генов, полученных из базы данных библиотеки NCBI с использованием программы Primer-BLAST: CD80 — специфический мембранный гликопротеин, дифференцирующий провоспалительную субпопуляцию макрофагов (M1), CD163 — специфический мембранный гликопротеин, дифференцирующий прорегенераторную субпопуляцию макрофагов (M2), VDR — рецептор витамина D, 1 α -ОН — 1-альфа-гидроксилаза, 24-ОН — 24-гидроксилаза. Исследования выполняли в лаборатории молекулярной биологии №9 Лечебно-диагностического центра Московской области (зав. лабораторией — к.м.н. Мудров В.П.).

Всем обследуемым женщинам исходно определяли уровень общего 25(OH)D в сыворотке крови методом масс-спектрометрии, адаптированным к клинической практике согласно международным стандартам (DEQAS, NIST) по методике, аттестованной в соответствии с ГОСТ Р 8.563-2009. Образцы плазмы крови центрифугировали, к аликвоте супернатанта добавляли внутренний стандарт (25-ОН-D3-d6) и подвергали процедуре жидкостной экстракции. Экстракт наносили на обращенно-фазную колонку (Acquity UPLC BEH C18, 1,7 μ , 2,1 \times 50 мм, соединенную с 0,2 μ предколоночным фильтром) с использованием жидкостного хроматографа Waters Acquity UPLC system (Milford, MA) в градиентной подвижной фазе. Детектирование ионов в режиме мониторинга множественных реакций выполняли на

тандемном масс-спектрометре AB SCIEX QTRAP 5500 (AB SCIEX, Concord, ON, Канада) с источником химической ионизации при атмосферном давлении в позитивной моде. Количественный анализ выполняли средствами ПО Multiquant v3.0. Исследование выполняли в лаборатории ООО «Клиника новых медицинских технологий «АрхиМед» (зав. Лаборатории - к.б.н. Нижник А.Н).

За нормальный принимали уровень 25(ОН)D в крови 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л), за недостаточность — от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л), за дефицит — 10–20 нг/мл (50 нмоль/л), за глубокий дефицит — менее 10 нг/мл.

Согласно действующим клиническим рекомендациям «Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация», утвержденным в 2016 г. Министерством здравоохранения РФ ID: КР259, всем женщинам после лапароскопического и морфологического верифицирования диагноза НГЭ назначали диеногест в дозе 2 мг в сутки: пациенткам с тазовой болью — для купирования болевого синдрома и профилактики ее рецидива, пациенткам без тазовой боли — с целью лечения болезни и профилактики рецидива НГЭ. Кроме того, пациентки с дефицитом 25(ОН)D принимали перорально препараты холекальциферола в дозах, регламентированных федеральными клиническими рекомендациями РАЭ «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика утвержденными в 2015 году Министерством здравоохранения РФ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Дефицит холекальциферола является одним из значимых факторов риска развития тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом, и играет важную роль в ее патогенезе.

2. Сывороточный дефицит холекальциферола и его дефектный тканевой метаболизм вследствие нарушения экспрессии генов, кодирующих основные пути синтеза холекальциферола, сопровождаются повышением неоангиогенеза ($p < 0,05$), усилением локальной сенсорной иннервации ($p < 0,05$) и угнетением апоптоза ($p < 0,05$) со смещением пролиферативно-апоптотического индекса в эутопическом и эктопическом эндометрии, что является одним из ключевых триггеров реализации и прогрессирования болевого синдрома при наружном генитальном эндометриозе.

3. Комплексная терапия тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом, при дефиците холекальциферола должна предусматривать его приоритетную коррекцию и включать назначение препаратов холекальциферола в зависимости от концентрации 25(ОН)D, что способствует снижению интенсивности болевого синдрома после 6 месяцев лечения в 3 раза ($p < 0,05$) и в 2,3 раза ($p < 0,05$) уменьшает частоту рецидивов тазовой боли.

Степень достоверности и апробация результатов. Статистический анализ полученных в ходе исследования данных выполняли с помощью программы StarSoft Inc. Statistica v.10. Распределение количественных (параметрических) переменных на нормальность проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка с дополнительной оценкой асимметрии, эксцесса и гистограмм. При нормальном распределении значения количественных (параметрических) переменных представляли как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$). При распределении, отличном от нормального, значения количественных переменных выражали в виде медианы (Me) и межквартильного интервала ($Q1–Q3$). Для проверки статистических гипотез о наличии взаимосвязи между переменными и изучении частот непараметрических переменных использовали критерий χ^2 (Пирсона) с указанием его значения и уровня значимости (p) для двустороннего теста. С помощью таблиц сопряженности рассчитывали отношение шансов

(ОШ). Межгрупповые различия изучали с помощью критерия Стьюдента, U-критерия Манна-Уитни (для количественных переменных при отличном от нормального распределения и для непараметрических переменных). Связь между переменными изучали с помощью критерия ранговых знаков Вилкоксона и коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p < 0,05$ (Гланц С.А. и соавт., 1999).

Работа была выполнена в рамках основного направления научно – исследовательской деятельности кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер государственной регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН (Протокол №9 от 13 января 2019 года).

Основные положения работы доложены и обсуждены на : XVIII Всероссийском научном форуме «Мать и дитя » (Москва, 2017); XXIII Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно- поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья » (Москва, 2017); XI Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2017); X Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России : версии и контраверсии» (Сочи, 2017); II Национальном конгрессе «Онкология репродуктивных органов : от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению » (Москва, 2017); XII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2018).

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, внедрены в практическую работу гинекологического отделения НУЗ ЦКБ №6 ОАО «РЖД», а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН. Участие автора в сборе первичного материала – более 90%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 90%. Научные выводы и положения диссертации сформулированы автором лично.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 21 печатная работа, в том числе 12 - в журналах, рекомендуемых ВАК РФ, из них 2 - в изданиях, цитируемых в базе Scopus. Диссертация изложена на 159 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, включающего выводы и практические рекомендации, списка литературы, приложений. Работа иллюстрирована 34 рисунками и 49 таблицами. Список литературы включает 174 источника (42 - отечественных и 132 - иностранных авторов).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты работы и их обсуждение. Проведенный анализ показал, что средний возраст женщин в группе с НГЭ составил $30,1 \pm 0,5$ года, в контрольной группе - $28 \pm 0,7$ года. Все пациентки групп были сопоставимы по возрасту и росту-весовым показателям. Однако, пациентки с ТБ на фоне НГЭ имели дефицит массы тела (ДМТ) чаще ($p < 0,05$) по сравнению с другими пациентками с эндометриозом: этот показатель был в 1,7 раз ниже, чем в группе I-Б (ТБ на фоне НГЭ без дефицита 25[ОН]D), в 10 раз ниже по сравнению с группой II-А (НГЭ без ТБ с дефицитом 25[ОН]D) и в 1,3 раза ниже по сравнению с группой II-Б (НГЭ без ТБ и без дефицита 25[ОН]D). Эти результаты согласуются с мнением отечественных авторов, считающих, что женщины с ТБ на фоне эндометриоза чаще страдают ДМТ (Оразов. М.Р. и

соавт., 2016).

Вместе с тем некоторые авторы полагают, что пациентки с эндометриозом, имеющие ДМТ или нормальный вес, фактически не всегда метаболически здоровы. Исследование Nurses' Health Study (2018), охватившее 90 000 женщин с ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м², показало, что метаболические нарушения - сахарный диабет, гиперхолестеринемия и/или артериальную гипертензию – могут иметь и нормовесные женщины. Обратная корреляция между развитием эндометриоза и высоким ИМТ (Liu Y. et al., 2017; Garalejic E. et al., 2017) в настоящем исследовании не подтвердилась — значения между основной и контрольной группами были сопоставимы ($p=1,00$).

