

© М. И. Ярмолинская,
А. С. Молотков, В. Ф. Беженарь,
В. О. Полякова, А. О. Дурнова,
И. М. Кветной

ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта»
СЗО РАМН, Санкт-Петербург

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНГИБИТОРОВ АРОМАТАЗЫ

УДК: 618.145-007.415-085

■ В статье представлен собственный опыт оценки активности ароматазы в эндометриоидных гетеротопиях. Определено, что наиболее значимым параметром при оценке активности ароматазы является площадь экспрессии. Выявлена повышенная активность фермента в очагах эндометриоза, что явилось основанием для назначения 68 пациенткам репродуктивного возраста с распространенным наружным генитальным эндометриозом в послеоперационном периоде ингибиторов ароматазы. Показано, что комбинированная терапия ингибиторами ароматазы в сочетании с прогестгенами (производными 19-нортестостерона) является эффективной, безопасной и обладает хорошей переносимостью, но, несомненно, требует дальнейшего всестороннего изучения.

■ **Ключевые слова:** генитальный эндометриоз; ароматаза; иммуногистохимическое исследование; сниженный овариальный резерв; ингибиторы ароматазы.

Введение

Несмотря на всестороннее изучение эндометриоидной болезни, в настоящее время этиология и патогенез заболевания остаются дискуссионными вопросами, в связи с этим терапевтические подходы весьма разнообразны, а характерным является хроническое и рецидивирующее течение эндометриоза. К сожалению, полностью вылечить пациентку от генитального эндометриоза на данном этапе практически невозможно.

Существуют различные точки зрения об этиологии и патогенезе заболевания. Из множества выдвинутых теорий, объясняющих развитие заболевания, экспериментальное подтверждение получила только имплантационная теория. Согласно данной концепции, клетки эндометрия, заброшенные через маточные трубы в брюшную полость, могут сохранять свою жизнеспособность, пролиферировать и формировать инфильтративные очаги в местах прикрепления [4, 10]. Недостатками данной теории является отсутствие объяснения повышенной жизнеспособности клеток эндометрия вне полости матки и снижения защитных свойств брюшины. Исследованию автономности эндометриоидных гетеротопий, которая роднит их с опухолевым процессом, посвящено множество работ. Проведено определение уровней различных цитокинов, факторов роста в перитонеальной жидкости больных наружным генитальным эндометриозом (НГЭ), изучение процессов апоптоза, гормональной активности эндометриоидных имплантов. Интересным представляется сравнение активности фермента ароматазы в эутопическом эндометрии и эндометриоидных гетеротопиях [6, 7].

Ароматаза является ключевым ферментом синтеза эстрогенов, функция которого заключается в конверсии андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол (рис. 1).

У человека ароматаза обнаруживается в яичниках, жировой ткани, плаценте, головном мозге, молочных железах, мышцах, коже, костях и печени. Помимо этого, описано повышение активности ароматазы в тканях некоторых опухолей, в том числе и в очагах эндометриоза [1, 2, 4]. Поэтому повышенную активность ароматазы в очагах эндометриоза следует рассматривать не только как фактор развития заболевания, но и как возможную мишень для фармакологической коррекции при лечении больных НГЭ.

Не существует единого мнения и по поводу лечения генитального эндометриоза. Разработаны определенные алгоритмы диагностики и лечения заболевания, которые помогают стандартизировать оказание помощи больным и улучшить эффективность лечения. Обязательным и, как правило, первым этапом является хирургическое вмешательство. Остаются дискуссионными вопросы показаний к хирургическому лечению, предоперационной подготовки и обследования, объемы вмешательств. Наиболее частыми показаниями для оперативного лечения яв-

