

Патогенетическая терапия эндометриоза: обновленные данные о применении бусерелина ацетата (депо-форма)

О.В. Якушевская, <https://orcid.org/0000-0002-7430-1207>, aluckyone777@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Эндометриоз – патологический процесс, при котором определяется наличие ткани, по морфологическим и функциональным свойствам сходной с эндометрием, вне полости матки. Термин «эндометриоз» происходит от греческих слов: *endo* – «внутри», *metra* – «матка» и суффикса *osis* – «болезнь». Чаще всего эндометриальная ткань, обнаруживаемая в яичниках, приводит к образованию кист. Эндометриоидные гетеротопии могут быть выявлены в фаллопиевых трубах, крестцово-маточных связках, желудочно-кишечном тракте и, что встречается реже, в плевре, перикарде или центральной нервной системе. Эндометриоз относится к распространенным гинекологическим заболеваниям (10% женщин репродуктивного возраста) и сопровождается в основном развитием диспареунии, дисменореи и бесплодия. Отсутствие четко установленных молекулярных и клеточных механизмов развития эндометриоза обуславливает трудности в разработке эффективных терапевтических стратегий. Несмотря на то что гормоны рекомендованы в качестве консервативной терапии первой линии, их эффективность и побочные эффекты значительно различаются в исследуемых популяциях. Современные гормональные препараты осуществляют коррекцию активности эндометриоза в основном путем подавления выработки эстрогенов и их системного влияния. Эффект гормональных субстанций непосредственно на эндометриоидные гетеротопии пока окончательно не установлен. Данные об активации транскрипционных корегуляторов, экспрессии гормональных рецепторов в патологических очагах и их способности реагировать на соответствующие стимулы противоречивы и формируют дифференцированные терапевтические исходы у пациенток. Определение оптимально эффективной терапевтической тактики остается основной целью в исследованиях эндометриоза. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) широко используются для лечения гормонозависимых гинекологических заболеваний. Многогранное влияние аГнРГ на патогенетические звенья эндометриоза (антиэстрогенное, антигестагенное, антигонадотропное, антиандрогенное действие, а также подавление аномальной пролиферации, активного неоангиогенеза и воспаления) позволяет остановить прогрессирование заболевания и быстро блокировать болевой симптом, а длительное сохранение эффекта после окончания лечения способствует уменьшению частоты рецидивирования эндометриоидных поражений. Накоплена достаточная доказательная база данных, позволяющая уверенно применять терапию аГнРГ для коррекции активности эндометриоза. Тем не менее периодическое обновление этой базы является обязательной процедурой, поскольку результаты новых исследований могут корректировать выводы предыдущих. В данной статье представлен обзор актуальных данных об эффективности бусерелина ацетата (Бусерелин-депо, 3,75 мг).

Ключевые слова: Бусерелин-депо, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, эндометриоз, хроническая тазовая боль, эндометриоидные гетеротопии, дисменорея, бесплодие

Для цитирования: Якушевская ОВ. Патогенетическая терапия эндометриоза: обновленные данные о применении бусерелина ацетата (депо-форма). *Медицинский совет*. 2025;19(17):45–51. <https://doi.org/10.21518/ms2025-464>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Pathogenetic therapy of endometriosis: Updated data on the use of buserelin acetate (depot form)

Oksana V. Yakushevskaya, <https://orcid.org/0000-0002-7430-1207>, aluckyone777@gmail.com

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Endometriosis is a chronic estrogen-dependent disease characterized by ectopic implantation of functional tissue lining the uterus (endometrial glands and stroma) outside its cavity. The term “endometriosis” comes from the Greek words *endo* – “inside”, *metra* – “uterus”, and the suffix *osis* – “disease”. Most often, endometrial tissue is found in the ovaries, which leads to the formation of “chocolate” cysts. Endometrioid heterotopias can be found in the fallopian tubes, uterosacral ligaments, gastrointestinal tract and, less commonly, in the pleura, pericardium or central nervous system. Endometriosis is a common gynecological disease (10% of women of reproductive age) and is accompanied by the development of dyspareunia, dysmenorrhea and infertility. The complexity of the molecular and cellular mechanisms of the disease development makes it difficult to fully understand it and develop effective therapeutic strategies. Although hormones are recommended as first-

