

ОБОСНОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ИНТЕРВАЛОВ ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ АГОНИСТОВ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ГОРМОНА У ПАЦИЕНТОК С КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ ФОРМАМИ ЭНДОМЕТРИОЗА

УДК 615.035:618.14

© К. А. Грибов, В. Г. Абашин, Н. А. Майстренко, С. В. Бескровный, А. А. Шмидт

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Ключевые слова:

эндометриозная болезнь; агонисты гонадотропин-рилизинг гормона; послеоперационная терапия эндометриоза; морфологическая активность; хирургическое лечение эндометриоза.

Резюме:

Представлены результаты ретроспективного анализа эффективности медикаментозной терапии препаратами группы агонистов гонадотропин-рилизинг гормона у пациенток с различными по клиническому течению и цитоморфологической картине формами эндометриоза. Определены показания и предложен способ послеоперационной терапии пациенток с клинико-морфологически активными формами эндометриоза (преобладание стромального компонента в эндометриозных гетеротопиях). Библ. 51 назв.

Библиографическая ссылка:

Грибов К. А., Абашин В. Г., Майстренко Н. А., Бескровный С. В., Шмидт А. А. Обоснование изменения интервалов введения препаратов группы агонистов гонадотропин-рилизинг гормона у пациенток с клинико-морфологически активными формами эндометриоза // *Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии.* — 2011. — Т. 9, № 1 — С. 51–57.

ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз — патологический процесс, формирующийся на фоне нарушенного гормонально-го и иммунологического гомеостаза и характери-

зующийся ростом и развитием ткани, идентичной по структуре и функции эндометрию, за пределами границ нормальной локализации слизистой оболочки тела матки [3, 5, 9]. Одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии остается проблема лечения эндометриоза — патологии, нарушающей менструальную и репродуктивную функции, снижающей качество жизни женщины [4, 8, 23]. Данная ситуация обусловлена множеством нерешенных аспектов, касающихся этиологии, патогенеза, патофизиологии и, следовательно, тактики ведения больных генитальным эндометриозом.

Генитальный эндометриоз — широко распространенное заболевание у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста. Данные литературы [8, 17] свидетельствуют о неуклонном росте частоты этого заболевания. Возрастающая частота обнаружения эндометриоза в последние десятилетия считается, главным образом, следствием улучшения его диагностики, а не истинным ростом заболеваемости [26].

Отсутствие устоявшихся взглядов на этиологию и патогенез данной патологии, а также частое сочетание эндометриоза с другими гиперпластическими процессами органов-мишеней половой системы затрудняют выбор адекватной терапии конкретного случая заболевания [23, 48]. До настоящего времени не выработано единого подхода к лечению эндометриоза, не решен окончательно вопрос о соотношении хирургического и консервативного элементов его терапии, отсутствует четкий алгоритм действий практического врача гинеколога в последовательности реализации диагностического и лечебного этапов ведения

больных с этим заболеванием. На основании анализа фундаментальных и клинических исследований, раскрывающих основы этиологии, патогенеза и клиники эндометриоза, в настоящее время разрабатывается концепция лечения этого заболевания, включающего комбинацию хирургического и консервативного гормонального методов терапии [4, 8, 20].

Эндометриоз относится к числу рецидивирующих заболеваний с непредсказуемым клиническим течением и прогнозом и прослеживающейся тенденцией в виде непрогнозируемого либо активного, либо неактивного развития патологического процесса. Рецидив заболевания после изолированного хирургического лечения в течение ближайших 4 лет, по разным данным, отмечается в 20–25% случаев при перитонеальных формах и эндометриозе яичников и в 30% случаев — при глубоких инвазивных формах [4, 8, 21].

