

## ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БЕСПЛОДНЫХ ПАЦИЕНТОК С УРОВНЕМ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D

Ахметова Е.С.

*ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», Чита, e-mail: pochta@chitgma.ru*

Нормальное содержание витамина D в крови является одним из ключевых факторов, обеспечивающих гинекологическое здоровье и реализацию репродуктивной функции женщины. D-гормон обеспечивает созревание фолликула и рост эндометрия, поэтому его дефицит, в свою очередь, негативно влияет на фертильность, процессы имплантации и развитие беременности. Цель исследования – провести анализ акушерско-гинекологической заболеваемости у пациенток с эндокринной формой бесплодия, а также изучить влияние дефицита витамина D на репродуктивную функцию женщин. Обследованы 70 пациенток с эндокринным бесплодием в возрасте 25–40 лет. Критериями исключения стали пациентки с трубно-перитонеальными и неуточненными формами бесплодия, сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, женщины старше 40 лет. Объем исследования включал определение уровня витамина D по содержанию 25(OH)D в сыворотке крови методом ИФА. В контрольную группу включены 50 женщин, не имеющих проблем с зачатием. В результате проведенного исследования выявлено, что женщины с бесплодием имеют низкую обеспеченность витамином D и высокую гинекологическую и соматическую заболеваемость. Дефицит витамина D у пациенток с бесплодием встречается в 3,5 раза чаще, особенно при наличии синдрома поликистозных яичников и эндометриоза, в сравнении с женщинами без нарушения репродуктивной функции.

Ключевые слова: бесплодие, витамин D, ожирение, гинекологическая патология, эндометриоз.

## EVALUATION OF THE RELATIONSHIP OF GYNECOLOGICAL MORBIDITY OF INFERTILE PATIENTS WITH THE LEVEL OF VITAMIN D PROVISION

Akhmetova E.S.

*Chita State Medical Academy, Chita, e-mail: pochta@chitgma.ru*

The normal content of vitamin D in the blood is one of the key factors ensuring gynecological health and the realization of a woman's reproductive function. D-hormone ensures the maturation of the follicle and the growth of the endometrium, so its deficiency, in turn, negatively affects fertility, implantation processes and pregnancy development. The aim of the study was to analyze obstetric and gynecological morbidity in patients with endocrine infertility, as well as to study the effects of vitamin D deficiency on the reproductive function of women. 70 patients with endocrine infertility aged 25–40 years were examined. The exclusion criteria were patients with tubal-peritoneal and unspecified forms of infertility, type 1 and type 2 diabetes mellitus, women over 40 years old. The scope of the study included determining the level of vitamin D by the content of 25 (OH)D in blood serum by the IFA method. The control group included 50 women who do not have problems with conception. As a result of the study, it was revealed that women with infertility have low vitamin D availability and high gynecological and somatic morbidity. Vitamin D deficiency in patients with infertility occurs 3.5 times more often, especially in the presence of polycystic ovary syndrome and endometriosis, compared with women without reproductive dysfunction.

Keywords: infertility, vitamin D, obesity, gynecological pathology, endometriosis.

Повышение рождаемости в России является одной из основных медицинских и социальных задач. Во всем мире наблюдается тенденция к снижению показателя рождаемости ввиду неудовлетворительного состояния репродуктивного здоровья населения, увеличения количества бесплодных пар. Для физиологического функционирования репродуктивной системы женщины и метаболизма половых гормонов необходимы витамины, в частности витамин D. Доказано, что 1 млрд человек во всем мире имеют дефицит витамина D или его