line therapy, their efficacy and side effects vary significantly in the populations studied. Modern hormonal drugs correct the activity of endometriosis mainly by suppressing the production of estrogens and their systemic effects. The effect of hormonal substances directly on endometrioid heterotopias has not yet been fully established. Data on the activation of transcriptional coregulators, the expression of hormonal receptors in pathological foci and their ability to respond to appropriate stimuli are contradictory and form differentiated therapeutic outcomes in patients. Determining the optimally effective therapeutic tactics remains the main goal in endometriosis research. Gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRH agonists) are widely used to treat hormone-dependent gynecological diseases. The multifaceted effect of GnRH agonists on the pathogenetic links of endometriosis (reduced estrogen synthesis, suppression of abnormal proliferation, active neoangiogenesis and inflammation) allows to stop the progression of the disease and quickly block the pain symptom, and the long-term preservation of the effect after the end of treatment helps to reduce the frequency of recurrence of endometrioid lesions. A sufficient evidence base has been accumulated, allowing for the confident use of GnRH agonist therapy to correct the activity of endometriosis. However, periodic updating of this database is a mandatory practice, since the results of new studies may change the conclusions of previous ones. This article presents a review of current data on the efficacy of buserelin acetate (Buserelin-depo, 3.75 mg).

Keywords: Buserelin-depo, gonadotropin-releasing hormone agonists, endometriosis, chronic pelvic pain, endometrioid heterotopia, dysmenorrhea, infertility

For citation: Yakushevskaya OV. Pathogenetic therapy of endometriosis: Updated data on the use of buserelin acetate (depot form). *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(17):45–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-464>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на длительный исторический путь изучения эндометриоза (с 1690 г.), заболевание до сих пор находится в ранге «загадочных» в связи с отсутствием четко установленных теорий патогенеза, наличием весьма разнообразных и неспецифичных симптомов и сложностью диагностики [1–5]. Процесс исследования природы эндометриоза и оптимизации терапевтических стратегий продолжается и в настоящее время. Широко представлены результаты исследований, посвященных изучению генетических, эпигенетических, иммунных и молекулярных факторов, способствующих прогрессированию заболевания [6]. Теории ретроградной менструации, целомической метаплазии и участия стволовых клеток объясняют механизмы возникновения эндометриоза. Эндометриальные мезенхимальные стволовые клетки (endometrial mesenchymal stem cells, eMSC) и эпителиальные клетки-предшественники (endometrial epithelial progenitor, eEP) способствуют формированию поражений, прикрепляясь к поверхности брюшины, избыточно пролиферируя и дифференцируясь в эктопическую ткань [5]. Аберрантные молекулы адгезии, воспалительные цитокины и сигнальные клеточные пути (PI3K/Akt и Wnt/ β -катенин) усиливают пролиферацию, ангиогенез и устойчивость к апоптозу. Роль стероидных гормонов в патогенезе эндометриоза также неоспорима. Эстрогены являются основными гормонами, ответственными за распространение и пролиферацию эндометриоидных гетеротопий. Высокая активность ароматазы приводит к локальному повышению чувствительности к эстрогенам [6]. С другой стороны, неспособность прогестерона оказывать антагонистическое действие по отношению к эстрогенам в эндометриальной ткани выступает в качестве определяющего фактора развития эндометриоза [5, 7].

Точную распространенность эндометриоза определить непросто, поскольку для окончательной постановки

диагноза требуется проведение лапароскопии. Согласно результатам эпидемиологических исследований, эндометриоз поражает примерно 10–15% женщин репродуктивного возраста. Среди женщин с хронической тазовой болью эта распространенность достигает 40–70% [8]. Боль является наиболее частым симптомом эндометриоза. При сочетании хронической тазовой боли с бесплодием эндометриоз верифицируется у 84% пациенток [5]. В исследовании National Hospital Disclosure Survey у 11,2% женщин (18–45 лет), госпитализированных в стационар по поводу заболевания мочеполовой системы, и у 10,3% женщин, перенесших гинекологические операции, был диагностирован эндометриоз [9].