Важным этапом в терапии эндометриоза является хирургический. Несмотря на ограниченную эффективность, именно органосберегающая хирургическая тактика признана сегодня ведущим методом лечения эндометриоза. Одномоментное удаление видимых очагов позволяет не только сократить процесс лечения, но и снизить объем и продолжительность последующей подавляющей (супрессивной) гормональной терапии, уменьшить возможное неблагоприятное действие больших доз гормональных препаратов на экстрагенитальные органы и системы женского организма. В настоящее время не вызывает сомнения необходимость максимального удаления у больных различными формами эндометриоза всех визуализируемых при лапароскопии очагов заболевания. Это обосновывается Е. И. Абашовой с соавт. [1], Г. А. Савицким и С. М. Горбушиным [21], и другими исследователями тем, что при оперативных вмешательствах возможно удаление лишь видимых эндометриозидных гетеротопий, что не приводит гарантированно ни к ликвидации болевого синдрома, ни к восстановлению менструальной и репродуктивной функции. Вместе с тем, оставшиеся незамеченными микроскопические имплантаты, особенно обладающие морфогенетической и формообразующей активностью (активные формы), могут сохраняться и персистировать, поддерживая дальнейшее развитие патологического процесса. Таким образом, адекватная цитоморфологическая оценка активности удаленных эндометриозидных очагов представляет несомненную ценность как для надежного прогнозирования благоприятного исхода хирургического этапа лечения, так и для

определения оптимальной противорецидивной послеоперационной тактики ведения этих больных, которая будет значительно различаться в индивидуальных случаях [2, 21, 28].

Основным компонентом консервативной медикаментозной терапии является гормонотерапия, направленная либо на прекращение поступления жизнеспособных клеток эндометрия в брюшную полость, либо на супрессию функции эктопических очагов при неполном удалении их во время операции [4, 7, 14]. Супрессивная гормональная терапия является следующим за хирургическим лечением обязательным этапом в терапии эндометриоза.

Нет никакого сомнения в том, что эндометриоз является эстроген-зависимым заболеванием [3, 5, 22, 31, 35]. Патологический процесс чаще всего развивается на фоне относительной и абсолютной гиперэстрогении, при дефиците прогестерона [2, 21]. Первичным источником эстрадиола (Е₂) являются яичники, поэтому считается доказанной терапия, направленная на подавление функции яичников или применение антагонистов действия эстрогенов. Известно, что эндометрий является источником Е₂, эстрона, сульфата эстрона и эстрона-3-сульфата, а также, то, что повышенная активность ароматаз связана с малигнизацией эндометрия [37, 38]. В последние годы было установлено, что эндометриозидные поражения могут быть самоподдерживающимися из-за гиперэкспрессии ароматаз [33, 39]. Гиперэкспрессия ароматаз была доказана многими исследователями как на транскриптном уровне, так и на уровне белков, а также на уровне активности [27, 30, 39]. Л. В. Адамян [2], Volcroft K. и соавторы [26], Н. В. Старцева [24], В. П. Баскаков [8] подчеркивают, что развитие всех форм эндометриоза происходит на фоне нарушений функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. А.И. Давыдов и А. Н. Стрижаков [13], Е. И. Абашова и соавторы [1] полагают, что именно регуляторные нарушения в половой системе способствуют формированию овариальной недостаточности, приводящей в конечном итоге к развитию гиперпластического процесса. Также было определено, что в эндометрии женщин с НГЭ происходит морфологически нормальная, но биохимически anomальная децидуализация [34, 50]. Была определена экспрессия рецепторов к эстрогену и прогестерону в эндометриозидной ткани [34, 47]. Известно, что эндометриоз связан с уменьшенным ответом на прогестерон в эктопическом и эндометриальном эндометрии. Также доказано, что «блуждающие» эндометриальные клетки, претерпевающие ряд

гуморальных и тканевых изменений, имплантируются на «новом месте» в связи с подавлением местного тканевого иммунитета, обусловленным гиперэстрогенией и гиперсекрецией кортикостероидов. В результате лимфоциты не распознают эти эндометриальные клетки и не отторгают их [46].