При анализе семейного положения установлено, что большинство женщин основной группы не состояли в браке в отличие от контрольной группы. Замужних пациенток в группе с НГЭ было в 1,6 раза меньше, чем в контрольной группе (соответственно 33,3% против 53,3%, $p<0,05$). В то же время в группе с ТБ на фоне НГЭ замужних женщин было в 2,1 раза меньше, чем среди пациенток с НГЭ и без ТБ (соответственно 21,7% против 45,0%, $p<0,05$).

Возрастание риска эндометриоза и ТБ при табакокурении остается контраверсионным утверждением. В ряде работ эта связь была подтверждена (Vuontisjärvi S. et al., 2018), тогда как в других — опровергнута (Saha R. et al., 2017). В настоящем исследовании пациентки с ТБ на фоне НГЭ курили в 2,6 раза чаще, чем женщины без болевого синдрома (соответственно 53,3% против 21,7%, $p<0,05$), а соответственно риск ТБ при эндометриозе на фоне табакокурения был выше (ОШ=1,97; 95% ДИ: 0,78–4,96). Сходные данные (ОШ=1,51; 95% ДИ: 0,26–11,36) были получены в недавнем исследовании E. Garavaglia et al. (2017).

Ранее менархе выступает одним из факторов риска эндометриоза, что было подтверждено в многочисленных исследованиях. (Farland L.V. et al., 2017). По мнению авторов более раннее начало менструаций создает предпосылки к росту вероятности ретроградных менструаций и, как следствие, заболеванию. В метаанализе Nnoaham K.E. et al. (2012), охватившем 18 исследований, включавших 3802 пациенток с эндометриозом и 9526 здоровых женщин, было показано, что при верифицированном заболевании у 55% начало менструальной функции было ранним. Наши данные показали, что позднее менархе также увеличивает риск ТБ при НГЭ (ОШ=9,31; 95% ДИ: 2,68–32,33), что было показано ранее (Оразов М.Р. и соавт., 2016; Ashrafi M. et al., 2016).

Согласно данным литературы, некоторые характеристики менструального цикла, такие как длительность менструального цикла менее 27 дней, обильные, длительные и/или болезненные менструации, повышают риск эндометриоза и обусловленной им ТБ (Ashrafi M. et al., 2016). Полученные результаты подтвердили, что различные расстройства менструации повышают риск эндометриоза (ОШ=4,96; 95% ДИ: 2,07–11,89). При этом сочетание сывороточного дефицита 25(ОН)D и НГЭ так же способствует нарушениям менструального цикла (ОШ=5,36; ДИ: 95% 1,16–24,67).

Анализ характера половой жизни у пациенток сравниваемых групп показал достоверные различия. Регулярную половую жизнь пациентки с НГЭ отметили в 1,8 раза реже в сравнении с женщинами контрольной группы (соответственно 43,3% против 76,7%, $p<0,05$), что подтверждает мнение исследователей о том, что эндометриоз и диспареуния, влияют на сексуальную активность женщин, тем самым снижая качество их жизни.

Обращает на себя внимание высокая частота гинекологических заболеваний — большинство женщин указали две и более болезней в анамнезе, а каждая пациентка основной и каждая вторая пациентка контрольной групп перенесла хотя бы одно гинекологическое

заболевание. У женщин с НГЭ по сравнению с пациентками контрольной группы воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе чаще встречались — в 2,6 раза (соответственно 43,3% против 16,7%, $p < 0,05$), гиперплазии эндометрия — чаще в 3,6 раза (соответственно 37,5% против 10,0%, $p < 0,05$), миома матки — в 2,3 раза (соответственно 38,3% против 16,7%, $p < 0,05$), доброкачественные заболевания шейки матки — чаще в 1,9 раза (соответственно 25,0% против 13,3%, $p < 0,05$).

Следует отметить, что у женщин с ТБ на фоне НГЭ гинекологические заболевания встречались чаще по сравнению с пациентками с НГЭ без ТБ. Похожая картина была установлена при сравнении частоты гинекологических заболеваний в зависимости от дефицита 25(OH)D: у женщин с недостаточностью 25(OH)D в 1,8 раза чаще встречались воспалительные заболевания органов малого таза и в 2,2 раза чаще — гиперплазия эндометрия ($p < 0,05$).

Первичное бесплодие в ходе исследования выявлено у 30% пациенток основной группы. Женщины основной группы страдали вторичной формой бесплодия в 3 раза чаще пациенток контрольной группы (20% и 6,7% соответственно, $p < 0,05$).

Доказано, что нейродистрофические изменения в зоне гистобиологического барьера, возникающие при инструментальных, особенно повторных, вмешательствах в полости матки, создают условия для развития эндометриоза (Ashrafi M. et al., 2016). Однако это в большей мере относится к инвазивному врастанию эндометрия в миометрий, то есть к развитию аденомиоза (Оразов М.Р. и соавт., 2016). В нашем исследовании не обнаружено значимой связи между инструментальными выскабливаниями полости матки после искусственного или самопроизвольного прерывания беременности и развитием НГЭ и обусловленной им ТБ ($p < 0,05$).

Определенная роль в генезе НГЭ многими клиницистами отведена хроническим экстрагенитальным заболеваниям, которые если непосредственно и не влияют на развитие эндометриоза, то снижают устойчивость организма и нередко служат основным фоном формирования стойких метаболических нарушений и ослабления защитных функций иммунной системы (Chiantera V. et al., 2017). Все эти выкладки были подтверждены в нашем исследовании. Соматические болезни преобладали у пациенток с НГЭ по сравнению с относительно здоровыми женщинами ($p > 0,05$). Сравнение распространенности экстрагенитальных болезней не выявило значимых различий как между когортами, рандомизированными по наличию ТБ, так и между группами, в которые вошли пациентки с дефицитом и без дефицита 25(OH)D ($p > 0,05$). По всей видимости, высокая частота экстрагенитальной заболеваемости при эндометриозе свидетельствует о низком индексе здоровья в этой когорте пациенток.

При расширенном алгологическом исследовании роль дефицита 25(OH)D в развитии ТБ на фоне НГЭ было подтверждена. Так, оценивая интенсивность ТБ по шкале ВАШ до лечения пациенток у пациенток с НГЭ выраженная боль была диагностирована у 40% женщин группы с дефицитом ХКФ однако этот показатель был в 1,5 раза выше, чем у исследуемых группы без дефицита ХКФ ($p > 0,05$). Частота умеренной боли в обеих группах была сопоставимой ($p = 1,00$), тогда как слабая боль беспокоила женщин группы без дефицита ХКФ в 1,7 раз чаще по сравнению с пациентками с дефицитом ХКФ ($p > 0,05$) (Таблица 1).

Таблица 1 — Динамика интенсивности боли по шкале ВАШ до и после лечения пациенток с наружным генитальным эндометриозом с тазовой болью

Период наблюдения	Боль отсутствует (0 баллов)		Слабая боль (1–3 балла)		Умеренная боль (4–6 баллов)		Выраженная боль (7–9 баллов)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пациентки с тазовой болью с дефицитом ХКФ (n=30)								
До лечения	–	–	6	20,0 ^{*,**}	12	40,0 [*]	12	40,0 ^{*,**}
Пациентки с тазовой болью без дефицита ХКФ (n=30)								
До лечения	–	–	10	33,3 ^{*,**}	12	40,0 [*]	8	26,7 ^{*,**}

Примечание — ** различия между группами статистически значимы (p<0,05)

Однако хроническая ТБ — лишь верхушка «айсберга» многочисленных проявлений эндометриоза, с которыми пациентка живет годами — все они на фоне задержки постановки диагноза, характерной для эндометриоза любой локализации, оказывают самое негативное влияние на психоэмоциональное состояние женщин с НГЭ, тем самым снижая качество жизни в целом (Токаева Э.С. и соавт., 2016.). При этом большинство пациенток настолько привыкают к боли, что иногда не представляют себе иного положения вещей. Так, по данным опроса женщин с эндометриозом, считают ли они заболевание причиной ТБ, большинство из интервьюируемых ответили отрицательно (Lee, J.H. et al., 2017).