недостаточность [1]. Его дефицит негативно влияет на фертильность, процессы имплантации и развития беременности. Это связано с тем, что витамин D относится к стероидным гормонам с эндокринным, паракринным и аутокринным эффектом. Он контролирует 3% генома, влияя на различные физиологические процессы, участвует в контроле за процессами инсулинорезистентности и уровнем инсулина в крови [2]. Витамин D является регулятором эндометриальной экспрессии NOXA-10 – гена, критичного для процесса имплантации, участвует во взаимодействии эмбриона и эндометрия, с помощью различных молекулярных и цитокиновых механизмов улучшая имплантацию эмбриона [3]. На женскую репродуктивную систему витамин D воздействует опосредованно, через стимуляцию синтеза стероидных гормонов (эстрогенов, прогестерона, тестостерона), которые необходимы для правильного созревания фолликулов и эндометрия, поэтому вероятность наступления беременности естественным способом и при помощи экстракорпорального оплодотворения повышается у женщин с уровнем витамина D  $\geq 30$  нг/мл, также у них выше скорость имплантации [4, 5, 6]. Дефицит витамина D, по мнению экспертов Международного эндокринологического общества [7], определяется как уровень 25(OH)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл, показатели 20–30 нг/мл должны расцениваться как недостаточность, оптимальные значения – более 30 нг/мл.

**Цель исследования.** Оценить взаимосвязь гинекологической заболеваемости бесплодных пациенток с уровнем обеспеченности витамином D.

**Материалы и методы исследования.** Проведено обследование 120 пациенток, в результате чего были выделены 2 группы. В 1-ю группу вошли 70 пациенток, имеющих диагноз «Бесплодие», выставленный согласно общепринятым критериям бесплодия. Все женщины состояли в браке и отмечали наличие регулярной половой жизни без контрацепции. Во 2-ю группу (контрольную) включены 50 женщин, не имеющих проблем с зачатием. Критериями исключения явились: трубно-перитонеальное и неуточненные формы бесплодия, сахарный диабет 1-го и 2-го типа, возраст женщин старше 40 лет. Возраст исследуемых составил от 25 до 40 лет. Всем пациенткам было проведено исследование содержания 25(OH)D в сыворотке крови методом ИФА. Оценка состояния эндометрия проводилась с использованием пайпель биопсии эндометрия на 7–9-й день менструального цикла с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием материала, которое включало в себя определение в эндометрии маркеров иммунокомпетентных клеток, степень присутствия которых коррелирует с наличием и активностью воспалительного процесса. Степень выраженности хронического эндометрита по маркерам иммунокомпетентных клеток оценивалось по количеству позитивных клеток в поле зрения: для CD138 клеток увеличение более 3, для CD56 – более 20 [8].

Статистический анализ проведен согласно принципам Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациям «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [9, 10]. Анализ нормальности распределения признаков с учетом преимущественной численности исследуемых групп, равной 50 женщин и более, проводился путем оценки критерия Колмогорова–Смирнова. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального в исследуемых группах, полученные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>). Парное сравнение изучаемых независимых групп по одному количественному признаку проводилось с помощью критерия Манна–Уитни. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных исследования проводилось при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы [11]. Во всех случаях  $p < 0,05$  считали статистически значимым. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, США).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Возраст женщин в группе пациенток с бесплодием составлял 34,0 (32,7; 34,0) лет, в группе контроля – 32,0 (31,7; 33,1) лет ( $U=1537,0$ ,  $p=0,26$ ). При этом количество пациенток старше 35 лет в исследуемых группах также статистически значимо не отличалось: в 1-й группе – 42,9% (30/70), во 2-й группе – 38,0% (19/50) ( $\chi^2=0,29$ ,  $p=0,59$ ). Большая часть женщин обеих групп – 74,3% (52/70) и 76,0% (38/50) соответственно – проживали в городе ( $\chi^2=0,05$ ,  $p=0,83$ ). В зарегистрированном браке состояли 60,0% (42/70) и 56,0% (28/50) пациенток в каждой соответствующей группе ( $\chi^2=0,19$ ,  $p=0,66$ ).

При анализе вредных привычек выявлено, что большинство пациенток обеих групп были некурящие: 87,1% (61/70) и 90,0% (45/50) соответственно ( $\chi^2=0,23$ ,  $p=0,63$ ).

Бесплодие у большинства женщин в 1-й группе было вторичным и составило 67,1% (47/70) от общего числа случаев.