С позиций гормональной терапии эндометриоз занимает особое место среди гиперпластических процессов органов-мишеней половой системы. В отличие от других видов гиперплазированных тканей половых органов восстановление полноценного менструального цикла не оказывает тормозящего действия на атипические зоны локализации эндометриальной ткани [6, 10, 17].

Патогенетическая необходимость этапа супрессивного воздействия гормональной терапии, направленного на временное угнетение функции яичников, т. е. уменьшение секреции эстрадиола, приводящее к окончательному регрессу очагов эндометриоза [4, 8, 10], обусловлена тем, что нормализация циклических гормональных взаимоотношений поддерживает существование старых и способствует появлению новых очагов. Только за ним должен следовать длительный этап, вплоть до окончания репродуктивного периода жизни женщины, восстановления полноценного менструального цикла, направленный на профилактику рецидива заболевания [10, 11].

Многие исследователи придерживаются имплантационной концепции развития эндометриоза, предложенной J. A. Sampson [48] и связанной с ретроградным поступлением через маточные трубы в полость малого таза фрагментов эндометрия, отторгнувшегося во время менструации. Васкуляризация очагов эндометриоза рассматривается в качестве одного из наиболее важных условий ранних стадий их развития и инвазивного роста [46, 51]. Результаты морфометрии свидетельствовали о сходстве васкуляризации (показатель соотношения между капиллярами и стромой) между «красными» очагами эндометриоза брюшины и эндометрием стадии пролиферации. По мнению авторов, выраженная васкуляризация стромы и пролиферативная активность железистого эпителия в очагах эндометриоза способствуют их инвазивному росту [46, 48, 51]. Известно, что брюшина не имеет собственных сосудов, и кровоснабжение осуществляется за счет того органа, который она покрывает. Развитие и питание эндометриоидных гетеротопий так же обеспечивается сосудистым компонентом цитогенной стромы.

Таким образом, есть все основания предполагать, что особенности клинического течения

наружного генитального эндометриоза и эффективность его терапии во многом зависят от цитоморфологических особенностей эндометриоидных гетеротопий в совокупности с общим и локальным гормональным фоном. Следовательно, временное исключение функции яичников — обязательный компонент терапии эндометриоза с целью обеспечения регрессии скрытых очагов эндометриоидной ткани.

Патогенетическая терапия эндометриоза направлена на уменьшение секреции эстрадиола яичниками вследствие временного угнетения их циклической функции, результатом этого является регресс эндометриоидных очагов [3, 5, 9]. Выбор гормонального препарата, дозы и длительности лечения определяется многими факторами — возрастом больной, локализацией и распространенностью эндометриоза, клиническими проявлениями заболевания, состоянием органов-мишеней (молочных желез, эндометрия, костной ткани), переносимостью и наличием побочных эффектов препаратов [3, 5, 9]. Лечебная тактика, кроме того, зависит от репродуктивных планов, особенностей хирургического лечения, состояния внутренних органов, свертывающей системы крови, центральной нервной системы [3]. Важным аспектом выбора метода гормональной терапии является ее эффективность. Наибольшей эффективностью для лечения эндометриоза обладают препараты группы агонистов гонадотропин-рилизинг гормона, используемые с начала 80-х гг. XX в. [4, 6, 8, 49].

В женском организме гонадотропин-рилизинг гормон (ГнРГ) выделяется из гипоталамуса в пульсовом режиме с интервалом около 90 минут постоянно на протяжении всего менструального цикла. В гипофизе ГнРГ связывается с рецепторами, вызывая ряд реакций, ведущих к секреции лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). ФСГ и ЛГ стимулируют циклическую секрецию эстрогенов и прогестерона в яичниках. Основная цель использования агонистов ГнРГ в лечении эндометриоза — достижение регрессии эндометриоидных имплантов через индукцию гипоестрогении вследствие десенсилизации гипофиза [43]; однако наблюдается и прямое модулирующее влияние агонистов ГнРГ на эндометриоидные гетеротопии [31, 40]. Определено, что агонисты ГнРГ индуцируют апоптоз в эутопичных и эктопичных клетках эндометрия у пациенток с эндометриозом [41]. Апоптоз, или запрограммированная клеточная смерть — это физиологический процесс, который убивает нежелательные клетки без индуцирования иммунного ответа или воспалительной реакции [31]. Таким образом,

