

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ АРОМАТАЗЫ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Беженарь В.Ф., Кветной И.М.

ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» РАМН, 199034, Санкт-Петербург

Для корреспонденции: Ярмолинская Мария Игоревна — д-р мед. наук, вед. сотр. отдела эндокринологии репродукции ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» РАМН, проф. кафедры акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, m.yarmolinskaya@gmail.com

В статье представлены результаты определения экспрессии ароматазы в эндометриоидных гетеротопиях. На основании полученных данных патогенетически обосновано применение ингибиторов ароматазы в комбинированной терапии генитального эндометриоза. Показаны результаты назначения ингибиторов ароматазы у больных эндометриозом, проведена оценка эффективности терапии в преодолении бесплодия, купировании болевого синдрома; охарактеризованы побочные эффекты проводимого лечения.

Ключевые слова: эндометриоз; ароматаза; комбинированное лечение; ингибиторы ароматазы.

EFFICIENCY OF AROMATASE INHIBITORS IN COMBINED THERAPY FOR EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

Yarmolinskaya M.I., Molotkov A.S., Bezhenar V.F., Kvetnoi I.M.

D.O. Ott Institute of Obstetrics and Gynecology, St. Petersburg, Russian Federation, 199034

Address for correspondence: m.yarmolinskaya@gmail.com. Yarmolinskaya M.I.

Aromatase expression in endometrioid heterotopies was studied. The results served as pathogenetic validation of using aromatase inhibitors in combined therapy for genital endometriosis. Aromatase inhibitors were used in the treatment of endometriosis patients. The efficiency of sterility control and painful syndrome arrest were evaluated and the side effects of therapy were characterized.

Key words: endometriosis; aromatase; combined therapy; aromatase inhibitors.

Эндометриоз — распространенное гинекологическое заболевание, характеризующееся эстрогензависимой воспалительной реакцией и ростом ткани, сходной по структуре и функции с эндометрием, за пределами его нормальной локализации. Частота встречаемости эндометриоза может достигать 60% и, несмотря на появление новых диагностических и терапевтических возможностей, не имеет тенденции к снижению [1—4]. Известно, что нарушения гормонального и иммунного гомеостаза являются одними из важнейших патогенетических звеньев развития и прогрессирования эндометриоза; это подтверждают изменения эндокринных и иммунных факторов у больных эндометриозом, а также эффективность проводимой как гормональной, так и иммуномодулирующей терапии [5]. Среди многочисленных концепций развития генитального эндометриоза наиболее широкое распространение получила теория ретроградной менструации — заброс менструальной крови через проходимые маточные трубы в брюшную полость с последующим прикреплением и ростом эндометриоидных гетеротопий на брюшине. Однако развитие заболевания не всегда может быть объяснено только активностью эндометриальных клеток, попавших в брюшную полость, и снижением защитных свойств брюшины [3, 6]. Клетки эндометрия могут фиксироваться на мезотелии за счет молекул адгезии и экспрессии интегринов. Затем следует их инвазия в ткань под действием матриксных металлопротеиназ (MMPs) с последующей пролиферацией клеток и образованием эндометриоидных гетеротопий [4]. В связи с

усилением неоангиогенеза, резистентности к апоптозу и индукции местной иммуносупрессии наблюдается дальнейшее развитие эктопического очага. На заключительном этапе происходит активация механизмов репарации, которые могут привести к фиброзу, образованию рубцов и формированию спаек. В ответ на рост клеток эктопической локализации активируются сопутствующие воспалительные (хемотаксис нейтрофилов, активация комплимента) и иммунные механизмы (активация Т-клеток, секреции цитокинов, хемокинов) [4]. На изучении эпигенетических аспектов эндометриоза, метаболизма половых гормонов и молекулярных особенностей эндометриоидных гетеротопий сосредоточены современные исследовательские работы. Несомненно, значительную роль в патогенезе наружного генитального эндометриоза (НГЭ) играют изменения биосинтеза эстрогенов. Основными ферментами, лимитирующими биосинтез эстрогенов, являются ароматаза P450 и 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы 1, 3, 5, 7 и 12 типов, а также стероидная сульфатаза (STS), которая конвертирует сульфатированные эстрогены в биологически активные эстрогены. Одно из приоритетных направлений представляет изучение ароматазы — фермента, ответственного за синтез эстрогенов в организме, ее активности при эндометриозе, определение мутаций в гене ароматазы, применение ингибиторов ароматазы в лечении эндометриоза.