Обращает на себя внимание тот факт, что большинство женщин до лечения страдали сочетанными формами болевого синдрома (дисменорея, диспареуния, дизурия и дисхезия), и в группе с тазовой болью с дефицитом ХКФ этот показатель был несколько выше, чем в группе с тазовой болью без дефицита ХКФ (соответственно 73,3% против 63,3%, p<0,05) (Таблица 2).

Таблица 2 — Проявления тазовой боли у пациенток основной группы до лечения

Период наблюдения	Дисменорея		Диспареуния		Дизурия		Дисхезия		Сочетание симптомов	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пациентки с тазовой болью с дефицитом ХКФ (n=30)										
До лечения	22	73,3 [*]	27	90,0 ^{*,**}	12	40,0	5	16,7 ^{**}	22	73,3 [*]
Пациентки с тазовой болью без дефицита ХКФ (n=30)										
До лечения	21	70,0 [*]	22	73,3 ^{*,**}	15	30	7	23,3 ^{**}	19	63,3%

Примечание — ** различия между группами статистически значимы (p<0,05)

В ходе исследования было установлено отсутствие статистической взаимосвязи между интенсивностью ТБ и такими сонографическими параметрами, как расположение, экзогенность, уни- и билатеральная локализация эндометриозидных кист (p>0,05).

В ходе эндоскопического исследования у всех пациенток с НГЭ были диагностированы эндометриомы и единичные эндометриозидные гетеротопии на маточных трубах, крестцово-маточных и широкой маточной связках, а также на тазовой брюшине. Всем женщинам с НГЭ была выполнена лапароскопическая энуклеация капсулы эндометриозидной кисты, коагуляция эндометриозидных очагов, в то время как в контрольной группе всем пациенткам была выполнена фертилоскопия с целью диагностики проходимости маточных труб, 8 (26,6%) — сальпингоовариолизис, 10 (33,3%) — адгезиолизис по поводу интраоперационно выявленного спаечного процесса.

Изучение характера течения НГЭ показало статистически значимые различия между группами (p<0,05). Так, у пациенток с ТБ с дефицитом ХКФ в 3,1 раза чаще имело место

рецидивирующее течение болезни в сравнении с женщинами с аналогичным болевым синдромом без дефицита ХКФ (соответственно 73,4% против 23,4%, $p < 0,05$), в то время как в когорте с безболевым течением НГЭ у пациенток с дефицитом ХКФ так же было установлено в 2,3 раза больше рецидивов, чем при нормальных его значениях (соответственно 63,4% против 26,7%, $p < 0,05$). Другими словами, при дефиците ХКФ частота рецидивирующего течения НГЭ была выше, что свидетельствует о возможной его роли в создании предпосылок к агрессивному течению болезни (Таблица 3).

Таблица 3 — Течение наружного генитального эндометриоза у пациенток основной группы

Группы		Впервые выявленный НГЭ		Рецидивирующий НГЭ	
		абс.	%	абс.	%
Пациентки с НГЭ	С тазовой болью с дефицитом ХКФ	8	26,6	22	73,4**
	С тазовой болью без дефицита ХКФ	23	76,6	7	23,4
	Без тазовой боли с дефицитом ХКФ	11	36,6	19	63,4**
	Без тазовой боли без дефицита ХКФ	22	73,3	8	26,7

Примечание — ** различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$)

Согласно современным воззрениям, в патогенезе эндометриоза задействованы многообразные и чрезвычайно сложные механизмы клеточного регулирования. При этом основные события, сопровождающие заболевание — это избыточная пролиферация, неоангиогенез, неадекватный иммунный ответ на местном уровне и асептическое воспаление. Для уточнения патогенетической роли ХКФ в развитии эндометриоза и обусловленной им ТБ было проведено морфологическое исследование биоптатов эндометриоидных кист яичников и эндометрия. При морфологическом исследовании была подтверждена активность заболевания – наличие пролиферативных изменений эпителия желез в ткани эндометриоидных кист, ангиоматоза цитогенной стромы, скопления секрета в железах эктопического эндометрия ткани эндометриоидной кисты.

Долгосрочное выживание и быстрый рост эндометриоидного очага самым непосредственным образом зависят от ангиогенеза — вставания внутрь очага вновь образующихся сосудов из окружающих тканей. Организация новых сосудов путем почкования представляет собой важнейший механизм неоваскуляризации в тканях. Доказано, что эндометриоидные гетеротопии всегда располагают собственными сосудистыми сплетениями той или иной степени выраженности. Поскольку эктопированный эндометрий создает вокруг себя активную среду, в настоящем исследовании была изучена экспрессия VEGF-A как основного маркера пролиферации.

Анализ результатов ИГХ-маркирования VEGF-A показал, что у женщин ТБ на фоне НГЭ и дефицита ХКФ в сравнении с пациентками с ТБ при адекватных уровнях 25(OH)D синтез VEGF-A существенно повышен. Так, в эндометрии на фоне сывороточного дефицита ХКФ экспрессия VEGF-A была в 2,5 раза выше, чем при нормальной концентрации 25(OH)D — $110,3 \pm 3,7\%$ против $44,2 \pm 2,8\%$ соответственно; в эктопическом эндометрии — выше в 1,9 раза, $120,3 \pm 2,2\%$ против $63,6 \pm 3,4\%$ соответственно ($p < 0,05$) (Рисунки 2-3).

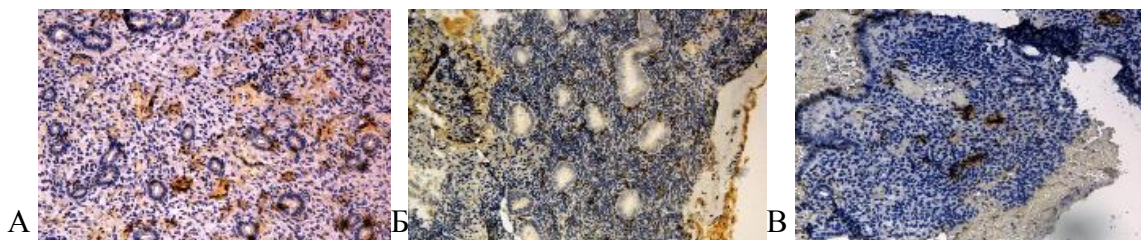


Рисунок 2— Эутопический эндометрий (метод ИГХ: антитела к VEGF-A, докрасивание гематоксилином, ув. $\times 20$): А — группа I-A, Б — группа I-Б, В — контрольная группа

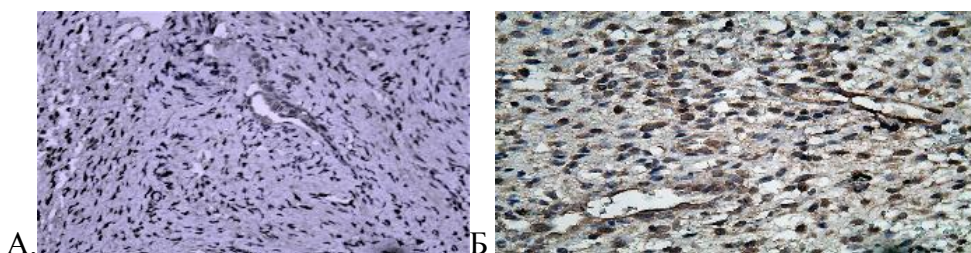


Рисунок 3 — Эндометриодная киста яичника (метод ИГХ: антитела к VEGF-A, докрасивание гематоксилином, ув. $\times 40$): А — группа I-A, Б — группа I-Б

Следующим этапом исследования стало изучение особенностей нейрогенеза. В строме эндометриодных кист яичника было отмечено увеличение ИГХ-позитивного маркирования NGF, носивших периневральный и пери- и интраганглионарный характер и сопровождающих инфильтративный рост эндометриодной ткани. Такая картина, по всей видимости, обусловлена нарушениями молекулярно-клеточных процессов в эндометрии, которые развиваются на фоне НГЭ, метаболического дисбаланса 25(OH)D и усиления неоангиогенеза. Выявлено, что экспрессия NGF в эутопическом эндометрии на фоне сывороточного дефицита ХКФ в 1,3 раза выше, чем при нормальной концентрации 25(OH)D (соответственно $47,3 \pm 3,2\%$ против $36,1 \pm 2,8\%$, $p < 0,05$); в эктопическом эндометрии - в 2 раза выше (соответственно $93,7 \pm 2,1\%$ против $45,8 \pm 1,9\%$, $p < 0,05$). Усиление местного неоангиогенеза в строме эндометрия коррелирует с дефицитом 25(OH)D и компенсаторной экспрессией VDR ($r=0,8$), что в свою очередь раскрывает один из механизмов антипролиферативного действия витамина D на ткани — ингибирование неоангиогенеза и нейрогенеза под действием 25(OH)D (Рисунки 4-5).