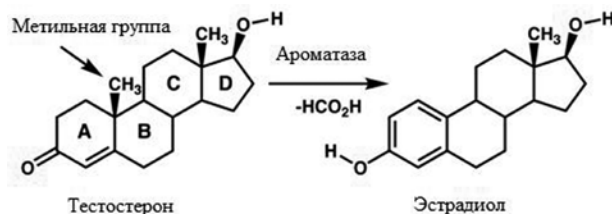


Рис. 1. Роль ароматазы в конверсии андрогенов в эстрогены

ляются подозрение на наличие эндометриoidных опухолей яичников, наличие пальпируемого болезненного инфильтрата, подозрение на эндометриоз у пациенток с бесплодием. В целом, задачи хирурга состоят в максимально возможном удалении очагов эндометриоза и восстановлении функциональной анатомии органов малого таза. Объем операции зависит, как правило, от клинической и эндоскопической картины, возраста пациентки и ее репродуктивных планов. Наиболее радикальные операции выполняются пациенткам с НГЭ в пери- и постменопаузальном периодах. Следует отметить, что в ряде случаев даже выполненная в радикальном объеме операция не гарантирует пациентке избавления от болевого синдрома и отсутствие рецидива заболевания.

Не менее важная задача сегодня — это преодоление бесплодия у пациенток с эндометриозом. С этой целью достаточно широко применяются вспомогательные репродуктивные технологии, которые могут существенно увеличить частоту наступления беременности у данных больных. Но в случае, когда пациентка не получила соответствующего послеоперационного лечения и предгравидарной подготовки, она может столкнуться с проблемой невынашивания желанной беременности.

Комбинированное лечение генитального эндометриоза (хирургическое с последующей гормональной терапией) в большинстве случаев позволяет избавить пациентку от болевого синдрома или облегчить его, нормализовать менструальный цикл, а своевременное начало терапии, применение современных и эффективных препаратов помогает снизить частоту рецидивов заболевания.

Эндометриоз — несомненно, заболевание, а эндометриoidные гетеротопии — это симптом данной болезни. Невозможно вылечить заболевание, только удалив хирургически очаги эндометриоза. Необходимо воздействовать на этиопатогенез. Накопленный опыт свидетельствует, что лечение эндометриоза будет наиболее эффективным при сочетании нескольких подходов к лечению (хирургический и терапевтический) и даже нескольких направлений терапии (гормональное, иммуномодулирующее, противовоспалительное лечение) [5].

На современном этапе роль гормональной терапии признается всеми специалистами, занимающимися проблемой эндометриоза. Применяется множество групп гормональных препаратов для лечения и профилактики рецидивов эндометриоза; это и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), гестагены и комбинированные контрацептивы.

Долгое время «золотым стандартом» лечения эндометриоза считались агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона. Однако риск возникновения рецидивов заболевания даже при назначении самых эффективных схем лечения составляет ~19% в течение первых 2 лет и возрастает до 50% в течение 5 лет после проведенного лечения [9]. В настоящее время ни одна из схем применяемой медикаментозной терапии не гарантирует отсутствия рецидивов заболевания. Кроме того, достаточно широкий спектр противопоказаний и побочных эффектов, неудобство пути введения некоторых лекарственных форм могут значительно ограничивать их применение. Также дискуссионными остаются вопросы о выборе тактики лечения при рецидиве заболевания и/или сниженном овариальном резерве. В связи с этим возлагаются большие надежды на появление новых групп препаратов или даже новой формы уже известных лекарственных средств.

Так, ингибиторы ароматазы не являются новой или неизученной группой препаратов — они применяются для лечения онкологических заболеваний в течение многих лет. Следует отметить, что сообщения об использовании их в гинекологии для лечения генитального эндометриоза появились в печати только в течение последнего десятилетия, причем преимущественно в иностранной литературе, а группы пациенток, получивших данный вид терапии, крайне малочисленны [8].

Целью исследования явилось изучение роли ароматазы в патогенезе генитального эндометриоза и оценка эффективности применения ингибиторов ароматазы в комбинированном лечении больных.

С этой целью выполнялась оценка экспрессии ароматазы в эндометриoidных гетеротопиях и на основании полученных результатов сформулированы показания к назначению ингибиторов ароматазы в послеоперационном периоде больным НГЭ, а также проводилась оценка эффективности данного лечения.