Инфекционный пейзаж в обеих группах в большинстве статистически значимо не отличался ( $\chi^2=4,44$ ,  $df=4$ ,  $p=0,35$ ). Так, в 1-й группе *Chlamydia trachomatis* выявлена в 4,3% (3/70) случаев, *Ureaplasma urealyticum*/Mycoplasma hominis в титре более  $10^4$  определялись у 28,6% (20/70) женщин, *Mycoplasma genitalium* диагностирована у 2,9% (2/70) пациенток, урогенитальный кандидоз – у 40,0% (28/70) исследуемых. Во 2-й группе данные показатели составили 2,0% (1/50), 24,0% (12/50), 2,0% (1/50) и 48,0% (24/50) соответственно ( $\chi^2=1,21$ ,  $df=3$ ,  $p=0,75$ ). Исключением явился бактериальный вагиноз, который у пациенток с бесплодием

встречался в 35,7% случаев (25/70), в контрольной группе – в 16,0% случаев (8/50) ( $\chi^2=5,69$ ,  $p=0,02$ ).

Женщины 1-й группы по сравнению с группой контроля чаще страдали соматической патологией ( $\chi^2=27,26$ ,  $df=6$ ,  $p<0,01$ ). Так, алиментарно-конституциональное ожирение диагностировано у 45,7% (32/70) исследуемых в 1-й группе против 10,0% (5/50) – в группе контроля ( $\chi^2=17,44$ ,  $p<0,001$ ); патология щитовидной железы (гипотиреоз) выявлена у 25,7% (18/70) пациенток с бесплодием, у 4,0% (2/50) пациенток 2-й группы ( $\chi^2=9,90$ ,  $p=0,002$ ); заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) имели место у 67,1% (47/70) и 40,0% (20/50) женщин соответственно ( $\chi^2=8,71$ ,  $p=0,004$ ). При подсчете индекса инсулинорезистентности (ИР) выявлено, что НОМА-ИР в группе пациенток с бесплодием был повышен у 45,7% (32/70) против 4,0% (2/50) пациенток во 2-й группе с наличием ожирения 1-й степени ( $\chi^2=24,99$ ,  $p<0,001$ ). Различия частоты встречаемости патологии сердечно-сосудистой системы (ССС) у пациенток обеих групп были статистически не значимы: в 1-й группе частота ССС составила 30,0% (21/70), во 2-й группе – 28,0% (14/50) от общего числа случаев ( $\chi^2=0,06$ ,  $p=0,81$ ). Количество женщин с патологией органов дыхательной (ОД) и мочевыделительной систем (МВС) в обеих группах также достоверно не различалось: в 1-й группе частота указанных патологий составила 25,7% (18/70) и 28,0% (14/50), во 2-й группе – 20,0% (10/50) ( $\chi^2=0,53$ ,  $p=0,46$ ) и 30,0% (15/50) ( $\chi^2=1,59$ ,  $p=0,21$ ) соответственно (рис. 1).