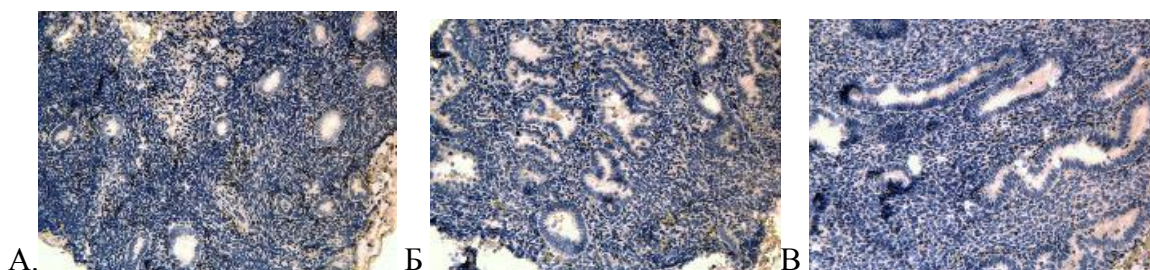


Рисунок 4 — Эутопический эндометрий (метод ИГХ: антитела к NGF, докрасивание гематоксилином, ув. $\times 20$): А — группа I-A, Б — группа I-Б, В — контрольная группа

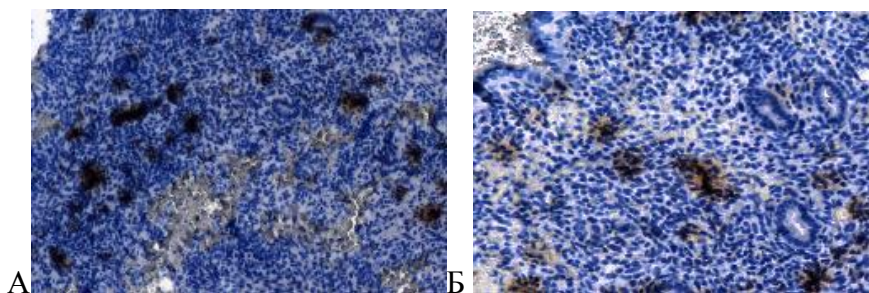


Рисунок 5 — Эндометриоидная киста яичника (метод ИГХ: антитела к NGF, докрасивание гематоксилином, ув. $\times 40$):
А — группа I-A, Б — группа I-B

Морфометрический анализ плотности ИГХ-маркирования VDR подтвердил результаты морфологического исследования. Выявлены статистически значимые различия между подгруппами с и без дефицита 25(OH)D как с болевым, так и без болевого синдрома на фоне НГЭ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

По сравнению с контролем плотность ИГХ-маркирования VDR в подгруппе с дефицитом 25(OH)D и ТБ на фоне НГЭ была выше в 3,5 раза ($p < 0,05$). Этот факт свидетельствует об усилении компенсаторной рецепции 25(OH)D в клетках маточных желез и стромы при НГЭ, что указывает на выраженный дефицит витамина D на фоне возросшей потребности (Рисунки 6-7).

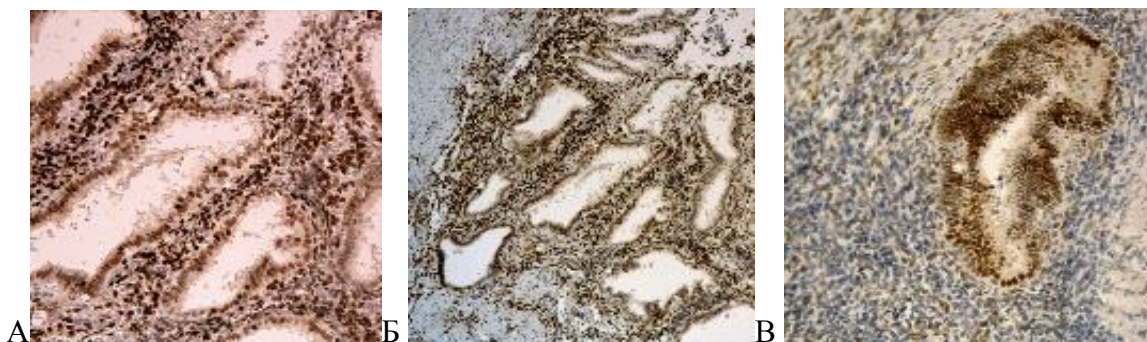


Рисунок 6 — Эутопический эндометрий (метод ИГХ: антитела к VDR, докрасивание гематоксилином, ув. $\times 40$): А — группа I-A;
Б — группа I-B; В — контрольная группа

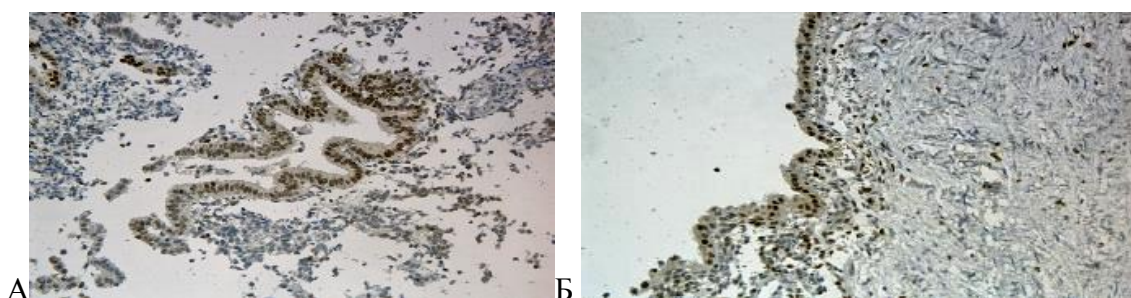


Рисунок 7 — Фрагменты капсул эндометриоидных кист яичников (метод ИГХ: антитела к VDR, докрасивание гематоксилином, ув. $\times 40$):
А — группы I-A; Б — группы I-B

Для оценки влияния дефицита 25(OH)D на тканевой гомеостаз эндометрия была выполнена оценка ИГХ-экспрессии CASP3 – «точки невозврата» апоптоза запрограммированной клеточной гибели. В ходе морфометрии были установлены статистически значимые различия относительной ИГХ-экспрессии CASP3 в сравниваемых группах.

Экспрессия CASP3 в эутопическом эндометрии была в 2 раза ниже при дефиците 25(OH)D, чем при его нормальном уровне (соответственно $16,1 \pm 1,5\%$ против $32,4 \pm 1,2\%$, $p < 0,05$), а в эктопическом эндометрии — в 3 раза ниже (соответственно $12,9 \pm 1,7\%$ против $38,4 \pm 1,2\%$, $p < 0,05$). Обнаруженные изменения свидетельствуют о смещении пролиферативно-апоптотического индекса в сторону снижения активности апоптоза в клетках эутопического и эктопического эндометрия при диагностированном дефиците 25(OH)D (Рисунки 8-9).