Методы исследования

Иммуногистохимический метод исследования

Определение экспрессии ароматазы проводилось в 45 эндометриoidных гетеротопиях, иссеченных с перитонеальной брюшины женщин, страдающих генитальным эндометриозом. В контрольной группе изучались фрагменты эн-

дометрия здоровых женщин. Диагноз НГЭ у всех больных устанавливался во время лапароскопической операции и подтверждался результатами гистологического исследования. Эндоскопическую операцию проводили по стандартизированной методике с помощью эндовидеохирургического оборудования фирмы Karl Storz (Германия).

Для морфологического изучения срезы окрашивали гематоксилином-эозином по стандартной методике. Для проведения иммуногистохимического исследования парафиновые срезы толщиной 4–6 мкм помещали на предметные стекла, покрытые пленкой из поли-L-лизина (Sigma). Использовали первичные моноклональные антитела к цитохрому P450 ароматазы, а в качестве вторых антител использовали антитела, конъюгированные с полимером, маркированным пероксидазой (универсальный набор DAKO EnVision™+System). Визуализацию окрасок проводили с применением комплекса DAB+ состоящего из хромогена (диаминобензидин) и субстратного буфера.

Для оценки результатов иммуногистохимического окрашивания проводили морфометрическое исследование с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений. В каждом случае анализировали 5 полей зрения при увеличении 400×.

Относительную площадь экспрессии рассчитывали как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения и выражали в процентах. Оптическую плотность экспрессии и среднюю яркость выявленных продуктов измеряли в условных единицах. Указанные параметры отражают интенсивность синтеза или накопления исследуемых сигнальных молекул.

Проведение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии

Всем женщинам, включенным в исследование, проводилась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедренной кости и дистального отдела предплечья. Оценка минеральной плотности костной ткани (МПК) осуществлялась в регионе L_1-L_4 в шейке бедра, в общем показателе проксимального отдела бедренной кости и в средней трети предплечья. Остеопороз диагностировали при значениях T- и Z-критериев $-2,5$ стандартных отклонений (SD) и ниже. Выраженной остеопенией считали значения T- и Z-критериев от $-2,2$ стандартных отклонений. Оценка МПК выполнялась до начала исследования и через 12 месяцев. Остеоденситометрическое исследование проводилось с помощью рентгеновского костного денситометра «Prodigy» (CE Lunar Corporation, USA).

Гормональное обследование

Определение в сыворотке крови уровней фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) гормонов проводилось иммуноферментным методом на 3–7-й дни менструального цикла с использованием коммерческих наборов («Алкор-Био», Россия). Определение уровня антимюллеровского гормона выполнялось иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов «Beckman Coulter», США.

Статистический анализ полученных данных проводили с применением стандартных методов математико-статистической обработки; для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента и ранговый U-критерий Манна–Уитни. При сравнении парных (сопряженных) выборок использовали парный Ud-критерий (Вилкоксона). Анализ зависимости между признаками проводили с помощью rs-критерия Спирмена. Для всех критериев и тестов величина критического уровня значимости принималась равной 0,05, то есть различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение

Определение ароматазной активности иммуногистохимическим методом проводилось в группе больных с НГЭ в возрасте от 22 до 44 лет. Средний возраст больных составил $31,17 \pm 2,02$ года. Характерными жалобами были хронические тазовые боли (у 42,22% больных) и бесплодие (у 62,22%). У 46,43% пациенток бесплодие носило первичный характер, 53,57% больных в анамнезе имели беременности. Длительность бесплодия варьировалась от 1 до 14 лет и в среднем составила $5,75 \pm 1,31$ лет.

Проводилось стадирование НГЭ по классификации Американского общества фертильности (R-AFS). Распространенность эндометриоза была оценена в диапазоне от 2 до 150 баллов, и, соответственно, у больных были установлены следующие стадии поражения: I стадия — у 17,77% больных, II стадия — у 15,56% женщин, III стадия — у 15,56% больных и IV стадия — у 51,11% соответственно. Эндометриоидные кисты яичников были выявлены у 46,67% больных, размеры варьировались от 1,5 до 9,0 см (средний размер кисты $3,62 \pm 1,06$ см), у 31,11% пациенток при операции обнаружен позадишеечный эндометриоидный инфильтрат. Из экстрагенитальной локализации — в 1 случае был диагностирован эндометриоз аппендикулярного отростка. В 75,56% случаев эндометриоз был выявлен впервые, у 24,44% больных установлен рецидив НГЭ.