Эндометриоз наиболее часто встречается в репродуктивном возрасте, имеет разнообразные клинические проявления, но достаточно характерные симптомы —

тазовые боли, нарушение менструальной функции, бесплодие. У больных с бесплодием при лапароскопии НГЭ может выявляться в 50% случаев [4, 7].

В настоящее время большинство авторов признает, что хирургический и гормональный методы лечения не являются альтернативными, а рассматриваются как необходимые этапы комбинированной терапии НГЭ [8—10]. Следует отметить, что максимально радикальное хирургическое удаление эндометриoidных очагов, как правило, первый и обязательный этап лечения, от которого напрямую зависит успех всех проводимых лечебных мероприятий.

До сих пор не выработано единого мнения относительно выбора препаратов для гормональной терапии или алгоритма подбора терапии. Наиболее широко на сегодняшний день применяются агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), гестагены, комбинированные контрацептивы. Согласно заключению Международного консенсуса по лечению эндометриоза, основанного на данных рандомизированных исследований, аГнРГ — более эффективная группа препаратов для подавления очагов эндометриоза, чем гестагены и оральные контрацептивы [11]. Вместе с тем рецидивы заболевания наблюдаются у 15—20% больных в течение 1-го года после лечения аГнРГ, а в течение 5 лет — почти у 50% женщин [12, 13]. В настоящее время ни одна из схем лечения не может гарантировать отсутствие рецидива заболевания, а наличие противопоказаний к ряду препаратов ограничивает их применение и обосновывает необходимость поиска новых групп лекарственных средств для лечения эндометриоза. Так, аГнРГ, оказывающие довольно выраженные побочные эффекты, могут вызывать выраженные нейро-вегетативные и психоэмоциональные симптомы, обусловленные гипоэстрогемией, снижать МПК и способствовать развитию остеопении и остеопороза, комбинированные контрацептивы могут увеличивать риск тромбозов, а антигонадотропные препараты дают выраженные андрогензависимые побочные эффекты. Таким образом, подбор лекарственной терапии у пациенток с эндометриозом — это всегда сложная задача, требующая индивидуального подхода и зависящая от множества факторов (результатов обследования пациентки, ее возраста, наличия репродуктивных планов, экстрагенитальных заболеваний и даже профессиональной деятельности).

В 2006 г. S. Vulun описал применение ингибиторов ароматазы для лечения эндометриоза у женщин в перименопаузальном периоде [4]. В одном из исследований A. Verma и соавт. представили успешный опыт лечения эндометриоза различных локализаций в небольших группах анастрозолом в комбинации с препаратами кальция и витамином D₃ [14]. Стали появляться сообщения об использовании ингибиторов ароматазы в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) для преодоления бесплодия [15, 16]. Таким образом, ингибиторы ароматазы представляются эффективной группой препаратов для лечения эндометриоза, но

отсутствие фундаментальных научных работ, посвященных данной тематике, препятствует их широкому внедрению в клиническую практику.

Цель исследования — поиск патогенетического обоснования применения ингибитора ароматазы в комбинированном лечении больных НГЭ и оценка эффективности данного лечения.

Материал и методы

Критериями включения в исследование у 75 женщин служили наличие НГЭ, выявленного при лапароскопии и подтвержденного результатами гистологического исследования, возраст от 18 до 45 лет и наличие жалоб на хронические тазовые боли и (или) бесплодие на момент обращения. Контрольную группу составили 9 здоровых женщин, у которых при лапаро- и гистероскопии не было выявлено гинекологических заболеваний.

Степень распространенности эндометриоза оценивали в баллах по пересмотренной классификации Американского общества фертильности (R-AFS).

Содержание в сыворотке крови фолликулостимулирующего (ФСГ) и антимюллерова (АМГ) гормонов определяли иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов.