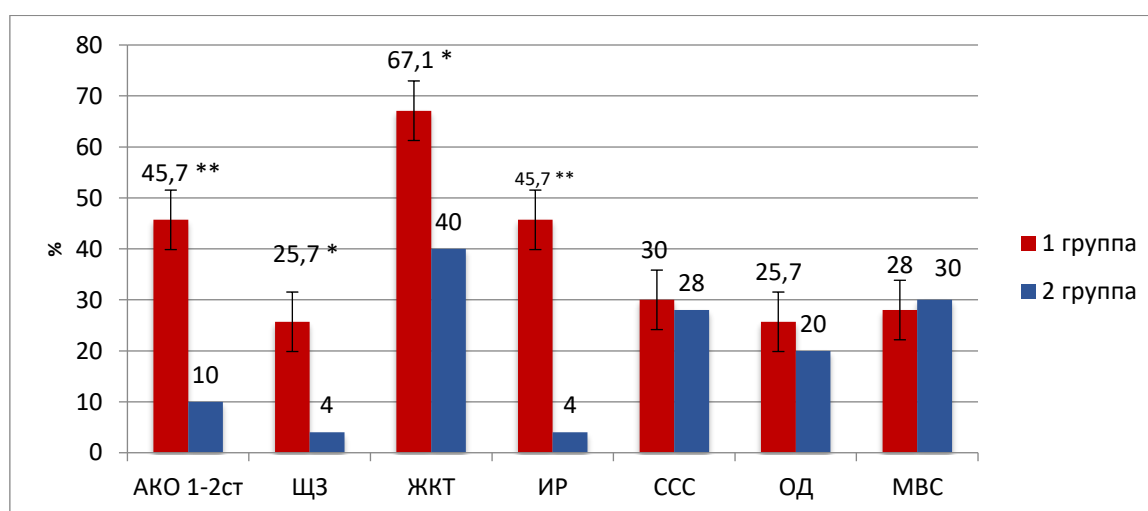


Рис. 1. Структура экстрагенитальной патологии

\* – уровень статистической значимости различий  $p<0,05$

\*\* – уровень статистической значимости различий  $p<0,001$

В 1-й группе отягощенный акушерский анамнез выявлен у 95,2% (42/47) пациенток с вторичным бесплодием против 36,0% (18/50) – в группе контроля ( $\chi^2=29,24$ ,  $p<0,001$ ). Так, в 1-й группе аборт имели место у 68,1% (32/47) женщин, во 2-й – у 30,0% (15/50) респонденток

( $\chi^2=14,07$ ,  $p<0,001$ ); на самопроизвольные выкидыши в анамнезе указывали 74,5% (35/47) исследуемых с вторичным бесплодием и 20,0% (10/50) – группы контроля ( $\chi^2=28,91$ ,  $p<0,001$ ); преждевременные роды имели место у 12,8% (6/47) и 2,0% (1/50) пациенток соответственно ( $\chi^2=4,19$ ,  $p=0,04$ ) (рис. 2).

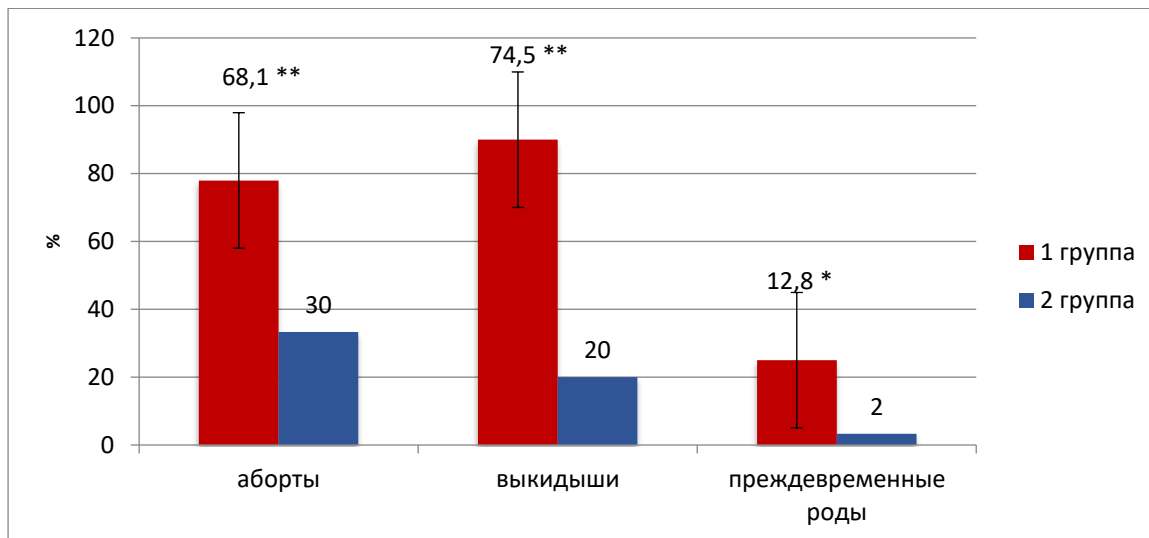
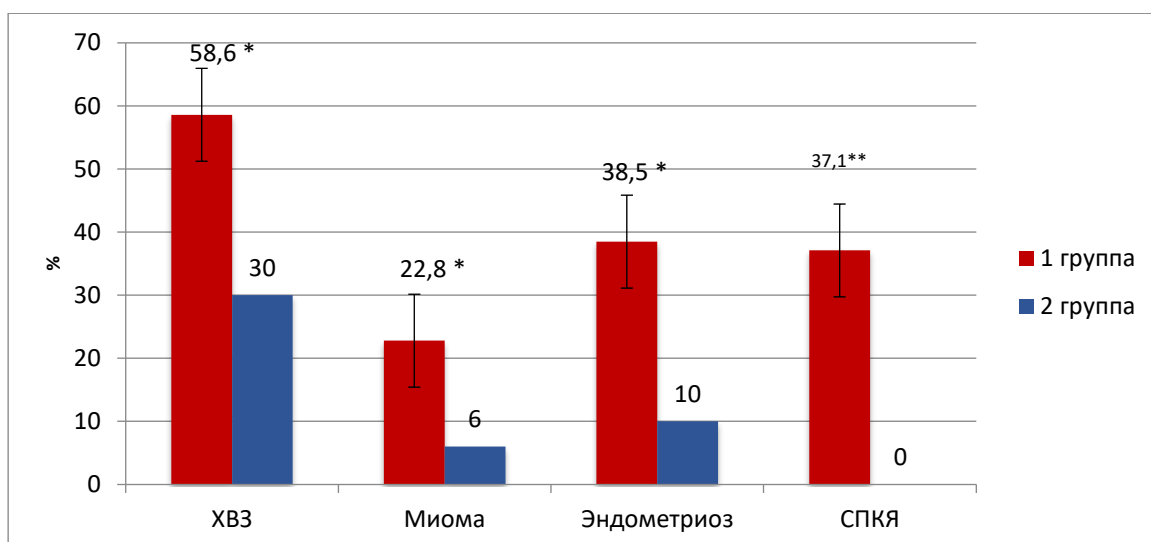