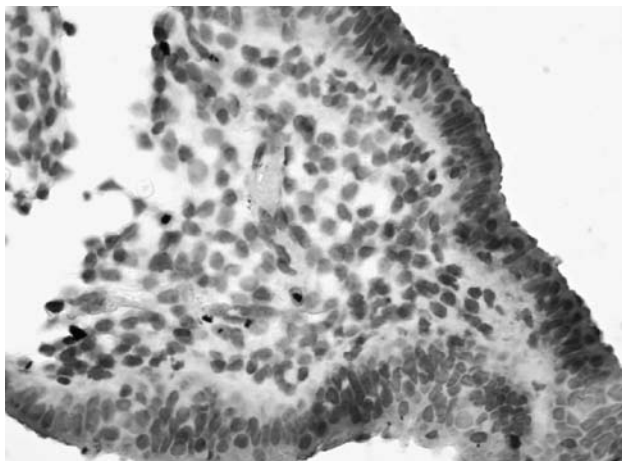


Рис. 2. Экспрессия ароматазы в эндометрии контрольной группы

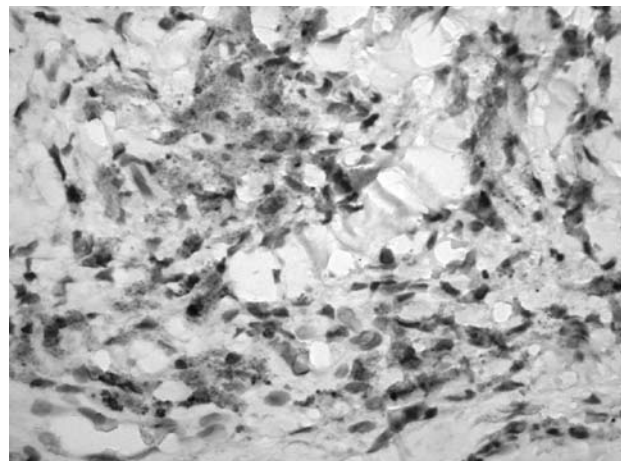


Рис. 3. Экспрессия ароматазы в эндометриодной гетеротопии

Спаечная болезнь органов малого таза при лапароскопии выявлена у 64,44% больных. При стадировании количество баллов спаечной болезни варьировалось от 1 до 64 баллов и стадии распределились следующим образом: I стадия — у 17,24% больных, II стадия — у 20,69% женщин, III стадия — в 24,14% случаев и IV стадия — у 37,93% пациенток соответственно.

Группу сравнения составили 9 пациенток в возрасте от 26 до 38 лет (средний возраст — $30,44 \pm 3,00$ года), у которых при выполнении лапаро- и гистероскопии не было выявлено гинекологической патологии. У пациенток контрольной группы с диагностической целью выполнялась биопсия эндометрия. Все пациентки контрольной группы имели регулярный менструальный цикл, а возраст наступления менархе находился в пределах от 12 до 15 лет и в среднем составил $12,78 \pm 1,07$ года. Длительность менструации варьировалась от 4 до 7 дней (средняя длительность составила $5,39 \pm 0,60$), а продолжительность менструального цикла составляла от 26 до 32 дней (средняя продолжительность — $28,78 \pm 1,26$ дней).

Следует отметить, что возраст больных и характеристики менструального цикла в основной и контрольной группах достоверно не различались ($p > 0,05$).

Относительная площадь экспрессии ароматазы в эндометриодных гетеротопиях достоверно отличалась от площади экспрессии в здоровом эндометрии (11,94% и 0,35% соответственно). На основании проведенных иммуногистохимических исследований определено, что уровень экспрессии ароматазы в эутопическом эндометрии здоровых женщин практически не определяется. Площадь экспрессии в эндометрии пациенток контрольной группы составила от 0,05 до 1,36% (средняя площадь $0,35 \pm 0,35\%$). В эндометриодных гетеротопиях уровень экспрессии ароматазы был повышен

во всех образцах, площадь экспрессии определялась в интервале от 3,51 до 29,34% (средняя площадь экспрессии $11,94 \pm 2,11\%$, рисунки 2 и 3).