Экспрессию ароматазы в очагах эндометриоза у больных НГЭ и эндометрии здоровых женщин оценивали иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных мышинных антител к ароматазе.

Минеральную плотность кости определяли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедренной кости и дистального отдела предплечья, используя прибор Hologic Discovery W (“Hologic Inc.”, США).

Результаты и обсуждение

Результаты иммуногистохимического исследования

Имуногистохимическое исследование провели 45 больным НГЭ и 9 женщинам, составившим группу сравнения, у которых при лапаро- и гистероскопии не выявлено гинекологической патологии. Соответственно балльной оценке распространенности НГЭ установлены следующие диагнозы: I степень — у 15,6% пациенток, II степень — у 15,6% женщин, III степень — у 17,8% и IV степень — у 51,1%.

На основании проведенного исследования показано, что экспрессия ароматазы в эндометрии здоровых женщин иммуногистохимическим методом практически не определяется (рис. 1, цв. вклейка), площадь экспрессии в эндометрии женщин варьируется от 0,05 до 1,36% (средняя площадь $0,35 \pm 0,35\%$).

В эндометриoidных гетеротопиях уровень экспрессии ароматазы был достоверно повышен во всех образцах (рис. 2, цв. вклейка), площадь экспрессии определялась в интервале от 3,51 до 29,34% (средняя площадь экспрессии составила $11,94 \pm 2,11\%$).

Таким образом, относительная площадь экспрессии ароматазы в эндометриoidных гетеротопиях достоверно

но отличалась от площади экспрессии в эндометрии здоровых женщин ($p < 0,01$), однако достоверных различий в экспрессии ароматазы в зависимости от степени распространенности заболевания получено не было.

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 — $0,2778 \pm 0,0274$ отн. ед.). Средняя яркость экспрессии ароматазы в эндометрии пациенток контрольной группы составила от 103,54 до 167,96 ед. яркости (среднее — $134,10 \pm 16,93$ ед. яркости). При оценке экспрессии ароматазы в эндометрии здоровых женщин оптическая плотность составила от 0,1844 до 0,4236 (среднее — $0,2943 \pm 0,0616$ отн. ед.). Таким образом, достоверных различий по средней яркости и оптической плотности экспрессии ароматазы между больными НГЭ и пациентками контрольной группы получено не было (табл. 1).

Клиническая характеристика больных НГЭ, получивших лечение с применением ингибитора ароматазы

После хирургического лечения 75 больным НГЭ в возрасте от 22 до 43 лет (средний возраст $32,85 \pm 0,56$ года) назначили ингибиторы ароматазы на фоне прогестагенов. Подавляющему большинству пациенток было от 27 до 36 лет. Нарушения менструального цикла отмечены у 73,3% женщин с НГЭ, хронические тазовые боли — у 65,3% больных, диспареуния — у 25,3%, бесплодие — у 52,0%. Возраст наступления менархе в группе больных НГЭ варьировался от 10 до 17 лет (в среднем $12,9 \pm 0,2$ года). Продолжительность менструального цикла — от 21 до 35 дней (в среднем $28,4 \pm 0,6$ дня). Продолжительность менструального кровотечения у пациенток варьировалась от 3 до 8 дней (средняя продолжительность $5,3 \pm 0,2$ дня).

Первым этапом лечения выполнялось хирургическое вмешательство лапароскопическим доступом, при котором у 26,7% больных диагноз НГЭ был установлен впервые, у 73,3% больных диагностирован рецидив заболевания. Отмечено, что 48,0% больных рецидивирующим НГЭ ранее применяли аГнРГ (от 1 до 3 курсов).

Таблица 1. Результаты иммуногистохимического исследования ароматазной активности в эндометриодных гетеротопиях больных основной группы и в эндометрии женщин группы сравнения

Параметр	Основная группа ($n = 45$)	Группа сравнения ($n = 9$)
Средняя площадь экспрессии ароматазы, %	$11,94 \pm 2,11^*$	$0,35 \pm 0,35$
Средняя яркость экспрессии, ед. яркости	$139,96 \pm 8,17$	$134,10 \pm 16,93$
Оптическая плотность экспрессии, отн. ед.	$0,2778 \pm 0,0274$	$0,2943 \pm 0,0616$

Примечание. * $p < 0,01$ по сравнению с показателем группы сравнения.