Особенности патогенеза эндометриоза предрасполагают к развитию основного симптома – хронической тазовой боли. Результаты последних исследований подтверждают, что причиной боли могут быть не только сами эндометриоидные гетеротопии, но и факторы, способствующие их инвазии и пролиферации. Чрезмерная активация макрофагов, синтезирующих цитокины, и стимуляция пролиферации фибробластов и синтеза фибриногена облегчают имплантацию эндометриальных клеток. Фиброз и спайки еще в большей степени усиливают боль [10]. Матриксные металлопротеиназы отвечают за деструкцию компонентов внеклеточного матрикса и фиксацию/имплантацию эктопического эндометрия в подлежащие ткани и нервы. Таким образом, поток воспалительных изменений [11], дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, инфильтрация нервов, избыточный фиброз представляют собой облигатные звенья патогенеза хронической тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом [10].

Боль при эндометриозе не всегда носит циклический характер и не зависит от степени распространения эндометриоидных поражений и выраженности спаечного процесса. Только невыносимые болевые ощущения могут свидетельствовать о глубоком инфильтративном

эндометриозе. Диспареуния является характерным симптомом ретроцервикального эндометриоза и эндометриоза крестцово-маточных связок. Боль в большей степени зависит от локализации эндометриозных поражений с характерной иррадиацией в прямую кишку, крестец, область придатков, поясничную область. Тем не менее оценка выраженности болевого симптома необходима для определения терапевтической стратегии и анализа эффекта терапии [12].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОМЕТРИОЗА

Эндометриоз – мультифакторное заболевание, требующее комплексного и персонализированного подхода, направленного на облегчение боли, сохранение фертильности и предотвращение прогрессирования. Клинические возможности ведения женщин с эндометриозом включают медикаментозную, хирургическую и вспомогательную терапию, подобранную в соответствии с индивидуальными потребностями пациенток [12].

Ранняя диагностика эндометриоза, безусловно, необходима, однако сопряжена с определенными трудностями. Ультразвуковое исследование органов малого таза ограничено в основном верификацией объемных образований яичников и ретроцервикального эндометриоза. Лапароскопия позволяет проводить оптимальную диагностику и радикальное удаление эндометриозных поражений, являясь основным методом лечения пациенток с эндометриозом. При клинической ситуации, когда тазовая боль является единственной жалобой, предпочтение отдается гормональной терапии. Бережный подход к сохранению репродуктивного здоровья женщин продиктован высокой частотой рецидива заболевания (через 5 лет – до 20%, через 7 лет – до 32%), возможным снижением овариального резерва и усилением воспаления после оперативного метода лечения [13, 14].

У молодых женщин гормональную терапию начинают уже при подозрении на эндометриоз без хирургического подтверждения наличия эндометриозных гетеротопий, а также рекомендуют после операции при персистирующем или рецидивирующем течении заболевания. Действие препаратов основано на подавлении эстрогенпродуцирующей активности яичников или на непосредственном антипролиферативном действии в самих очагах поражения. К лекарственным средствам, применяемым при эндометриозе, относят прогестагены, антипрогестагены, комбинированные гормональные контрацептивы (КГК), агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), антагонисты ГнРГ, внутриматочную систему с левоноргестрелом (ВМС-ЛНГ), даназол и ингибиторы ароматазы. В клинической практике эффективность и профили нежелательных явлений терапевтических схем значительно варьируют. Подбор оптимальной терапии осуществляется после учета всех факторов, влияющих на активность эндометриоза, и потребностей самой пациентки. Например, контрацептивные свойства гормонов могут быть неприемлемы при бесплодии и желании женщины зачать ребенка [15].

АГОНИСТЫ ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ-ГОРМОНА

ГнРГ, являясь модулятором оси «гипоталамус – гипофиз – яичники», регулирует секрецию гонадотропинов (фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормоны) гипофизом, которые, в свою очередь, контролируют выработку гормонов яичниками и влияют на рост эктопических эндометриальных тканей. аГнРГ (гозерелин, лейпролид, нафарелин, бусерелин и трипторелин) – это средства, имитирующие действие естественного ГнРГ. В настоящее время их можно отнести к наиболее эффективным и хорошо изученным препаратам для лечения гиперпластических процессов репродуктивной системы. Широкая экспрессия рецепторов ГнРГ (в гипофизе и ряде тканей) обуславливает многогранное влияние аГнРГ и касается как центрального, так и периферического уровня. При постоянном введении аГнРГ связываются с рецепторами гипофиза и подавляют гипофизарно-яичниковую ось. Это приводит к десенсибилизации гипофиза, падению уровней ЛГ и ФСГ, ановуляции, гипоестрогении и атрофии эндометрия [16, 17]. На периферическом уровне аГнРГ способны блокировать эпидермальный фактор роста, вследствие чего в эндометриозных гетеротопиях активизируются процессы апоптоза. Снижение экспрессии сосудистого эндотелиального фактора приводит к подавлению интенсивности ангиогенеза и, соответственно, пролиферативного потенциала тканей. Дополнительно спектр влияния аГнРГ включает иммунологическую направленность в виде изменения соотношения Т- и В-лимфоцитов (снижение NK-клеток, Т-супрессоров, увеличение Т-хелперов, нормализация содержания В-клеток, С-реактивного белка и С4-компонента комплемента). Противоспаечный эффект аГнРГ реализуется за счет снижения интенсивности воспалительных процессов [13].