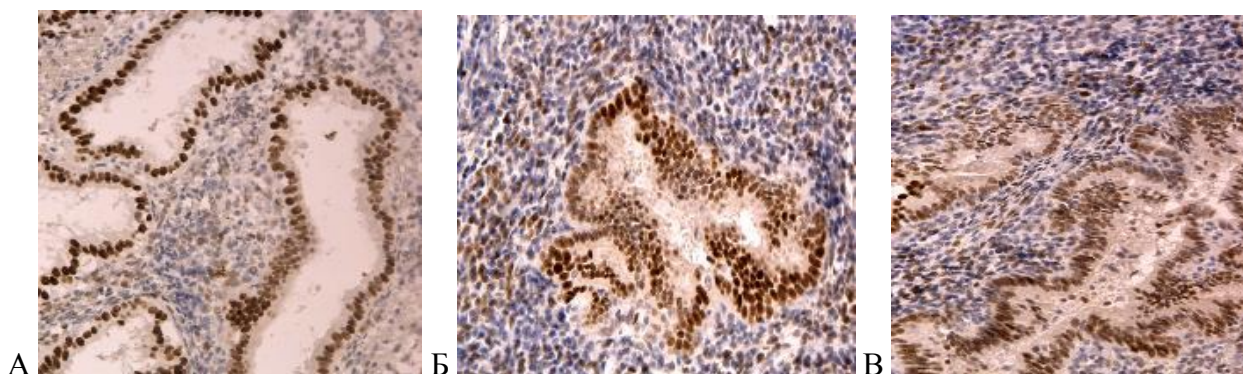


Рисунок 8 — Эутопический эндометрий (метод ИГХ: антитела к CASP3, докрасивание гематоксилином, ув. $\times 40$): А — группа I-A, Б — группа I-B, В — контрольная группа

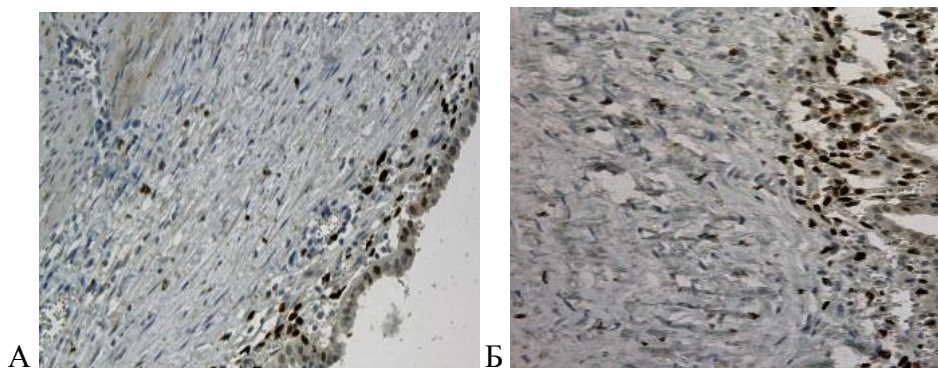


Рисунок 9 — Эндометриоидная киста яичника (метод ИГХ: антитела к CASP3, докрасивание гематоксилином, ув. $\times 40$): А — группа I-A, Б — группа I-B

Избыточный, но неполноценный ответ активированных макрофагов, обнаруженных в перитонеальной жидкости, свидетельствует о том, что в патогенезе заболевания участвует сбой иммунной защиты. Как было показано в зарубежных публикациях, для НГЭ характерно извращение иммунного ответа: цитокиновый баланс смещен в направлении Th1-реакции, что стимулирует пролиферацию цитотоксических лимфоцитов (Touboul C. et al., 2013). С целью изучения пролиферативно-воспалительного паттерна эутопического эндометрия и эндометриоидных кист у пациенток с НГЭ-ассоциированной ТБ была оценена экспрессия мРНК рецепторов провоспалительных (M1, CD80) и прорепаративных (M2, CD163) субпопуляций макрофагов в зависимости от дефицита или нормального уровня сывороточного 25(OH)D.

При изучении иммунологического гомеостаза и зависимости дифференцировки макрофагов от концентрации 25(OH)D в плазме крови установлена сильная обратная корреляция ($r = -0,81$) между величиной дефицита 25(OH)D и экспрессией рецепторов субпопуляций макрофагов. Так, в группе I-A по сравнению с группой I-B выявлен высокий

уровень относительной экспрессии CD80 (провоспалительной субпопуляции макрофагов) в эутопическом эндометрии наряду с низким уровнем относительной экспрессии CD163 (прорепаративной субпопуляции): $4,37 \pm 0,21$ и $1,02 \pm 0,17$ у.е. vs $1,86 \pm 0,41$ и $2,56 \pm 0,59$ у.е. соответственно при значениях в контрольной группе — $1,32 \pm 0,1$ и $2,15 \pm 1,11$ у.е. соответственно ($p < 0,05$). Противоположные данные наблюдали в группе I-Б: $1,86 \pm 0,41$ и $2,56 \pm 0,59$ у.е. vs $1,97 \pm 0,43$ и $3,12 \pm 0,47$ у.е. при значениях в контрольной группе — $1,32 \pm 0,11$ у.е. и $2,15 \pm 1,11$ у.е. ($p < 0,05$). Такая зависимость экспрессии генов иммунологического гомеостаза от концентрации сывороточного 25(OH)D была выявлена в эндометриоидных кистах яичников: значения CD80 в группе I-Б ($1,97 \pm 0,43\%$) ниже в 2,3 раза, чем в группе I-А ($4,56 \pm 0,23\%$), а экспрессия CD163 ($3,52 \pm 0,47\%$), наоборот, выше — в 2,2 раза ($1,58 \pm 0,15\%$) ($p < 0,05$) (Таблица 4).

Таблица 4 — Экспрессия генов в эутопическом эндометрии пациенток когорты I, $M \pm SD$, у.е. ($p < 0,05$)

Ген	Пациентки с ТБ и дефицитом ХКФ		Пациентки с ТБ без дефицита ХКФ		Контрольная группа
	Эутопический эндометрии	Эктопический эндометрий	Эутопический эндометрии	Эктопический эндометрий	
<i>CD80</i>	$4,37 \pm 0,21^*$	$4,56 \pm 0,23^*$	$1,86 \pm 0,41$	$1,97 \pm 0,43$	$1,32 \pm 0,11$
<i>CD163</i>	$1,02 \pm 0,17$	-	$2,56 \pm 0,59$	-	$2,15 \pm 1,11$
<i>VDR</i>	$5,78 \pm 0,25^*$	$6,12 \pm 0,21^*$	$2,31 \pm 0,27$	$2,98 \pm 0,32$	$1,82 \pm 0,17$
<i>1α-ОН</i>	$2,31 \pm 0,11^*$	$3,23 \pm 0,13^*$	$0,92 \pm 0,13$	$1,31 \pm 0,11$	$0,63 \pm 0,11$
<i>24-ОН</i>	$3,78 \pm 0,18^*$	$4,45 \pm 0,23^*$	$1,51 \pm 0,14$	$1,78 \pm 0,18$	$1,23 \pm 0,15$

Примечание — у.е. — условные единицы, * — различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$)

Результаты ПЦР-РВ позволили установить наличие зависимости между метаболизмом 25(OH)D в клетках эутопического эндометрия и эндометриоидных кист и его установленным дефицитом в плазме крови. У женщин с дефицитом 25(OH)D экспрессия генов, кодирующих ферменты 1 α -ОН и 24-ОН, превышает данный показатель и в контрольной группе, и подгруппах без ТБ на фоне НГЭ ($p < 0,05$)

Таким образом, в ходе исследования установлено, что достоверной генетической детерминантой болевых форм наружного генитального эндометриоза является дефектная экспрессия генов *1 α -ОН*, *24-ОН*, *VDR*, кодирующих ключевые звенья метаболического пути холекальциферола. В строме эутопического и ectопического эндометрия пациенток с дефицитом ХКФ экспрессия указанных генов была более чем в 2,5 раза выше в сравнении с женщинами без его дефицита ($p < 0,05$). На основании исследования экспрессии сочетания этих генов становится возможным прогнозировать рецидивы наружного генитального эндометриоза и оздоравливать женщин с пониженным содержанием холекальциферола в крови.