Общая длительность лечения аГнРГ составила $4,9 \pm 0,5$ мес. Распространенность НГЭ оценивали согласно пересмотренной классификации R-AFS: I степень НГЭ выявлена у 2 (2,7%) больных, II степень — у 8 (10,7%) женщин, III степень — у 18 (24,0%) больных, IV степень заболевания диагностирована у 47 (62,7%) больных. При балльной оценке распространенности НГЭ (согласно классификации R-AFS) получены значения от 2 до 150 баллов (среднее значение $73,2 \pm 5,4$ балла). При интраоперационном обследовании эндометриодные гетеротопии выявлены у 85,3% больных (в 25,5% случаев поверхностные, в 74,6% — глубокие очаги). Эндометриодные кисты диагностированы у 58 больных (77,3%). В 31,0% случаев отмечено поражение правого яичника, в 48,3% случаев — левого, в 20,7% случаев диагностированы двусторонние кисты яичников. Размер кист варьировался от 1,5 до 8,0 см и в среднем составил $3,2 \pm 0,2$ см. У 57,3% больных выявлен ретроцервикальный эндометриодный инфильтрат размерами от 1,5 до 5,5 см (средний размер — $3,0 \pm 0,2$ см). Экстрагенитальный эндометриоз наблюдался у 9 (12,0%) больных: у 5 (6,7%) пациенток — эндометриоз толстой кишки, у 3 (4,0%) — эндометриоз аппендикса, у 4 (5,3%) — эндометриоз диафрагмы, у 2 (2,7%) — эндометриоз пупка.

Сопутствующая спаечная болезнь органов малого таза была выявлена у 61 (81,3%) больной. Распространенность спаечной болезни, оцененная в баллах по классификации R-AFS, составила от 1 до 64 баллов (в среднем $38,5 \pm 3,2$ балла).

Облитерация позадматочного пространства отмечена у 45,3% больных (у 23,5% — частичная, у 76,5% — полная).

Наружный генитальный эндометриоз сочетался с аденомиозом у 37,3% больных, с воспалительными заболеваниями придатков матки — у 28,0%, с миомой матки — у 13,3%, с кистами яичников другой этиологии (дермоидными, фолликулярными, кистами желтого тела) — у 6,7%, с гиперплазией эндометрия (простые и сложные формы без атипии) — у 8,0%, с фиброзными и железисто-фиброзными полипами эндометрия и цервикального канала — у 12,9%, с хроническим эндометритом — у 9,3%.

Адгезиолизис во время операции выполнен у 78,7% больных, противоспаечные барьеры применялись у 76,0% женщин. При обнаружении эндометриодных гетеротопий проводили их иссечение, которое у 27 (36,0%) больных было дополнено коагуляцией поверхностных очагов. При обнаружении кист яичника выполняли цистэктомия, при диагностировании ретроцервикального эндометриодного инфильтрата — его иссечение. У 11 (14,7%) пациенток выполнена миомэктомия. У 3 (4%) больных проведена аппендэктомия в связи с эндометриозом аппендикса. У 2 (2,7%) пациенток по поводу эндометриоза сигмовидной кишки, сопровождающегося сужением просвета кишки, болями при дефекации или кишечными кровотечениями, была выполнена аппаратная резекция фрагмента ректосигмоидного отдела кишечника.

Результаты гормонального обследования

На основании изучения уровней ФСГ и АМГ в фолликулярную фазу менструального цикла у 8 (10,7%) больных выявлен сохраненный овариальный резерв, у 26 (34,7%) наблюдалась гипергонадотропная недостаточность яичников, у 41 (54,7%) — достоверное снижение овариального резерва. Среднее значение АМГ у больных эндометриозом составило $0,6 \pm 0,1$ нг/мл, а у здоровых женщин с регулярным менструальным циклом — $3,8 \pm 1,1$ нг/мл. Средний уровень ФСГ в крови больных НГЭ с гипергонадотропной недостаточностью яичников составил $41,6 \pm 4,1$ МЕ/мл, что значительно превышало базальный уровень ФСГ в крови здоровых женщин ($6,9 \pm 0,5$ МЕ/мл). Особенности овариального резерва у больных НГЭ указывают на необходимость поиска новых групп препаратов для лечения рецидивов заболевания.