агонисты ГнРГ обладают прямым местным действием на культуру эндометриальных клеток; этот эффект проявляется в увеличении процента апоптотических клеток, так же как в наблюдаемом значительном ингибировании высвобождения промитогенных цитокинов, таких как IL-1 α и VEGF [31, 32]. Считается, что местные антипролиферативные влияния агонистов ГнРГ достигаются не только через подавление половых стероидов, но также через прямое влияние на клеточный рост. Существуют убедительные данные, полученные в эксперименте *in vitro*, показывающие, что агонисты ГнРГ могут прямо ингибировать пролиферацию эндометрия, также как некоторые типы раковых клеток [32]. Гипоэстрогенный эффект препарата опосредован через воздействие эпидермального фактора роста, контролирующего клеточную пролиферацию в опухолевых тканях [45]. Таким образом, аГнРГ оказывают непосредственное влияние на клетки эндометрия путем повышения индекса апоптоза и снижения клеточной пролиферации [31, 41].

Рекомендованная стандартная схема применения препаратов группы а-ГнРГ (залодекс, люкрин-депо, бусерелин и др.) — 1 инъекция в 30 дней — приводит к удлинению срока полного включения яичников до 2–3-х месяцев, а также может сопровождаться на этом этапе длительными прорывными маточными кровотечениями. Разработка новых схем применения супрессивной терапии является актуальной в свете оптимизации методов лечения больных эндометриозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ клинического течения заболевания, и проанализирована эффективность медикаментозной терапии препаратами группы а-ГнРГ по стандартной схеме у 80 пациенток с различными формами эндометриоза, курсом до 6 мес. Возраст больных эндометриозом находился в пределах от 25 до 45 лет ($33,4 \pm 4,2$ года). Все пациентки в последующем получили хирургическое лечение по поводу данного заболевания в клинике акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. На предоперационном этапе проводилось стандартное обследование, включающее: общеклинические методы, гистеросальпингографию, ультразвуковое исследование органов малого таза, кольпоскопию. Ультразвуковое исследование органов малого таза позволяло уже до опера-

ции исключить наличие другой гинекологической патологии. Диагноз эндометриоза гистологически подтвержден в 100 % случаев.

Морфологическое описание удаленных во время операции очагов эндометриоза проводили с использованием парафиновых срезов, выполненных по стандартной гистологической схеме. Для обзорной окраски использовали гематоксилин и эозин. Качественный анализ микроструктуры эндометриозидных гетеротопий показал, что очаги эндометриоза представлены железистой тканью (мелкие и крупные эндометриальные железы), умеренно отечной цитогенной стромой, представленной фибробластами, единичными мононуклеарами (лимфоциты, макрофаги) и нейтрофилами. В ближайшем микроокружении эндометриозидных желез определяются множественные мелкие капилляры с периваскулярной инфильтрацией лимфоцитами, макрофагами, сегментоядерными нейтрофилами. Наибольший акцент при цитоморфологическом исследовании делался на определении эпителиально-стромального соотношения в эндометриозидных гетеротопиях.

Соотношение паренхимы и стромы и отдельных структур в очагах эндометриоза определяли с помощью окулярной измерительной сетки для цитогистостереометрических исследований. Учитывали количество точек сетки, случайно совпавших с изучаемыми структурами в 40 маленьких квадратах, что составляет 1000 точек. Процентное содержание каждого типа структур определяли путем умножения на частное от деления на 1000 суммы точек, приходящихся на определенные элементы.