Важнейшим вопросом менеджмента тазовой боли, обусловленной НГЭ, является правильный выбор метода лечения обследованных пациенток. Тактика ведения пациенток после лапароскопической и морфологической верификации диагноза НГЭ соответствовало действующим клиническим рекомендациям «Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация», утвержденным в 2016 году Министерством здравоохранения РФ ID: KP259. Все женщины с НГЭ принимали диеногест в дозе 2 мг в сутки в течение 6 мес. Пациенткам когорты с тазовой болью препарат был назначен для купирования болевого синдрома и профилактики рецидива НГЭ, пациенткам когорты II — для профилактики рецидива НГЭ. Женщины с

дефицитом 25(OH)D в обеих когортах на протяжении 6 месяцев принимали перорально препараты холекальциферола в дозах, регламентированных федеральными клиническими рекомендациями РАЭ «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика утвержденным в 2015 году Министерством здравоохранения РФ.

В многочисленных клинических исследованиях было доказано, что диеногест в дозе 2 мг/сут успешно купирует боль, связанную с эндометриозом, включая дисменорею, предменструальную боль, диспареунию и диффузную ТБ, в том числе по сравнению с плацебо (Strowitzki T. et al., 2010). Оценивая динамику интенсивности ТБ на протяжении лечения, обращает на себя внимание тот факт, что выраженная боль была купирована без рецидивов в обеих группах уже через 3 месяца лечения. Как в группе пациенток с дефицитом 25(OH)D, так и в группе с нормальными его значениями доля пациенток с умеренной болью сократилась через 3 месяца в 1,3 раза, через 6 месяцев — в 3,2 раза и в 2 раза соответственно. Рецидив умеренной ТБ через 6 месяцев не отмечен ни у одной пациентки. В числе самых распространенных симптомов болевого синдрома — диспареуния и дисменорея. Их частота у пациенток с дефицитом 25(OH)D до начала лечения составила 73,3% и 90%, через 12 месяцев наблюдения — 6,6% и 3,3% соответственно. Таким образом, на фоне восполнения дефицита 25(OH)D болевой синдром у пациенток с НГЭ и недостаточностью витамина D купирование симптомов ТБ было достоверно эффективнее по сравнению с мототерапией диеногестом ($p > 0,05$).

Частота рецидивов НГЭ на фоне приема диеногеста более 24 нед после оперативного удаления эндометриом была изучена в работе Lee J.H. et al. (2018). По данным автора, облегчить боль удалось как в подгруппе пациенток с рецидивом только симптомов эндометриоза, так и при рецидиве эндометриомы.

Рецидивы ТБ через 12 месяцев терапии в группе пациенток с НГЭ с тазовой болью и дефицитом 25(OH)D были отмечены в 2,3 раза реже, чем в группе пациенток с нормальным его значением (соответственно 10,0% против 23,3%, $p < 0,05$). Результаты нашего исследования по частоте рецидивов НГЭ согласуются с литературными данными Lee J.H. et al. (2018). Важно, что у женщин с исходным дефицитом 25(OH)D не было зарегистрировано ни одного рецидива заболевания, что позволяет предположить, что нормализация уровня D при его дефиците у пациенток с НГЭ вне зависимости от наличия ТБ на фоне болезни эффективно его профилактирует рецидив. Подобный эффект холекальциферола может быть объяснен плейотропным действием этого прогормона практически на все органы и системы человеческого организма (Таблица 5).

Таблица 5 — Динамика интенсивности боли по шкале ВАШ до и после лечения пациенток с наружным генитальным эндометриозом с тазовой болью

Период наблюдения	Боль отсутствует (0 баллов)		Слабая боль (1–3 балла)		Умеренная боль (4–6 баллов)		Выраженная боль (7–9 баллов)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пациентки с тазовой болью с дефицитом ХКФ (n=30)								
До лечения	–	–	6	20,0 ^{*,**}	12	40,0 [*]	12	40,0 ^{*,**}
Через 3 мес лечения	4	13,3 [*]	10	33,3 [*]	16	53,3 [*]	–	–
Через 6 мес лечения	26	86,7 ^{*,**}	4	13,3 ^{*,**}	–	–	–	–
Через 12 мес наблюдения	27	90,0 ^{*,**}	3	10,0 ^{*,**}	–	–	–	–
Пациентки с тазовой болью без дефицита ХКФ (n=30)								
До лечения	–	–	10	33,3 ^{*,**}	12	40,0 [*]	8	26,7 ^{*,**}
Через 3 мес лечения	4	13,3 [*]	10	33,3	16	53,3 [*]	–	–
Через 6 мес лечения	18	60,0 ^{*,**}	12	40,0 ^{*,**}	–	–	–	–
Через 12 мес наблюдения	23	76,7 ^{*,**}	7	23,3 ^{*,**}	–	–	–	–

Примечание — *различия между результатами до и после лечения внутри групп пациенток с наружным генитальным эндометриозом с тазовой болью статистически значимы ($p < 0,05$), ** различия между результатами до и после лечения между группами с наружным генитальным эндометриозом с тазовой болью достоверны ($p < 0,05$)

Вышеизложенное позволяет заключить, что включение препаратов холекальциферола при его сывороточном дефиците в комплексную терапию тазовой боли, обусловленной НГЭ, способствует повышению эффективности терапии. Через 6 месяцев слабая боль по оценке с использованием алгологических шкал ВАШ и NRS сохранялась у 13,3% пациенток против 40,0% у не получавших препараты ХКФ и в 2,3 раза были отмечены рецидивы тазовой боли в течение года наблюдения (соответственно 10,0% против 23,3%, $p < 0,05$).

Одним из самых важных критериев оценки эффективности лечения является частота побочных эффектов. Характерными побочными эффектами у пациенток с ТБ на фоне НГЭ были межменструальные мажущие кровяные выделения, которые у пациенток с НГЭ с тазовой болью и дефицитом на фоне применения препаратов ХКФ наблюдались в 1,5 раза реже по сравнению с пациентками без дефицита 25(OH)D, получавших монотерапию диеногестом (соответственно 33,3% против 50%, $p < 0,05$). Головные боли и головокружения беспокоили пациенток, получающих комплексную терапию с включением препаратов ХКФ в 1,8 раза реже в сравнении с женщинами, получающими монотерапию диеногестом (соответственно 16,7% против 30,0%, $p < 0,05$).

Среди побочных эффектов у пациенток с НГЭ без ТБ были зафиксированы межменструальные кровяные выделения, частота которых была в 1,8 раза ниже в группе без дефицита 25(OH)D в сравнении с пациентками с его нормальными значениями ($p < 0,05$). Головной болью и головокружениями пациентки на фоне терапии препаратами холекальциферола страдали в 2,3 раза реже по сравнению с женщинами, получающими монотерапию диеногестом ($p < 0,05$). Также было установлено, что частота нарушений сна и эмоциональной лабильности в группе с дефицитом ХКФ была ниже, чем в группе без дефицита — в 2,2 и 1,9 раза соответственно ($p < 0,05$). Все эти результаты свидетельствуют о том, что дотация экзогенного витамина D улучшает переносимость терапии и снижает частоту побочных эффектов (Таблица 6).