Результаты определения минеральной плотности кости

Учитывая возможное негативное влияние ингибиторов ароматазы на снижение минеральной плотности кости (МПК), а также тот факт, что у 41,0% больных в анамнезе были курсы терапии аГнРГ, оказывающие негативное влияние на костную ткань, перед назначением ингибиторов ароматазы всем пациенткам проводили двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедренной кости и дистального отдела предплечья. На основании результатов остеоденситометрии до начала применения ингибиторов ароматазы у 39 (52,0%) больных НГЭ показатели МПК находились в пределах нормальных значений, у 28 (37,3%) диагностирован остеопенический синдром, у 5 (6,7%) выявлена выраженная остеопения поясничного отдела позвоночника и предплечья. У 3 (4,0%) пациенток снижение МПК поясничного отдела позвоночника и средней трети предплечья было интерпретировано как остеопороз. Снижения МПК в проксимальных отделах бедра не выявлено. С профилактической целью на фоне применения ингибиторов ароматазы всем женщинам назначали препараты кальция в сочетании с витамином D₃. Больные с остеопорозом и выраженной остеопенией во время проведения комбинированной гормональной терапии (летрозол в сочетании с линэстренолом) получали бисфосфонаты (ибандронат) в течение 4—6 мес.

Оценка эффективности комбинированного лечения НГЭ с применением ингибитора ароматазы

В послеоперационном периоде 75 больным были назначены ингибиторы ароматазы на фоне прогестагенов из группы производных 19-нортестостерона. Пациентки получали летрозол 2,5 мг по 1 таблетке в сутки и линэстренол 5 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки в непрерывном режиме от 4 до 6 (преимущественно) мес.

Во время терапии ингибиторами ароматазы (длительность наблюдения составила от 1 до 3,5 года) оценивали жалобы, эффективность проводимой терапии и реализации репродуктивной функции.

На основании результатов повторных остеоденситометрий было установлено, что у женщин с исходными значениями МПК в пределах нормы применение ингибиторов ароматазы на фоне ежедневного приема комбинированных препаратов кальция 500 мг (в виде цитратной и карбонатной солей) с витамином D₃ 200 МЕ и микроэлементами (магний, цинк, медь, марганец и бор) по 1 таблетке 2 раза в сутки не сопровождалось снижением данных показателей. В группе пациенток, которые получали антирезорбтивную терапию (ибандронат 150 мг 1 раз в месяц перорально или 3 мг 1 раз в 3 мес внутривенно), отмечена положительная динамика (прирост МПК в среднем на 2,9—3,5%). Динамика показателей на фоне лечения представлена в табл. 2.

На фоне терапии ингибиторами ароматазы в сочетании с прогестагенами болевой синдром отсутствовал практически у 97,3% пациенток. Следует отметить, что на фоне ранее проведенной терапии аГнРГ болевой синдром наблюдался в 18,7% случаев. Ни у одной больной не было получено данных о рецидиве НГЭ по результатам объективного и лабораторного обследований, ультразвукового исследования органов малого таза. Контрольная лапароскопия выполнена в 4 (5,3%) случаях — был подтвержден регресс эндометриоидных очагов на фоне терапии. Из побочных эффектов терапии наиболее часто наблюдались мажущие кровянистые выделения из половых путей (у 37,3% больных) и угревая сыпь (у 14,7% женщин), преимущественно локализованная на лице и спине. На фоне лечения 6 (8%) пациенток отмечали невыраженные приливы до 5 раз в сутки, на основании проведенного гормонального обследования до начала терапии у данных пациенток выявлена гипергонадотропная недостаточность яичников. У 21,3% женщин отмечено незначительное увеличение массы тела, в среднем на $2,46 \pm 0,56$ кг. Ни один из вышеперечисленных побочных эффектов терапии не стал причиной для досрочного окончания лечения.