Таким образом, в среднем площадь экспрессии в эндометриодных гетеротопиях в 34 раза превышала площадь экспрессии ароматазы в эндометрии контрольной группы, на основании чего был сделан вывод о повышенной экспрессии ароматазы в очагах эндометриоза. Измененная экспрессия ароматазы в гетеротопиях приводит к избыточной продукции эстрогенов, что свидетельствует об автономной регуляции очагов эндометриоза и создает условия для рецидивов заболевания.

Средняя яркость экспрессии ароматазы в очагах эндометриоза составила от 91,46 до 191,16 ед. яркости (среднее значение — $139,96 \pm 8,17$ ед. яркости).

При оценке экспрессии ароматазы в эндометриодных гетеротопиях оптическая плотность составила от 0,1266 до 0,4624 (среднее значение — $0,2778 \pm 0,0274$ отн. ед.).

Средняя яркость экспрессии ароматазы в эндометрии пациенток контрольной группы составила от 103,54 до 167,96 ед. яркости (среднее значение — $134,10 \pm 16,93$ ед. яркости).

При оценке экспрессии ароматазы в эндометрии женщин группы контроля оптическая плотность составила от 0,1844 до 0,4236 (среднее значение — $0,2943 \pm 0,0616$ отн. ед.).

Следует отметить, что площадь экспрессии ароматазы в эндометриодных гетеротопиях различалась в зависимости от дня менструального цикла, на который был осуществлен забор материала. Так, в первую фазу менструального цикла площадь экспрессии составляла от 3,51 до 22,78% (среднее $9,25 \pm 5,12\%$), а у больных, прооперированных во вторую фазу менструального цикла, составила от 5,96% до 29,34% (среднее $17,15 \pm 8,77\%$). Эти различия оказались достоверными ($p < 0,05$). Другие

полученные данные (средняя яркость и оптическая плотность) в зависимости от фазы менструального цикла достоверно не различались.

У больных с впервые диагностированным эндометриозом наблюдалась тенденция к более высоким значениям ароматазной активности по сравнению с пациентками с рецидивом заболевания. В гетеротопиях больных с рецидивом НГЭ отмечена более низкая активность ароматазы, что можно объяснить формированием в очагах соединительной ткани как исхода воспалительного процесса. Именно этот факт может быть причиной снижения чувствительности и резистентности больных к проводимой гормональной терапии.

Следует отметить, что эндометриоз нередко сочетается с другой гинекологической патологией, которая может препятствовать наступлению беременности и ухудшать прогноз у этих пациенток. Из гинекологических заболеваний наиболее часто наблюдались миома матки (в 29,4% случаев) и хронические воспалительные заболевания органов малого таза (в 36,8% случаев). Также причиной бесплодия является поражение маточных труб эндометриоидными гетеротопиями и сопутствующая эндометриозу спаечная болезнь органов малого таза. Наиболее часто при проведении клинико-лабораторного обследования у больных НГЭ были диагностированы гипергомоцистеинемия и наследственная тромбофилия, что потребовало соответствующей индивидуальной коррекции с применением фолиевой кислоты, полиненасыщенных жирных кислот, антикоагулянтов и антиагрегантов (на основании показателей гемостазиограммы в динамике).

На основании данных о повышенной экспрессии ароматазы в эндометриоидных гетеротопиях в послеоперационном периоде в качестве патогенетически обоснованной терапии были назначены ингибиторы ароматазы.

Комбинированная терапия НГЭ с применением ингибиторов ароматазы

Показания для лечения с применением ингибиторов ароматазы были сформулированы следующим образом: подтвержденный лапароскопически НГЭ в сочетании с неэффективностью терапии аГнРГ в анамнезе и/или сниженным овариальным резервом.

Проводилась оценка эффективности ингибиторов ароматазы в комбинированной терапии НГЭ у 68 пациенток в возрасте от 22 до 43 лет (средний возраст составил $32,70 \pm 0,68$ года).