Рис. 2. Отягощенный акушерский анамнез в исследуемых группах

\* – уровень статистической значимости различий  $p<0,05$

\*\* – уровень статистической значимости различий  $p<0,001$

Гинекологическая патология достоверно чаще встречалась у пациенток с бесплодием в сравнении с группой контроля ( $\chi^2=9,65$ ,  $df=3$ ,  $p=0,02$ ). Так, у 58,6% (41/70) женщин с бесплодием были диагностированы хронические воспалительные заболевания (ХВЗ) матки и придатков, в контрольной группе данная патология выявлена у 30,0% (15/50) исследуемых ( $\chi^2=9,57$ ,  $p=0,002$ ); в 1-й группе миома матки имела место в 22,8% (16/70) случаев, во 2-й группе – в 6,0% (3/50) случаев ( $\chi^2=6,22$ ,  $p=0,01$ ); эндометриозом страдали 38,5% (27/70) пациенток с бесплодием и 10,0% (5/50) пациенток группы контроля ( $\chi^2=9,35$ ,  $p=0,003$ ); синдром поликистозных яичников (СПКЯ) выявлен у 37,1% (26/70) пациенток 1-й группы, во 2-й группе данной патологии не зарегистрировано ( $\chi^2=20,31$ ,  $p<0,001$ ) (рис. 3).



*Рис. 3. Структура гинекологической заболеваемости*

\* – уровень статистической значимости различий  $p < 0,05$

\*\* – уровень статистической значимости различий  $p < 0,001$

При анализе патологии шейки матки статистически значимых отличий не зарегистрировано ( $\chi^2=0,03$ ,  $df=2$ ,  $p=0,99$ ). Так, хронический цервицит диагностирован у 28,5% (20/70) женщин с бесплодием против 30,0% (15/50) женщин группы контроля ( $\chi^2=0,03$ ,  $p=0,87$ ); CIN 1–2-й степени у пациенток 1-й группы выявлена в 14,2% (10/70) случаев, 2-й группы – в 14,0% (7/50) случаев ( $\chi^2=0,002$ ,  $p=0,97$ ).

В 1-й группе всем пациенткам с вторичным бесплодием (47 женщинам) проведено исследование состояния эндометрия методом пайпель биопсии с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием. В результате в 87,2% (41/47) случаев выявлен хронический эндометрит (ХЭ) в стадии обострения. Гистологическое исследование состояния эндометрия во 2-й группе проводилось у 25 пациенток, имеющих в анамнезе аборт и выкидыши и планирующих беременность, на этапе предгравидарной подготовки. Хронический эндометрит в стадии активного воспаления у данной когорты пациенток подтвержден в 40,0% (10/25) случаев ( $\chi^2=17,62$ ,  $p < 0,001$ ).

