

ЗНАЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ ОВАРИАЛЬНОЙ АРОМАТАЗЫ ДЛЯ ВЫБОРА МЕТОДА ТЕРАПИИ ЭНДОМЕТРИОЗА

Денисова В.М., Потин В.В., Ярмолинская М.И.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии им. Д.О. Отта», г. Санкт-Петербург

В исследовании разработана малоинвазивная методика определения активности овариальной ароматазы с помощью пробы с ингибитором ароматазы летрозолом. Показано, что ароматазная активность не оказывает существенного влияния на комбинированное лечение эндометриоза с применением агониста гонадотропин-рилизинг гормона, но ее повышение служит патогенетическим обоснованием применения ингибиторов ароматазы при данной патологии.

The minimally invasive diagnostic method of ovarian aromatase activity with the test with aromatase inhibitor letrozol is developed in the study. Aromatase activity is not considerably effect on combined treatment of endometriosis with gonadotrophin-releasing hormone agonist, but its increase can serve as pathogenetic ground for administration of aromatase inhibitors in this disease.

Актуальность. В патогенезе наружного генитального эндометриоза (НГЭ) важную роль играют эстрогены, в биосинтезе которых принимает участие ароматаза P450; имеются данные о повышении экспрессии ароматазы P450 в эндометриоидных гетеротопиях. Однако изучение фермента сопряжено с оперативным вмешательством, что делает актуальной разработку малоинвазивного метода определения активности ароматазы для выбора оптимального метода терапии.

Цель — разработка метода определения ароматазной активности и уточнение ее роли в патогенезе эндометриоза.

Материал и методы. Были обследованы 68 больных НГЭ I—IV степени распространенности в возрасте от 22 до 39 лет. Контрольную группу составили 15 женщин репродуктивного возраста с полноценным овуляторным менструальным циклом и реализованной репродуктивной функцией, без клинических признаков НГЭ. Ароматазную активность изучали с помощью пробы с летрозолом, которая заключалась в определении иммуноферментным методом в сыворотке крови на 2-й день менструального цикла и через 48 ч после перорального приема 10 мг ингибитора ароматазы летрозола уровней эстрадиола (E_2), эстрогена (E_1), тестостерона, свободного тестостерона, андростендиона (A_4), гонадотропинов (ФСГ, ЛГ). Кроме того, у всех женщин был определен уровень антимюллерова гормона (АМГ) в крови на 2-й день цикла. Реакцию оценивали по степени снижения уровня эстрогенов и повышения уровня андрогенов в крови. Для определения источника изучаемой ароматазной активности 30 больным НГЭ пробу с летрозолом провели дважды: до начала лечения и через 2 мес от начала терапии агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) трипторелина ацетатом. Эффективность лечения оценивали по изменению выраженности клинических проявлений НГЭ, восстановлению овуляторного менструального цикла и реализации репродуктивной функции после окончания шестимесячного курса терапии аГнРГ.

Результаты. У больных НГЭ отмечено статистически достоверное повышение уровня E_1 и понижение

уровня АМГ в сыворотке крови по сравнению со здоровыми женщинами на 2-й день менструального цикла ($p = 0,003$ и $p < 0,001$ соответственно). У больных НГЭ соотношение E_1/A_4 было достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у здоровых женщин. Прием 10 мг летрозола на 2-й день менструального цикла через 48 ч вызывал достоверное снижение как уровня эстрогенов, так и соотношения эстрогенов к андрогенам и адекватное повышение содержания гонадотропинов в крови здоровых женщин и у больных НГЭ ($p < 0,05$). Для определения ароматазной активности при расчете на антральный фолликул нами был предложен коэффициент $\Delta E_2/AMG$. При НГЭ коэффициент $\Delta E_2/AMG$ был значительно ($p = 0,03$) выше по сравнению с таковым у здоровых женщин. Через 2 мес применения аГнРГ у больных НГЭ происходило достоверное ($p < 0,01$) снижение уровня ФСГ и ЛГ, а реакция эстрадиола на летрозол практически отсутствовала, что свидетельствует об овариальном источнике определяемой ароматазной активности.

После окончания курса лечения с применением аГнРГ достоверно ($p < 0,05$) уменьшилась частота клинических проявлений НГЭ: альгоменореи, диспареунии, тазовых болей, перименструальных кровянистых выделений. У 75,9% больных восстановился полноценный овуляторный менструальный цикл, у 31,5% женщин наступила беременность.

Заключение. У больных эндометриозом повышена ароматазная активность антрального фолликула по сравнению с этим показателем у здоровых женщин. Комбинированное лечение (лапароскопическая коагуляция с последующим шестимесячным курсом аГнРГ) приводит к достоверному уменьшению клинических проявлений заболевания и восстановлению полноценного овуляторного менструального цикла. Эффективность комбинированной терапии с применением аГнРГ существенно не связана с исходной эстрогемией и активностью овариальной ароматазы, однако повышенная ароматазная активность яичников может служить патогенетическим обоснованием применения ингибиторов ароматазы.