У всех больных диагноз НГЭ был установлен на основании лапароскопии, а также подтвержден результатами гистологического исследования. При обследовании пациенток у 31,82% больных эндометриоз был обнаружен впервые, в 68,18% слу-

чаев выявлен рецидив НГЭ. В анамнезе у 79,41% больных отмечены оперативные вмешательства на органах брюшной полости и малого таза.

Длительность безрецидивного периода составила от 0,5 до 14 лет (средняя длительность — $2,30 \pm 0,46$ лет). Распространенность НГЭ, оцененная в баллах по шкале R-AFS, составила от 2 до 150 баллов (среднее — $77,24 \pm 5,94$). Эндометриоидные гетеротопии обнаружены при оперативном вмешательстве в 92,68% случаев, эндометриоидные кисты были выявлены у 79,55% пациенток, причем в 25,71% случаев наблюдалось двустороннее поражение. Размеры эндометриоидных цистаденом варьировались от 1,5 до 6 см и в среднем составляли $3,26 \pm 0,20$ см. Позадишеечный эндометриоидный инфильтрат обнаружен в 40,0% случаев. У 4% пациенток выявлен экстрагенитальный эндометриоз — эндометриоз сигмовидной кишки. Спаечная болезнь органов малого таза наблюдалась в 80,0%. Баллы спаечной болезни по R-AFS составили от 8 до 64 (средний балл — $45,9 \pm 8,5$).

До начала лечения хронические тазовые боли отмечены у 60% больных, диспареуния наблюдалась в 18% случаев. У 70,59% женщин отмечено бесплодие, длительность которого варьировалась от 1 до 18 лет (средняя продолжительность составила $5,33 \pm 0,78$ года). Беременности в анамнезе были у 44,68% пациенток. Следует отметить, что лишь 14,71% женщин смогли реализовать свои репродуктивные планы.

Для оценки овариального резерва перед назначением терапии пациенткам определялись уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и антимюллерова гормона (АМГ) в крови на 2–3-й дни менструального цикла. На основании обследования у 30,88% пациенток выявлена гипергонадотропная недостаточность яичников. Значения АМГ варьировались от 0,1 до 2,5 нг/мл, среднее значение составило $0,62 \pm 0,08$ нг/мл. У 58,48% пациенток на основании проведенного обследования выявлен сниженный овариальный резерв.

Известно, что применение ряда лекарственных препаратов, к которым относятся аГнРГ и ингибиторы ароматазы, может приводить к снижению минеральной плотности костной ткани. Отмечено, что 38,89% больных НГЭ, включенных в группу лечения ингибиторами ароматазы, ранее получали аГнРГ, из них 38,10% женщин — неоднократные курсы (от 2 до 4). Общая продолжительность лечения аГнРГ составила от 3 до 18 месяцев. В связи с этим всем пациенткам до начала и после окончания гормональной терапии выполнялась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. На основании результатов остеоденситометрии до начала применения ингибиторов ароматазы

у 52,94% больных НГЭ показатели МПК находились в пределах нормальных значений, у 36,78% пациенток диагностирован остеопенический синдром, у 5,88% женщин выявлена выраженная остеопения поясничного отдела позвоночника и предплечья, у 4,41% пациенток снижение МПК поясничного отдела позвоночника и средней трети предплечья было интерпретировано как остеопороз. Снижения МПК в проксимальных отделах бедра выявлено не было. С профилактической целью на фоне применения ингибиторов ароматазы всем женщинам назначались препараты кальция в сочетании с витамином D₃. У больных с остеопорозом и выраженной остеопенией на время проведения комбинированной гормональной терапии (летрозол в сочетании с оргаметрилом) рекомендовались бисфосфонаты на период от 4 до 6 месяцев.

На основании результатов повторных остеоденситометрий было установлено, что у женщин с исходными значениями МПК, находящимися в пределах нормы, применение ингибиторов ароматазы не сопровождалось снижением данных показателей. В группе пациенток, которые получали антирезорбтивную терапию бисфосфонатами, отмечена положительная динамика (прирост МПК в среднем на 2–4%).