Дополнительно у всех женщин обеих групп проведена оценка толщины эндометрия. Так, тонкий эндометрий (ТЭ) по данным ультразвукового исследования, диагностируемый на основании М-эхо менее 8 мм на 20-й день менструального цикла, имел место у 30,0% (21/70) женщин 1-й группы, во 2-й группе данный показатель не зарегистрирован ( $\chi^2=15,65$ ,  $p < 0,001$ ) (рис. 4).

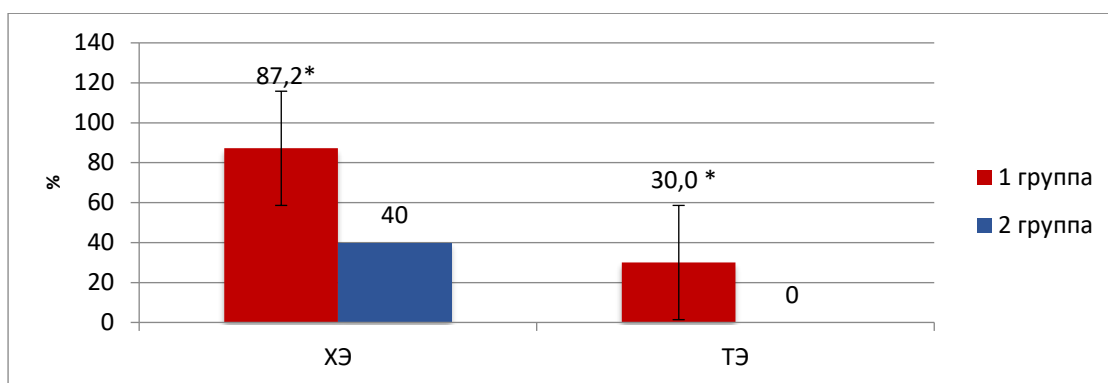


Рис. 4. Патология эндометрия в исследуемых группах

\* – уровень статистической значимости различий  $p < 0,05$

Недостаток витамина D выявлен у 90,0% (63/70) пациенток 1-й группы и у 24,0% (12/50) – 2-й группы ( $\chi^2=54,21$ ,  $p < 0,001$ ) (табл. 1).

Таблица 1

Содержание витамина D (нг/мл) в крови исследуемых женщин

1-я группа	2-я группа
12,7±1,2*	35,5±1,1*

\* – уровень статистической значимости различий  $p < 0,001$

Уровень витамина D в 1-й группе составил 20,0 (19,5; 21,5) нг/мл, во 2-й группе – 32,3 (31,2; 33,3) нг/мл ( $U=392,0$ ,  $p < 0,001$ ), что соответствует физиологической норме. Наиболее низкие уровни витамина D (менее 20 нг/мл) выявлены у 76,9% (20/26) пациенток с синдромом поликистозных яичников и у 63,0% (17/27) с маточной формой эндометриоза, в группе контроля данного дефицита не было зарегистрировано ( $\chi^2 \geq 40,40$ ,  $p < 0,001$ ) (рис. 5).