Все пациентки, получившие лечение препаратами группы а-ГнРГ, были разделены на две группы. Первая — 25 пациенток с преобладанием стромального компонента в удаленных эндометриозидных гетеротопиях на фоне более яркой клинической картины (клинико-морфологически активная форма). Вторая — 55 пациенток, у которых очаги эндометриоза были со слабо выраженной стромой, с преобладанием склеротических и дистрофических изменений в эпителии и строме, на фоне менее выраженной клинической картины (клинико-морфологически неактивная форма).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что у пациенток с преобладанием цитогенной стромы в эндометриозидных очагах превалирует более яркая клиническая картина (клинически активная форма эндометриоза) и тенденция к большему распространению процесса.

У больных эндометриозом уже через 8 недель после начала лечения, то есть после двух инъекций препаратами группы а-ГнРГ, не зависимо от локализации процесса, было отмечено эффективное уменьшение основных клинических проявлений заболевания. Однако во всех случаях эффект от проведенной терапии был не полным либо кратковременным. При использовании коротких курсов применения препаратов группы а-ГнРГ в группе пациенток с клинко-морфологически активной формой эндометриоза рецидив основных клинических проявлений (дисменорея, диспареуния, тазовые боли, не связанные с месячными) регистрировался в сроки 3–6 мес. в 95 % случаев. В группе пациенток с клинко-морфологически неактивной формой эндометриоза, при использовании идентичных курсов терапии, рецидив клинических проявлений эндометриоза в 100 % случаев регистрировался не ранее, чем через 6 месяцев после проведенной терапии.

С целью профилактики рецидива эндометриоза в послеоперационном периоде и для ускорения сроков наступления медикаментозной аменореи предложено уменьшить интервал между первыми тремя инъекциями препарата с 30 до 20 дней. Настоящая схема применения препаратов группы а-ГнРГ, реализованная у 36 женщин, привела к сокращению срока полного выключения функции яичников до 40 дней. Выключение яичников контролировалось как клинически (исчезновение предменструального синдрома, наступление стойкой аменореи), так и ультразвуковым методом (появление «линейного» эндометрия). Случаев прорывных маточных кровотечений в данной группе больных не отмечено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Укорочение интервалов между начальными инъекциями а-ГнРГ, направленное на более быстрое выключение функции яичников, может рассматриваться и как метод профилактики раннего послеоперационного рецидива активных форм эндометриоза, и как метод повышения эффективности супрессивной гормональной терапии в целом. С другой стороны, оно является и способом профилактики прорывных маточных кровотечений — основного осложнения этапа выключения функции яичников.

Предложенный способ ускорения выключения яичников наиболее показан пациенткам с клинко-морфологически активными формами эндометриоза (преобладание стромального компонента в эндо-

метриоидных гетеротопиях) с последующим курсом терапии, обеспечивающим полное выключение функции яичников, не менее 6 месяцев. На этом этапе надежная супрессия яичников обеспечивается введением препарата а-ГнРГ со стандартной частотой в 28–30 дней.