Известно, что ингибиторы ароматазы не могут назначаться в качестве монотерапии, так как оказывают стимулирующий эффект на яичники. Поэтому в послеоперационном периоде 68 больным НГЭ назначались ингибиторы ароматазы (летрозол 2,5 мг в день *per os*) на фоне приема прогестагенов из группы производных 19-нортестостерона (оргаметрил 5 мг по 1 таблетке 2 раза в день *per os*) в непрерывном режиме на срок от 4 до (преимущественно) 6 месяцев.

На фоне терапии ингибиторами ароматазы в сочетании с прогестагенами болевой синдром отсутствовал у всех пациенток. Следует отметить, что у данных больных на фоне ранее проводимой терапии агНРГ болевой синдром наблюдался в 18% случаев. Ни у одной больной не было получено данных за рецидив НГЭ по результатам объективного и лабораторного обследований, УЗИ органов малого таза. Контрольная лапароскопия выполнена в 5,89% случаев — был подтвержден регресс эндометриoidных очагов на фоне терапии. Из побочных эффектов терапии наиболее часто наблюдались мажущие кровянистые выделения из половых путей (у 36,76% больных) и угревая сыпь (у 14,58% женщин), преимущественно локализовавшаяся на лице и спине. На фоне терапии 8% женщин отмечали невыраженные приливы до 5 раз в сутки, причем у данных пациенток была выявлена гипергонадотропная недостаточность яичников до начала терапии.

У 20,59% пациенток на фоне лечения была отмечена незначительная прибавка массы тела, в среднем она составила $2,46 \pm 0,56$ кг. Ни один из вышеперечисленных побочных эффектов не явился причиной для досрочного окончания лечения.

После окончания лечения ингибиторами ароматазы у 27,94% больных с бесплодием, распространенным НГЭ и неоднократными курсами неэффективной гормональной терапии в анамнезе наступила беременность. Четыре пациентки уже были родоразрешены здоровыми доношенными детьми, причем одна из них — через естественные родовые пути.

Заключение

Результаты проведенного иммуногистохимического исследования показали, что наиболее значимым параметром оценки активности ароматазы является площадь экспрессии, — именно этот показатель достоверно различался в эндометрии пациенток контрольной группы и в эндометриoidных гетеротопиях. Мы полагаем, что этот параметр целесообразно определять для оценки ароматазной активности при эндометриозе, для прогнозирования агрессивности течения и оценки риска рецидива заболевания.

Таким образом, активность ароматазы — фермента, участвующего в синтезе эстрогенов, достоверно повышена в очагах эндометриоза, что позволяет эндометриoidным гетеротопиям синтезировать эстрогены *de novo*. Избыточный локальный синтез эстрогенов не только создает все предпосылки к развитию заболевания (стимуляция пролиферации клеток в очагах эндометриоза, инвазивный рост), но и делает эндометриoidные гетеротопии резистентными к системной гипоэстрогемии, возникающей при лечении гормональными препаратами.

Продукция эстрогенов эндометриoidными гетеротопиями может обуславливать рефрактерность эндометриоза к проводимой медикаментозной терапии и объяснять случаи рецидива заболевания на фоне лечения (например, агонистами ГнРГ). Повышенную активность ароматазы можно рассматривать как патогенетическое обоснование применения ингибиторов ароматазы для лечения больных наружным генитальным эндометриозом.

Проводимая терапия эндометриоза ингибиторами ароматазы является эффективной и безопасной, однако введение данного препарата в широкую практику требует его дальнейшего всестороннего изучения. Положительным также является пероральная форма приема и возможность коррекции дозировки препаратов.