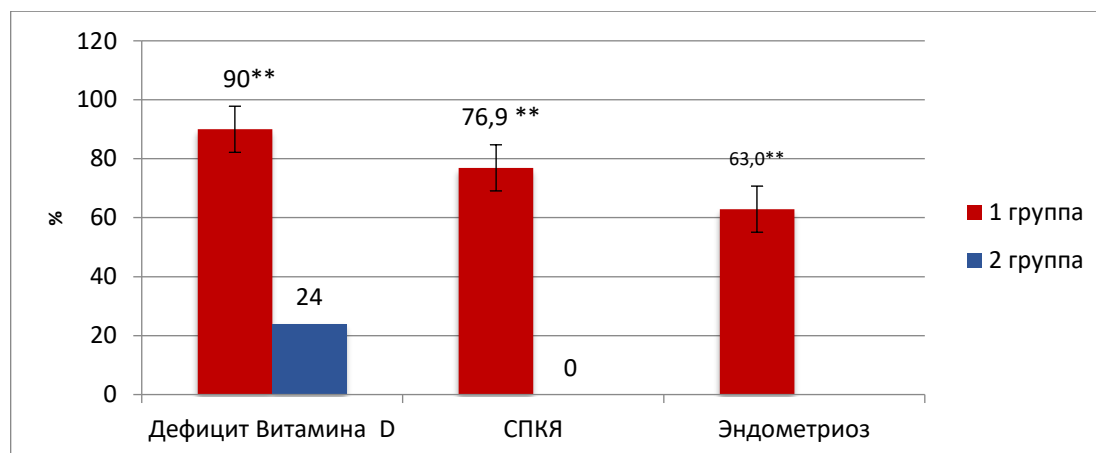


Рис. 5. Недостаток витамина D в исследуемых группах

\*\* – уровень статистической значимости различий  $p < 0,001$

**Выводы.** У женщин с эндокринным бесплодием в среднем в 7 раз чаще диагностируются нарушения углеводного обмена и патологии щитовидной железы, такие как инсулинорезистентность, ожирение, гипотиреоз; в 1,9 раза чаще выявляются заболевания желудочно-кишечного тракта по сравнению с пациентками, не имеющими проблем с зачатием. У пациенток с бесплодием в 2,5 раза чаще имеют место такие гинекологические заболевания, как миома матки, эндометриоз и синдром поликистозных яичников, в сравнении с женщинами без нарушения репродуктивной функции. У женщин с проблемами зачатия в 3,5 раза чаще выявляется дефицит витамина D, особенно при наличии синдрома поликистозных яичников и эндометриоза, что делает обязательными определение его исходного уровня в сыворотке крови и восполнение недостаточности на этапе предгравидарной подготовки в программе лечения бесплодия и при планировании ЭКО.

### Список литературы

1. Васильева Э.Н., Гунин А.Г., Денисова Т.Г., Герасимова Л.И., Винокур Л.И. Особенности содержания рецепторов к витамину D в миометрии у пациенток с преэклампсией // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 5. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21803> (дата обращения: 25.10.2021).
2. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г. Витамин D и преэклампсия // Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. № 16 (1). DOI: 10.17116/rosakush201616179-83.
3. Abdullah U.H., Lalani S., Syed F., Arif S., Rehman R. Vitamin D and assisted reproduction technologies: current concepts Association of Vitamin D with outcome after intra cytoplasmic sperm injection. J. Matern Fetal Neonatal Med. 2017. vol 30. no. 1. P. 117-120. DOI: 10.3109/14767058.2016.1163680.
4. How Vitamin D Affects Your Fertility. Shady Grove Fertility. 2018. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.shadygrovefertility.com/blog/fertility-health/how-vitamin-d-affects-your-fertility> (дата обращения: 25.10.2021).
5. Paffoni A., Ferrari S., Viganò P., Benaglia L., Cardellicchio L., Pagliardini L., Papaleo E., Candiani M., Fedele L. Vitamin D Deficiency and Infertility: Insights From in vitro Fertilization Cycles. J. Clin Endocrinol Metab. 2014. vol. 99. no. 11. P. 2372-2376. DOI:10.1210/jc.2014-1802.
6. Khadilkar S.S. The Emerging Role of Vitamin D3 in Women's Health. J Obstet Gynaecol India. 2013. vol. 63. no 3. P. 147-150. DOI: 10.1007/s13224-013-0420-4.



7. Dawson-Hughes B., Mithal A., Bonjour J-P., Boonen S., Burckhardt P., Fuleihan GE-H., Josse R.G., Lips P., Morales-Torres J., Yoshimura N. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporosis International*. 2010. vol. 21. no. 7. P. 1151– 1154.
8. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Клещёв М.А., Кветной И.М., Айламазян Э.К. Эндометриальная дисфункция: алгоритм гистологического и иммуногистохимического исследования // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015. № 4. Т. LXIV. С. 69-77.
9. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication, 2011. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.icjme.org> (дата обращения: 02.11.2021).
10. Lang T.A., Altman D.G. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. *Medical Writing*. 2016. vol. 25. no. 3. P. 31-36. DOI: 10.18243/eon/2016.9.7.4.
11. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS // *Забайкальский медицинский вестник*. 2020. № 1. С. 140-150.