Литература

1. Абашова Е. И. Эндометриоз и гипофункция яичников // Пробл. эндокринол. в акуш. и гинекол.: Матер. II съезда Рос. ассоц. врачей акуш.-гинекол. — М.: Academia, 1997. — С. 20–21.
2. Адамян Л. В. Гормональный статус у пациенток с доброкачественными опухолями и эндометриоидными кистами яичников // Акуш. и гинекол. — 1990. — № 9. — С. 55–57.
3. Адамян Л. В., Кулаков В. И., Андреева Е. Н. Эндометриозы: руководство для врачей — 2-е изд. — М.: Медицина, 2006. — 416 с.
4. Адамян Л. В., Кулаков В. И. Эндометриозы: руководство для врачей / Л. В. Адамян — М.: Медицина, 1998. — 380 с.
5. Айламазян Э. К., Сельков С. А., Ярмолинская М. И. Современные патогенетические подходы к терапии наружного генитального эндометриоза / Э. К. Айламазян // Новости фармакотерапии. — 1997. — Т. 3–4. — С. 93–97.
6. Аналоги ГнРГ в репродуктивной медицине / Под ред. Р. Г. Эдвардс и др. — М.: МедПресс, 1997. — 146 с.
7. Андреева Е. Н. Распространенные формы генитального эндометриоза: медико-генетические аспекты, диагностика, клиника, лечение и мониторинг больных: автореф. дис.... д-ра мед. наук — М., 1997. — 42 с.
8. Баскаков В. П., Ю. В. Цвелев, Кира Е. Ф. Эндометриоидная болезнь. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2002. — 452 с.
9. Бескровный С. В. Комплексное ведение больных с эндометриоидной болезнью // Вестник Рос. воен.-мед. акад. — 2009. — № 2, прил. — С. 41–44.
10. Бескровный С. В. Причины неэффективности терапии даназолом у больных генитальным эндометриозом и бесплодием // Акт. вопр. физиол. и патол. репрод. ф-ции женщины. Матер. 25-й сессии НИИ АиГ им. Д. О. Отта РАМН. — СПб., 1996 — 7. — С. 29–30.
11. Бурлев В. А., Шорохова М. А., Самойлова Т. Е. Современные принципы патогенетического лечения эндометриоза // Consilium medicum. — 2007. — Т. 9, № 6. — С. 18–22.
12. Давыдов А. И., Стрижаков А. Н. Спорные и нерешенные вопросы генитального эндометриоза // Акуш. и гинекол. — 1993. — № 4. — С. 3–6.
13. Кондриков Н. И. Структурно-функциональные изменения эндометрия под воздействием стероидных гормонов. Гинекологическая патология. — М., 2000. — С. 102–107.
14. Кудрина Е. А. Генитальный эндометриоз // Гинекология. — 2007. — Т. 9, № 3. — С. 37–42.
15. Кузнецова И. В. Эндометриоз: патофизиология и выбор лечебной тактики // Гинекология. — 2008. — № 3. — С. 22–26.