Литература

1. Значение экспрессии ароматазы в патогенезе наружного генитального эндометриоза / А. С. Молотков [и др.] // Молекулярная медицина. — 2012. — № 4. — С. 41–44.
2. Назаренко Т. А., Дмитриев Д. В. Ингибиторы ароматазы в репродуктивной медицине // Проблемы репродукции. — 2007. — Т. 13, № 1. — С. 14–20.
3. Новые патогенетические аспекты распространенного инфильтративного эндометриоза: теория и практика / Л. В. Адамьян [и др.] // Проблемы репродукции. — 2010. — № 4. — С. 31–36.
4. Сонова М. М., Борзенкова И. П. Экспрессия ароматазы в патогенезе эндометриоза // XXX Юбилейная итоговая конференция молодых ученых: труды конференции. — М., 2008. — С. 313–315.
5. Ярмолинская М. И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — СПб., 2009. — 40 с.
6. Bulun S. E. Endometriosis: mechanisms of disease // The New England Journal of Medicine. — 2009. — Vol. 360, N 3. — P. 268–279.
7. Estrogen production in endometriosis and use of aromatase inhibitors to treat endometriosis / S. E. Bulun [et al.] // Endocrine-Related Cancer. — 1999. — Vol. 6, N 2. — P. 293–301.
8. Guidice L. C., Evers J. L. H., Healy D. L. Endometriosis: science and practice. — N. Y.: John Wiley Sons, 2012. — 600 p.
9. Guo S. W. Recurrence of endometriosis and its control // Hum. Reprod. — 2009. — Vol. 15, N 4. — P. 441–461.

■ Адреса авторов для переписки

Ярмолинская Мария Игоревна — д. м. н., в. н. с. отдела эндокринологии репродукции. ФБГУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com.

Молотков Арсений Сергеевич — аспирант, отделение оперативной гинекологии. ФБГУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: arseny.molotkov@gmail.com.

Дурнова Анна Олеговна — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории клеточной биологии отдела патоморфологии. ФБГУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** anna.durnova@gmail.com.

Полякова Виктория Олеговна — д. б. н., руководитель лаборатории клеточной биологии отдела патоморфологии. ФБГУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** vopol@yandex.ru.

Кветной Игорь Моисеевич — д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела патоморфологии. ФБГУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** igor.kvetnoy@yandex.ru.

Беженар Виталий Федорович — д. м. н., профессор, руководитель отделения оперативной гинекологии. ФБГУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** bez-vitaly@yandex.ru.

10. Sampson J. A. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1927. — Vol. 14. — P. 422.

Статья представлена Э. К. Айламазяном,
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

COMBINED THERAPY OF EXTENSIVE GENITAL ENDOMETRIOSIS WITH AROMATASE INHIBITORS

Yarmolinskaya M. I., Molotkov A. S., Bezhenar V. F.,
Polyakova V. O., Durnova A. O., Kvetnoy I. M.

■ **Summary:** The article represents our experience in evaluation of aromatase activity in endometriotic lesions. We revealed that the most important parameter in evaluating aromatase activity is the area of its expression. Increased activity of this enzyme in the foci of endometriosis was identified, which proved the prescription of aromatase inhibitors in postoperative period for 68 patients of reproductive age with genital endometriosis. It was shown that the combined therapy of endometriosis-aromatase inhibitors and progestagens (19-nortestosterone derivatives) is effective, safe and well tolerated way of treatment of the disease, but, undoubtedly, this scheme requires further research.

■ **Key words:** genital endometriosis; aromatase; immunohistochemical study; reduced ovarian reserve; aromatase inhibitors.

Yarmolinskaya Mariya Igorevna — MD. Leading Scientific Researcher of the department of reproductive endocrinology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

Molotkov Arseniy Sergeyevich — PhD student, Department of Operative Gynecology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** arseny.molotkov@gmail.com.

Durnova Anna Olegovna — PhD, senior researcher of the Laboratory of Cell Biology, the Department of Pathomorphology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** anna.durnova@gmail.com.

Polyakova Viktoriya Olegovna — MD, the Head of the Laboratory of Cell Biology, the Department of Pathomorphology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** vopol@yandex.ru.

Kvetnoy Igor Moiseyevich — MD, Professor, the Head of the Department of Pathomorphology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** igor.kvetnoy@yandex.ru.

Bezhenar Vitaliy Fedorovich — MD, Professor, the Supervisor of Studies of Branch of Operative Gynecology. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** bez-vitaly@yandex.ru.