Таблица 6 — Побочные эффекты при лечении диеногестом пациенток основной группы

Жалобы пациенток на фоне терапии	Основная группа, n=120							
	Группа I-A		Группа I-B		Группа II-A		Группа II-B	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Приливы жара	2	6,7	1	3,3	3	10,0	1	3,3
Потливость	1	3,3	2	6,7	1	3,3	2	6,7
Эмоциональная лабильность	9	30,0	12	40,0	7	23,3	13	43,3
Нарушение сна	6	20,0	10	33,3*	5	16,7	11	36,7*
Головная боль/головокружение	5	16,7	9	30,0*	6	20,0	14	46,7
Увеличение массы тела	5	16,7	3	10,0	4	14,3	3	10,0
Межменструальные мажущие кровяные выделения	10	33,3	15	50,0*	9	30,0	16	53,3*
Снижение либидо	4	13,3	3	10,0	3	10,0	2	6,7
Акне	6	20,0	9	30,0	7	23,3	9	30,0
Сухость во влагалище	2	6,7	1	3,3	2	6,7	1	3,3

Примечание — *различия между результатами до и после лечения внутри групп пациенток с наружным генитальным эндометриозом с тазовой болью статистически значимы ($p < 0,05$)

Таким образом, в настоящем исследовании показана патогенетическая роль дефицита 25(ОН)D в формировании и прогрессировании ТБ на фоне НГЭ, раскрыты ведущие механизмы этих процессов, а также обосновано назначение препаратов ХКФ для восполнения сывороточного 25(ОН)D при комплексной терапии эндометриоз-обусловленной ТБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в исследовании результаты свидетельствуют о том, что одним из триггеров реализации и прогрессирования ТБ на фоне НГЭ служит сывороточный дефицит витамина D. В условиях дефектного метаболизма антипролиферативное действие 25(ОН)D снижается, что создает условия для прогрессирования эндометриоза и, как следствие, формирование и/или прогрессирование болевого синдрома на фоне усиления нейроангиогенеза и повышения локальной сенсорной иннервации. Ввиду высокой распространенности дефицита D в популяции российских женщин, представляется целесообразным исследование сывороточной концентрации 25(ОН)D у пациенток с ТБ, обусловленной НГЭ. Ведение больных, изучаемой когорты, подразумевает применение расширенных алгологических тестов не только для диагностики степени выраженности и интенсивности болевого синдрома, но и для наблюдения за купированием ТБ на протяжении лечения. Для повышения эффективности лечения и снижения частоты рецидивов НГЭ в комплексную терапию ТБ на фоне НГЭ у пациенток с дефицитом сывороточного витамина D приоритетным является дотация препаратов холекальциферола в дозах, регламентированных федеральными клиническими рекомендациями.

Проведенное исследование позволяет сделать следующие **выводы**:

1. Факторами риска развития тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе являются позднее менархе (ОШ=9,31; 95% ДИ: 2,68–32,33); расстройства менструации (ОШ=4,96; 95% ДИ: 2,07–11,89); возраст первой беременности старше 35 лет (ОШ=2,6; 95% ДИ: 0,93–7,28); гиперплазия эндометрия в анамнезе (ОШ=2,57; 95% ДИ: 1,2–5,52); миома матки (ОШ=2,18; 95% ДИ: 1,03–4,62), перенесенные воспалительные заболевания органов малого таза (ОШ=1,99; 95% ДИ: 0,95–4,13); сывороточный недостаток 25(ОН)D - менее 30 нг/мл (ОШ=1,5; 95% ДИ: 0,49–2,25).

2. Особенностью течения наружного генитального эндометриоза у пациенток с дефицитом холекальциферола является более высокая частота рецидивов ($p < 0,05$). В сравнении с женщинами, имеющими адекватный сывороточный уровень холекальциферола, рецидивирующее течение болезни при наличии тазовой боли наблюдается в 3,1 раза чаще (соответственно 73,4% против 23,4%, $p < 0,05$), при безболевогой форме - в 2,3 раза чаще (соответственно 63,4% против 26,7%, $p < 0,05$).

3. Достоверной генетической детерминантой болевых форм наружного генитального эндометриоза является дефектная экспрессия генов *1 α -OH*, *24-OH*, *VDR*, кодирующих ключевые звенья метаболического пути холекальциферола. В строме эутопического и эктопического эндометрия пациенток с дефицитом холекальциферола экспрессия указанных генов более чем в 2,5 раза выше в сравнении с женщинами без его дефицита ($p < 0,05$). На основании исследования экспрессии сочетания этих генов становится возможным прогнозировать рецидивы наружного генитального эндометриоза и оздоравливать женщин с пониженным содержанием холекальциферола в крови.

4. Сывороточный дефицит холекальциферола способствует повышению активности неоангиогенеза и нейрогенеза, а также приводит к угнетению апоптоза в эутопическом и эктопическом эндометрии. Об этом свидетельствует повышение на фоне дефицита сывороточного витамина D в эутопическом эндометрии интенсивности ИГХ - маркирования антител к VEGF-A в 2,5 раза ($p < 0,05$) и NGF в 1,3 раза ($p < 0,05$) в сравнении с его нормальной концентрацией (VEGF-A соответственно — $110,3 \pm 3,7\%$ против $44,2 \pm 2,8\%$, $p < 0,05$; NGF — $47,3 \pm 3,2\%$ против $36,1 \pm 2,8\%$, $p < 0,05$); повышение в эктопическом эндометрии ИГХ - маркирования VEGF-A в 1,9 раза и NGF - в 2 раза (VEGF-A соответственно — $120,3 \pm 2,2\%$ против $63,6 \pm 3,4\%$, $p < 0,05$; NGF — $93,7 \pm 2,1\%$ против $45,8 \pm 1,9\%$, $p < 0,05$), а также снижение ИГХ-маркирования CASP3 при дефиците холекальциферола в эутопическом эндометрии в 2 раза ($p < 0,05$) и в эктопическом эндометрии в 3 раза ($p < 0,05$) по сравнению с нормальным его уровнем [соответственно $16,1 \pm 1,5\%$ против $32,4 \pm 1,2\%$, ($p < 0,05$) и $12,9 \pm 1,7\%$ против $38,4 \pm 1,2\%$, ($p < 0,05$)].

5. Интенсивность тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе имеет прямую корреляцию ($r = 0,98$) с дефицитом сывороточного холекальциферола. Выраженная боль по шкале ВАШ (от 4 до 8 баллов) у пациенток изучаемой когорты при дефиците сывороточного холекальциферола наблюдается в 1,5 раза чаще, чем при нормальной его концентрации (40,0% против 26,7%, $p < 0,05$).

6. Включение препаратов холекальциферола при его дефиците в комплексную терапию тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом, способствует повышению эффективности лечения (через 6 месяцев слабая боль по оценке с использованием алгологических шкал ВАШ и NRS сохраняется у 13,3% пациенток против 40,0% у не получавших препараты холекальциферола) и в 2,3 раза уменьшает частоту рецидива тазовой боли в течение года наблюдения (соответственно 10,0% против 23,3%, $p < 0,05$).

Полученные результаты дают основание сформулировать следующие практические рекомендации:

1. Пациенткам с тазовой болью при наружном генитальном эндометриозе показано исследование сывороточной концентрации 25(OH)D.

2. При установленном дефиците холекальциферола в плазме крови в комплексную терапию тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом, необходимо включать препараты холекальциферола в дозах, регламентированных в соответствии с клиническими рекомендациями РАЭ «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и

профилактика», в зависимости от сывороточной концентрации 25(OH)D (адекватные уровни - ≥ 30 нг/мл, недостаточность- ≥ 20 и < 30 нг/мл, дефицит < 20 нг/мл), строго контролируя их адекватность популяционным нормам. Пациенткам с адекватным уровнем сывороточной концентрации 25(OH)D следует рекомендовать прием препаратов холекальциферола в профилактических дозах.

3. Оценку динамики купирования болевого синдрома при наружном генитальном эндометриозе необходимо проводить на основе расширенных алгологических тестов шкал ВАШ и NRS.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Перспективными по проблематике диссертации следует считать исследования, посвященные выявлению роли метаболизма холекальциферола и его генетических детерминант при других формах эндометриоза и при других гинекологических заболеваниях, сопровождающихся нарушениями пролиферации и апоптоза.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Токаева, Э.С. Качество жизни пациенток с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью / Э.С. Токаева, М.Р. Оразов, Л.К. Барсегян // Московский хирургический журнал. – 2016. – Т. 51, № 5. – С.19-21.

2. Барсегян, Л.К. Предикторы возникновения нарушения костного метаболизма у женщин с тазовой болью, обусловленной эндометриозом / Л.К. Барсегян, М.Р. Оразов, Э.С. Токаева // Московский хирургический журнал. – 2016. – Т. 51, № 5. – С. 13-15.