16. Кузнецова И. В. Эндометриоз: патофизиология и выбор лечебной тактики // Гинекология. — 2008. — № 5. — С. 74–79.
17. Кулаков В. В. Влияние моноклональных антител против интерлейкина-1 альфа на цитостатические свойства нейтрофилов периферической крови человека // Иммунология. — 1998. — № 4. — С. 39–40.
18. Минина Л. С. Эстроген- и прогестерон-рецепторные системы в эндометрии больных с «малыми» формами эндометриоза / Л. С. Минина [и др.] // Акуш. и гинекол. — 1989. — № 2. — С. 71–73.
19. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е. М. Вихляевой — М.: МИА, 2000. — 768 с.
20. Савицкий Г. А., Горбушин С. М. Перитонеальный эндометриоз и бесплодие (клинико-морфологическое исследование). — СПб: Элби-СПб. — 2002. — 170 с.
21. Сметник В. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология. — М.: Мед-информ, 2000. — С. 408–432.
22. Старцева Н. В. Эндометриоз как новая болезнь цивилизации. — Пермь, 1997. — С. 180.
23. Цвелев Ю. В., Абашинов В. Г. Современная диагностика и терапия эндометриозной болезни: учебно-метод. пособие. — СПб., 2007. — 63 с.
24. Шмидт А. А., Берлев И. В., Абашинов В. Г. и др. Опыт лечения сочетанных форм эндометриозной болезни // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. — 2007. — № 2 (18). — С. 83–85.
25. Analysis of aromatase and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 messenger ribonucleic acid expression in deep endometriosis and eutopic endometrium using laser capture microdissection / Matsuzaki S. [et al.] // Fertil. Steril. — 2006. — Vol. 85. — P. 308–313.
26. Bolcroft K. et al. Pituitary-ovarian function in women with minimal or middle endometriosis and otherwise unexplained infertility / K. Bolcroft [et al.] // Clinical. Endocrinology. — 1993. — Vol. 36. — P. 177–188.
27. Carolain E. et al. Human endometrium angiogenesis / E. Carolain // Reproduction. — 2001. — Vol. 121. — P. 181–186.
28. Danazol inhibits aromatase activity of endometriosis-derived stromal cells by a competitive mechanism / Murakami K. [et al.] // Fertil. Steril. — 2006. — Vol. 86. — P. 291–297.
29. Effect of GnRH analogues on apoptosis and expression of Bcl-2, Bax, Fas and FasL proteins in endometrial epithelial cell cultures from patients with endometriosis and controls / M. Bilotas [et al.] // Hum. Reprod. — 2007. — Vol. 22, N 3. — P. 644–653.
30. Effect of GnRH analogues on apoptosis and release of interleukin-1p1 and vascular endothelial growth factor in endometrial cell cultures from patients with endometriosis / G. F. Meresman [et al.] // Hum. Reprod. — 2003. — Vol. 18, N 9. — P. 1767–1771.
31. Endocrine disorders associated with inappropriately high aromatase expression / S. E. Bulun [et al.] // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 1997. — Vol. 61. — P. 133–139.
32. Endometriosis and human infertility: a new investigation into the role of eutopic endometrium / F. Minici [et al.] // Hum Reprod. — 2008. — Vol. 23. — P. 530–537.
33. Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease / J. Kitawaki [et al.] // J. Ster. Bioch. Molec. Biol. — 2003. — Vol. 83. — P. 149–155.
34. Eskenazi B. Epidemiology of endometriosis / B. Eskenazi [et al.] // Obstet. Gynecol. North Amer. — 1997. — Vol. 24. — P. 235–258.
35. Estrogen metabolizing enzymes in endometrium and endometriosis / H. Dassen [et al.] // Hum. Reprod. — 2007. — Vol. 22, N 12. — P. 3148–3158.
36. Estrogen production and metabolism in endometriosis / S. E. Bulun [et al.] // Ann. N.-Y. Acad. Sci. — 2002. — Vol. 955. — P. 75–85.
37. Estrogen production in endometriosis and use of aromatase inhibitors to treat endometriosis / S. E. Bulun [et al.] // Endocrine-Related Cancer. — 1999. — Vol. 6. — P. 293–301.
38. GnRH II as a possible cytostatic regulator in the development of endometriosis / Morimoto C. [et al.] // Hum. Reprod. — 2005. — Vol. 20, N 11. — P. 3212–3218.
39. Hong I.-S., Cheung A. P., Leung P. C. K. Gonadotropin-Releasing Hormone-1 and II induce apoptosis in human granulosa cells // J. Clin. Endocrin. Metab. — 2008. — Vol. 93, N 8. — P. 3179–3185.
40. Increased production of 17P-estradiol in endometriosis lesions is the result of impaired metabolism / B. Delvoux [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2009. — Vol. 94, N 3. — P. 876–883.
41. Leuprolide acetate: a drug of diverse clinical applications / A. C. Wilson [et al.] // Expert Opin. Investig. Drugs — 2007. — Vol. 16. — P. 1851–1863.
42. Lubianca J. N., Gordon C. M., Laufer M. R. "Add-back" therapy for endometriosis in adolescents // J. Reprod. Med. — 1998. — Vol. 43. — P. 164–172.
43. Luo X., Xu J., Chegini N. Gonadotropin-releasing hormone analogue (GnRHa) alters the expression and activation of Smad in human endometrial epithelial and stromal cells // Reprod. Biol. Endocrinol. — 2003. — Vol. 1. — P. 125.
44. Nisolle M. Morphometric study of the stromal vascularization in peritoneal endometriosis // Fertil. Steril. — 1993. — Vol. 59. — P. 681–684.
45. Punyadeera C., Verboost P., Groothuis P. Oestrogen and progestin responses in human endometrium / C. Punyadeera // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. — 2003. — Vol. 84. — P. 393–410.
46. Sampson J. A. Heterotopic or misplaced endometrial tissue // Amer. J. Obstet. Gynec. — 1995. — Vol. 10. — P. 649–664.
47. Schweppe K. W. S. Guidelines for the use of GnRH-analogues in the management of endometriosis-results on an international consensus. — Salzburg, 2005.
48. Stromal cells from endometriotic lesions and endometrium from women with endometriosis have reduced decidualization capacity / P. A. Klemmt [et al.] // Fertil. Steril. — 2006. — Vol. 85. — P. 56–60.
49. Witz C. A. Pathogenesis of endometriosis // Gynecol. Obstet. Invest. — 2002. — Vol. 53. — P. 52–62.