После окончания лечения ингибиторами ароматазы у 12 (30,8%) пациенток с бесплодием, распространенным НГЭ и неоднократными курсами неэффективной гормональной терапии в анамнезе наступила беременность (из них у 25% беременность наступила самостоятельно, у 25% — при индукции овуляции гонадотропинами, у 50% — в протоколе ЭКО с использованием собственных (16,7%) или донорских (33,3%) ооцитов).

Таблица 2. Динамика показателей МПК на фоне лечения бисфосфонатами у больных НГЭ с выраженной остеопенией и остеопорозом

Показатель	До лечения (n = 8)	После лечения (n = 8)	Изменение от исходного уровня, %
МПК L ₁ —L ₄ , г/см ²	$0,819 \pm 0,063$	$0,849 \pm 0,072^*$	$+3,5 \pm 3,0$
МПК предплечья (средняя треть), г/см ²	$0,611 \pm 0,054$	$0,629 \pm 0,059^*$	$+2,9 \pm 2,4$

Примечание. * $p < 0,01$ по сравнению с показателем до начала лечения.

У больных НГЭ с уровнем ФСГ выше 17 МЕ/мл и уровнем АМГ ниже 0,5 нг/мл беременность наступала с использованием донорских ооцитов (попытки зачатия в естественном цикле или ЭКО с собственными ооцитами были неуспешны). 6 (50%) пациенток к настоящему времени родоразрешены здоровыми доношенными детьми, причем одна из них — через естественные родовые пути, у остальных женщин беременность прогрессирует.

Заключение

Выявленная повышенная экспрессия ароматазы в эндометриодных гетеротопиях по сравнению с показателями в эндометрии здоровых женщин является патогенетическим обоснованием для применения ингибиторов ароматазы в терапии НГЭ.

Учитывая механизм действия ингибиторов ароматазы, препараты данной группы могут применяться у больных НГЭ со сниженным овариальным резервом. Это особенно важно, если учитывать тот факт, что практически у всех больных после повторных хирургических вмешательств на яичниках по поводу рецидивов НГЭ выявляется достоверное снижение овариального резерва; у 1/3 больных с рецидивирующим НГЭ в последующем развивается гипергонадотропная овариальная недостаточность.

Однако, согласно данным литературы, применение ингибиторов ароматазы у женщин репродуктивного возраста в качестве монотерапии нецелесообразно, так как может приводить к появлению функциональных кист яичников, поэтому разработанная схема лечения эндометриоза с применением ингибитора ароматазы (летрозолола) и прогестагена из группы производных 19-нортестостерона (линэстренола) представляется целесообразной и обоснованной. Применение данной схемы терапии после проведенного хирургического этапа лечения приводит к устранению болевого синдрома практически у всех больных и позволяет преодолеть бесплодие у 30,8% женщин.

Установлено, что сочетанное применение ингибитора ароматазы на фоне прогестагена с препаратами кальция и витамина D₃ в течение 6 мес не сопровождается снижением МПК. При наличии у больной остеопороза, диагностированного до начала гормональной терапии, лечение ингибиторами ароматазы целесообразно дополнять назначением антирезорбтивных препаратов из группы бисфосфонатов (ибандронат 150 мг 1 раз в месяц перорально или 3 мг внутривенно 1 раз в 3 мес) на фоне приема препаратов кальция и витамина D₃.

Полученные нами результаты исследования свидетельствуют об эффективности и безопасности при-

менения ингибиторов ароматазы для лечения НГЭ, но вместе с тем следует отметить, что данное направление терапии требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

(п. 3, 4, 6 — 11, 13—16 — см. REFERENCES)

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И. *Эндометриозы*: Руководство для врачей. М.: Медицина; 2006.
2. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. *Эндометриодная болезнь*. СПб.: Издательство «Н—Л»; 2002.
5. *Гинекология от пубертата до постменопаузы*: Практическое руководство для врачей / Айламазян Э.К., Потин В.В., Тарасова М.А. и др.; под ред. Э.К. Айламазян. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2007.
12. Бурлев В.А., Шорохова М.А., Самойлова Т.Е. Современные принципы патогенетического лечения эндометриоза. *Consilium Medicum*. 2007; 9 (6): 8—12.