3. Нарушение обмена гистамина в патогенезе хронической тазовой боли у пациенток с наружным генитальным эндометриозом / М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, Л.К. Барсегян [и соавт.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2016. – Т.61, №2. – С. 56-60.

4. Токаева, Э.С. Особенности коморбидного статуса у пациенток с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью / Э.С. Токаева, М.Р. Оразов, Л.К. Барсегян // Хирургическая практика. – 2016. - №3. – С.24-26.

5. Барсегян, Л.К. Факторы риска при эндометриоз-ассоциированной тазовой боли / Л.К. Барсегян, М.Р. Оразов, Э.С. Токаева // Хирургическая практика. – 2016. - №3. - С. 32-34.

6. Эффективность лечения тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом / М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, Е.Н., Л.К. Барсегян [и соавт.] // Трудный пациент. – 2017. – Т. 15, №8-9. – С. 24-27.

7. Оценка болевого синдрома пациенток с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью, обусловленной наружным генитальным эндометриозом / М.Р. Оразов, Е.Н. Носенко, М.Б. Хамошина, Л.К. Барсегян [и соавт.] // Акушерство, гинекология и репродукция. -2017. – Т. 11, №2. – С. 69-73.

8. Сексуальная функция женщин с эндометриозом. «Когда любовь причиняет боль»: систематический обзор влияния хирургического и медикаментозных методов лечения эндометриоза на сексуальную функцию женщин / М.Р. Оразов, Е.Н. Носенко, Л.В. Покуль, Л.К. Барсегян [и соавт.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2017. – №3. – С. 133-143.

9. Нарушение обмена нейромедиаторов при эндометриоз-ассоциированной тазовой боли / М.Р. Оразов, А.О. Духин, А.А. Оразмурадов, Э.С. Токаева [и соавт.] // Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению. II

Национальный конгресс: сборник тезисов. – 2017. – С. 74.

10. Токаева, Э.С. Структура экстрагенитальных заболеваний у женщин с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью / Э.С. Токаева, М.Р. Оразов, Л.К. Барсегян // XI Международный конгресс по репродуктивной медицине: сборник тезисов. – 2017. – С.76-77.

11. Токаева, Э.С. Психоэмоциональный статус пациенток с тазовой болью, обусловленной эндометриозом / Э.С. Токаева, М.Р. Оразов, Л.К. Барсегян // XI Международный конгресс по репродуктивной медицине: сборник тезисов. – 2017. – С. 130-132.

12. Барсегян, Л.К. Маркеры нарушения костного метаболизма у пациенток с тазовой болью, ассоциированной с эндометриозом (тезисы) / Л.К. Барсегян, М.Р. Оразов, Э.С. Токаева // XI Международный конгресс по репродуктивной медицине. – 2017. – С. 22-23.

13. Барсегян, Л.К. Причинно-следственные детерминанты развития эндометриоз-ассоциированной тазовой боли / Л.К. Барсегян, М.Р. Оразов, Э.С. Токаева // XI Международный конгресс по репродуктивной медицине: сборник тезисов. – 2017. – С. 25-26.

14. Предикативные агенты, определяющие развитие тазовой боли, обусловленной эндометриозом / Э.С. Токаева, Л.К. Барсегян, А.В. Минаева, Д.С. Новгин // X Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии: сборник тезисов. – 2017. – С. 60-61.

15. Токаева, Э.С. Взаимосвязь между эндометриоз-индуцированной тазовой болью и некоторыми мультифакториальными заболеваниями / Э.С. Токаева, М.Р. Оразов, Л.К. Барсегян // XXIII Всероссийский конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья»: сборник тезисов. – 2017. – С. 71-72.

16. Токаева, Э.С. Иннервационный аппарат матки при тазовой боли, обусловленной аденомиозом / Э.С. Токаева, М.Р. Оразов, Л.К. Барсегян // Материалы XVIII Всероссийского научно-образовательного форума Мать и Дитя: сборник тезисов. – 2017. – С. 155-156.

17. Токаева, Э.С. Роль ноциогенов в патогенезе тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом / Э.С. Токаева, М.Р. Оразов, Л.К. Барсегян // Материалы XVIII Всероссийского научно-образовательного форума Мать и Дитя: сборник тезисов. – 2017. – С. 156-157.

18. Оразов М.Р. Уровень витамина D у женщин с эндометриоз – ассоциированной тазовой болью / М.Р. Оразов, М.Б. Хамошина, А.А. Оразмурадов, Л.К. Барсегян [и соавт.] // Доктор.Ру. – 2017. – Т. 138, №9. – С. 17–20

19. Оразов М.Р. Витамин D3 (холекальциферол) и тазовая боль, индуцированная эндометриозом яичников / М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, Л.К. Барсегян [и соавт.] // Трудный пациент. – 2018. – Т. 16, №4. – С. 34–39.

20. Нейрогенез – ключевое звено патогенеза тазовой боли, обусловленной аденомиозом / М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, Л.К. Барсегян [и соавт.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2018. – Т. 62, №1. – С. 59–64.

21. Combination therapeutic options in the treatment of the luteal phase deficiency / M.R. Orazov, V.E. Radzinskiy, E.N. Nosenko, E.S. Tokaeva [et al.] // Gynecological Endocrinology. – 2018. – Vol. 33. - № Sup 1. – p. 1-4.

ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ТЕРАПИИ ТАЗОВОЙ БОЛИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

Барсегян Лилит Корюновна (Россия)

В диссертации разработана новая научная идея, дополняющая концепцию патогенеза тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе. Получены приоритетные данные о роли генов, ответственных за синтез ферментов метаболизма холекальциферола, и механизмах формирования болевого синдрома у пациенток изучаемой когорты. Показана патогенетическая роль дефицита холекальциферола в прогрессировании неоангиогенеза и нейрогенеза при тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом. Установлено, что на фоне дефицита холекальциферола возникает дисбаланс метаболических путей холекальциферола, запускающий аномальную экспрессию генов, ответственных за его метаболизм, что сопровождается выраженным смещением пролиферативно-апоптотического индекса в сторону усиления пролиферации и угнетения апоптоза. Доказана взаимосвязь между дефицитом холекальциферола и интенсивностью эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома. Научно обоснован комплексный подход к диагностике и комбинированному лечению тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе, предусматривающий коррекцию и профилактику сывороточного дефицита холекальциферола. Показано, что включение препаратов холекальциферола при его дефиците в комплексную терапию тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом, способствует снижению интенсивности болевого синдрома в 4 раза после 6 месяцев лечения и на 13,3% уменьшает частоту рецидивов тазовой боли ($p < 0,05$).

CHOLECALCIFEROL OF PATHOGENESIS AND TREATMENT OF PELVIC PAIN ASSOCIATED WITH EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

Barsegian Lilit Koryunovna (Russia)

The thesis deals with the problem of pelvic pain due to external genital endometriosis. The study developed a new scientific idea, supplementing the concept of the pathogenesis of pelvic pain in external genital endometriosis. Obtained priority data on the role of genes responsible for synthesis of enzymes of a metabolism of cholecalciferol, and the mechanism of pain syndrome in patients of the study cohort. Identified a pathogenic role of the deficiency of cholecalciferol in the progression of neoangiogenesis and neurogenesis in pelvic pain due to external genital endometriosis. It is established that on the background of deficiency of cholecalciferol there is an imbalance of metabolic pathways cholecalciferol, which triggers abnormal expression of genes responsible for its metabolism, which is accompanied by a pronounced shift of the proliferative-apoptotic index in the direction of an increased proliferation and inhibition of apoptosis. Proven correlation between the deficiency of cholecalciferol and intensity of endometriosis-associated pain syndrome. Scientifically based integrated approach to diagnosis and combined treatment of pelvic pain with external genital endometriosis involving the correction and prevention of serum deficiency of cholecalciferol. It is shown that the inclusion of preparations of cholecalciferol in case of its deficiency in the complex therapy of pelvic pain due to external genital endometriosis, reduces the intensity of pain 4 times after 6 months of treatment and 13.3% decreases the rate of recurrence of pelvic pain ($p < 0.05$).