EVIDENCE FOR INTERVALS CHANGE OF ADMINISTRATIONS FOR AGONISTS OF THE GONADOTROPIN RELEASING HORMONE IN PATIENTS WITH CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ACTIVE FORMS OF ENDOMETRIOSIS

K. A. Gribov, V. G. Abashin, N. A. Maistrenko, S. V. Bescrovnyi, A. A. Shmidt

♦ **Summary:** The article describes the retrospective analysis of the efficacy of drug therapy in the women patients with various forms of endometriosis, which were different in clinical course and cytomorphological picture, by means of agonists of the gonadotropin releas-

ing hormone. Medical displays were defined and a new method of post-operation therapy for these patients with the clinicopathologic active forms of endometriosis (the domination of the stromal component in endometrioid heterotopia) was offered. Ref. — 51.

♦ **Key words:** endometrioid illness; agonists of gonadotropin releasing hormone; post-operation therapy of endometriosis; morphological activity; surgery treatment of endometriosis.

♦ Информация об авторах

Грибов Кирилл Анатольевич — адъюнкт при кафедре акушерства и гинекологии. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова.
194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6.
E-mail: marykir@list.ru.

Абашин Виктор Григорьевич — д. м. н., профессор, начальник кафедры акушерства и гинекологии. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова.
194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6.
E-mail: marykir@list.ru.

Майстренко Николай Анатольевич — член-корреспондент РАМН, д. м. н., профессор, начальник кафедры факультетской хирургии. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова.
194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6.
E-mail: marykir@list.ru.

Бескровный Сергей Васильевич — к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова.
194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6.
E-mail: marykir@list.ru.

Шмидт Андрей Александрович — к. м. н., заместитель начальника кафедры акушерства и гинекологии. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова.
194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6.
E-mail: marykir@list.ru.

Gribov Kirill Anatolievich — Fellow, Dept. of Obstetrics and Gynecology.
Military Medical Academy.
St. Petersburg, 194044, Acad. Lebedev street, 6; Russia.
E-mail: marykir@list.ru.

Abashin Viktor Grigorievich — Dr. of Med. Sci. (Obstetrics and Gynecology), Professor and Head, Dept. of Obstetrics and Gynecology.
Military Medical Academy.
St. Petersburg, 194044, Acad. Lebedev street, 6; Russia.
E-mail: marykir@list.ru.

Maistrenko Nikolai Anatolievich — Dr. of Med. Sci. (Surgery), Professor and Head, Dept. of Faculty Surgery.
Military Medical Academy.
St. Petersburg, 194044, Acad. Lebedev street, 6; Russia.
E-mail: marykir@list.ru.

Bescrovnyi Sergei Vasilievich — PhD (Obstetrics and Gynecology), Assistant Professor, Dept. of Obstetrics and Gynecology.
Military Medical Academy.
St. Petersburg, 194044, Acad. Lebedev street, 6; Russia.
E-mail: marykir@list.ru.

Shmidt Andrei Aleksandrovich — PhD (Obstetrics and Gynecology), Deputy Head, Dept. of Obstetrics and Gynecology.
Military Medical Academy.
St. Petersburg, 194044, Acad. Lebedev street, 6; Russia.
E-mail: marykir@list.ru.