REFERENCES

1. Adamyan L.V., Kulakov V.I. *Endometriozy: Rukovodstvo dlya vrachey [Endometriosis: physician's guidance]*. M.: Meditsina; 2006. (in Russian)
2. Baskakov V.P., Tselev Yu.V., Kira E.F. *Endometrioidnaya bolezn' [Endometriosis]*. SPb.: Izdatel'stvo «N-L», 2002. (in Russian)
3. Bulun S.E. Endometriosis: Mechanisms of disease. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (3): 268—79.
4. Giudice L.C., Evers J.L.H., Healy D.L., eds. *Endometriosis: Science and practice*. New York; 2012.
5. *Ginekologiya ot pubertata do postmenopauzy: Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachey [Gynecology from puberty to menopause: physician's guidance]* / Aylamazyan E.K., Potin V.V., Tarasova M.A. [dr.]. E.K. Aylamazyan, eds. 3-e izd. M.: MEDpress-inform; 2007. (in Russian)
6. Koninckx P.R., Barlow D., Kennedy S. Implantation versus infiltration: the Sampson versus the endometriotic disease theory. *Gynecol. Obstet. Invest.* 1999; 47: 3—9.
7. Missmer S.A., Hankinson S.E., Spiegelman D., Barbieri R.L., Marshall L.M., Hunter D.J. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am. J. Epidemiol.* 2004; 160(8): 784—96.
8. Alkatout I., Mettler L., Beteta C., Hedderich J., Jonat W., Schollmeyer T. et al. Combined surgical and hormone therapy for endometriosis is the most effective treatment: prospective, randomized, controlled trial. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2013; 13: 75—7.
9. Ge C.X., Zhu X.H., Tang X.Q. Efficacy of conservative laparoscopic surgery combined with goserelin in treatment of 206 patients with severe ovarian endometriosis at short-term and long-term follow-up. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2012; 47 (8): 603—7.
10. Römer, T. Treatment of endometriosis. *Med. Monatsschr. Pharm.* 2012; 35(2): 44—51.
11. Schweppe, K.W. Guidelines for the use of GnRH-analogues in the treatment of endometriosis. *Zbl. Gynäk.* 2005; 127 (5): 308—13.
12. Burlev V.A., Shorohova M.A., Samojlova T.E. *Sovremennye principy patogeneticheskogo lechenija jendometrijoza [Modern principles of pathogenetic treatment of endometriosis]*. *Consilium Medicum*. 2007; 9 (6): 8-12. (in Russian)
13. Guo S.W. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum. Reprod.* 2009; 15 (4): 441—61.
14. Verma A., Konje J.C. Successful treatment of refractory endometriosis-related chronic pelvic pain with aromatase inhibitors in premenopausal patients. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2009; 143 (2): 112—5.
15. Papanikolaou E.G., Polyzos N.P., Humaidan P., Pados G., Bosch E., Tournaye H. et al. Aromatase inhibitors in stimulated IVF cycles. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2011; 21 (9): 85.
16. Garcia-Velasco J.A. The use of aromatase inhibitors in *in vitro* fertilization. *Fertil. and Steril.* 2012; 98(6): 1356—8.

Поступила 09.02.14
Received 09.02.14

К статье М.И. Ярмолинской и соавт.