В настоящее время накоплено достаточно информации, касающейся безопасности и эффективности широкого спектра фармакологических средств, действие которых направлено на коррекцию боли, связанную с эндометриозом. Однако прямых сравнительных исследований не проводилось. В 2019 г. опубликованы результаты метаанализа, который был направлен на оценку и ранжирование анальгетического эффекта различных препаратов, используемых для лечения эндометриоза. Библиографический поиск включил 36 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) (n = 7 942). Основными конечными точками были оценки изменений интенсивности циклической/неменструальной тазовой боли, дисменореи и диспареунии. Для ранжирования методов лечения использовался показатель р-score, большее значение которого указывало на лучшую эффективность. Диеногест (0,94), КГК (0,782) и элаголикс (0,38) были наиболее эффективными средствами для снижения интенсивности циклической тазовой боли через 3 мес. наблюдения, тогда как через 6 мес. пик анальгетической активности наблюдался при использовании аГнРГ (0,75), ВМС-ЛНГ (0,73) и диеногеста (0,65). Метод ранжирования р-score позволил определить аГнРГ в качестве наиболее эффективных методов коррекции дисменореи через

3 мес. наблюдения (1,00). Через 6 мес. лидирующие позиции заняли КГК (0,97) и аГнРГ (0,89). Что касается неменструальной тазовой боли, то через 3 мес. наибольшую эффективность показали аГнРГ (0,63) и элаголикс (0,54), а через 6 мес. – дезогестрел (0,94) и КГК (0,91). Оптимальная активность, касающаяся уменьшения диспареунии, была зафиксирована при использовании аГнРГ и элаголикса. В заключение авторы отмечают, что аГнРГ, КГК, гестагены и элаголикс можно отнести к наиболее эффективным средствам коррекции боли при эндометриозе [18]. В соответствии с полученными результатами, систематический обзор, проведенный C.J.J. Jeng et al., а также метаанализ J. Brown et al. продемонстрировали сопоставимую эффективность аГнРГ и КГК в снижении боли, связанной с эндометриозом [19, 20]. В другом метаанализе J. Brown et al. (41 исследование, $n = 4\,935$) было показано отсутствие статистической разницы в облегчении боли при назначении аГнРГ и левоноргестрела у пациенток с эндометриозом [21]. В метаанализе Y. Chen et al., включившем 16 исследований, было установлено, что аГнРГ и прогестерон более эффективны в уменьшении тазовой боли по сравнению с плацебо [22]. Следует отметить, что при планировании долгосрочной терапии эндометриоза прогестины имеют преимущества перед аГнРГ. Однако скорость достижения анальгетического эффекта и его устойчивость после окончания терапии позволяют аГнРГ занимать уверенные позиции в клинических рекомендациях и широко применяться в практике [15].

Медикаментозная терапия пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом, включает две основные стратегии, главной целью которых является улучшение фертильности: либо стимуляция овуляции и достижение наступления беременности, либо подавление фолликулогенеза с последующим развитием аменореи и предотвращением прогрессирования эндометриозидных гетеротопий. В исследованиях было показано, что курсы терапии аГнРГ перед программой вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) увеличивают шансы наступления беременности у женщин с запущенными формами эндометриоза. Предварительное лечение аГнРГ может улучшить качество ооцитов и микросреды яичников [23, 24].

В систематическом обзоре H.N. Sallam et al. (3 РКИ, $n = 165$ женщин) было показано, что назначение аГнРГ в течение 3–6 мес. до программы ВРТ у женщин с эндометриозом увеличивает вероятность наступления клинической беременности в четыре раза [25].