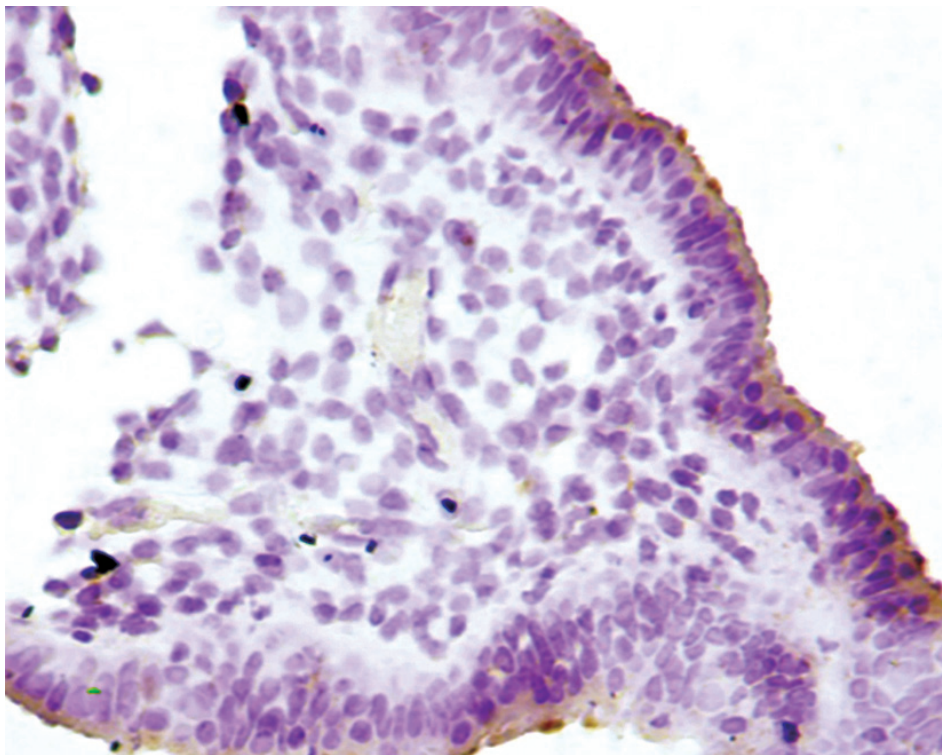


Рис. 1. Экспрессия ароматазы в эндометрии женщин контрольной группы. Здесь и на рис. 2: иммуногистохимическое исследование с антителами к ароматазе, ув. 400.

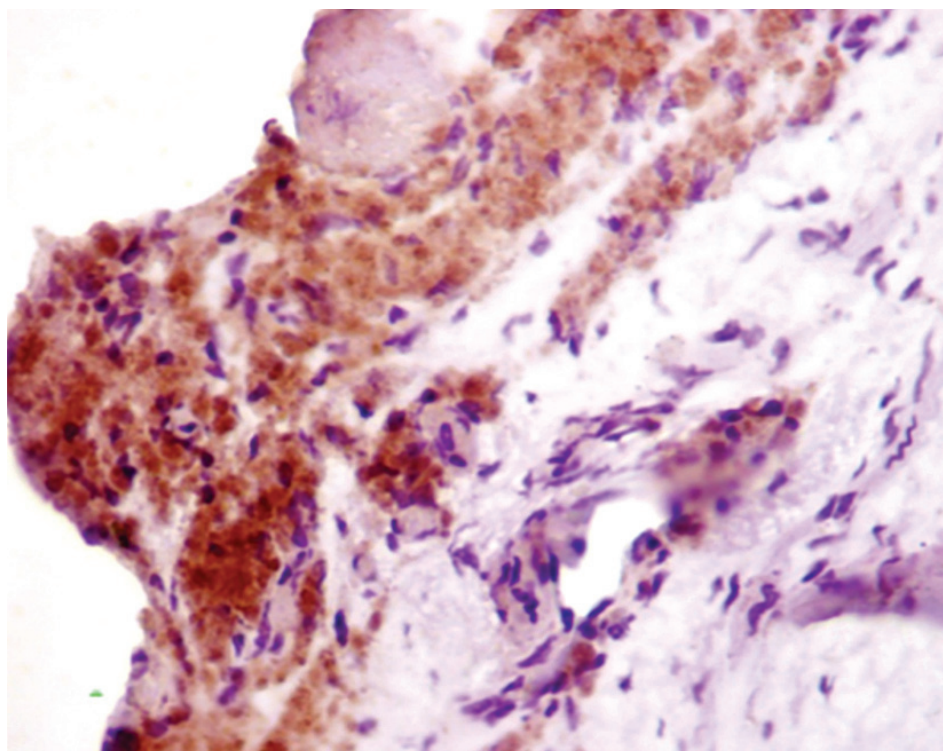


Рис. 2. Экспрессия ароматазы в эндометриодной гетеротопии.