В недавнем метаанализе, проведенном R.M. Hodgson et al., оценивалась эффективность различных методов лечения эндометриоза. В анализ было включено 26 исследований ($n = 2\,245$) с участием женщин, страдающих бесплодием вследствие эндометриоза. Авторы пришли к выводу, что лапароскопия и применение аГнРГ изолированно приводят к более высоким показателям наступления беременности по сравнению с плацебо [26]. Однако в настоящее время использование аГнРГ перед программой ВРТ ограничено из-за недостатка данных.

Средняя частота рецидивов заболевания после окончания курса терапии аГнРГ в течение 4–12 мес., по данным различных источников, достигает 20%. Возобновление симптомов, требующее повторного фармакологического или оперативного вмешательства, регистрируется примерно в 28% случаев. При необходимости возможна смена группы препаратов, предназначенных для индукции обратимого гипогонадизма.

Единственные опасения относительно терапии аГнРГ связаны с нежелательными явлениями, ассоциированными с гипоестрогенией. К ним относятся снижение минеральной плотности костной массы (МПК), приливы (85–92%), повышенная потливость (48–90%), сухость влагалища (50–60%), снижение либидо (35–45%), дисфорические расстройства (25–40%). Реже отмечаются головная боль, депрессия, аномальные маточные кровотечения. Потеря минеральной плотности костной ткани, особенно трабекулярной, происходит после 6 мес. непрерывного применения аГнРГ, но эта потеря полностью восполняется через 6 мес. после прекращения лечения [13, 27]. Возможные побочные эффекты, связанные с приемом аГнРГ, непременно сказываются на комплаентности к терапии и качестве жизни пациенток [28]. Однако в имеющихся исследованиях частота прекращения терапии аГнРГ вследствие нежелательных явлений составляет примерно 8%, тогда как при использовании других гормональных препаратов достигает 20%. Поэтому критическая оценка нежелательных явлений аГнРГ несколько преувеличена [29].

Использование терапии прикрытия (add-back-терапии) – низкодозированных КГК, эстрогенов, прогестинов, бисфосфонатов, тиболона, ралоксифена и др. – может нивелировать побочные эффекты, не снижая анальгетической эффективности аГнРГ. При назначении add-back-терапии применение аГнРГ, первоначально ограниченное 6 мес., пролонгируется на более длительный срок [30]. Для профилактики потери МПК целесообразно применение препаратов кальция и витамина D₃. Ряд клинических испытаний и когортных исследований показал, что add-back-терапия (аГнРГ + стероид) может быть эффективна от 30 мес. до 10 лет [15, 30, 31]. Не разработано четких указаний относительно времени старта add-back-терапии. Считается, что не следует объединять прием терапии прикрытия с терапией аГнРГ, т. к. большая часть пациенток хорошо переносит последнюю. При планировании индукции обратимого гипогонадизма необходимо учитывать имеющиеся факторы риска возможных нежелательных явлений (признаки сосудистой и вегетативной дисфункции, остеопения).

БУСЕРЕЛИН

В настоящее время признано, что все аГнРГ сопоставимы по эффективности и безопасности. Поэтому при выборе препарата учитываются его стоимость, удобство использования и поддержка программы импортозамещения. Отечественный аГнРГ – Бусерелин-депо (бусерелина ацетат, депо-форма; АО «Фарм-Синтез», Россия) – не уступает по эффективности импортным аналогам и отличается

более привлекательной стоимостью. Накопленный опыт позволяет широко использовать его в клинической практике. Бусерелин-депо конкурентно связывается с рецепторами клеток передней доли гипофиза, вызывая кратковременное повышение уровня половых гормонов в плазме крови. В среднем через 12–14 дней применения препарата в терапевтических дозах наблюдается полная блокада гонадотропной функции гипофиза. Синтез половых гормонов в гонадах достигает постклимактерических значений.

В обзоре R.N. Brogden et al., посвященном изучению фармакодинамических и фармакокинетических свойств бусерелина ацетата (Бусерелин-депо), было показано, что при повторной лапароскопии, которая проводилась после курса гормональной терапии, отмечалось снижение индекса активной эндометриальной имплантации на 70–80%. В течение 6 мес. наблюдения после завершения терапии бусерелина ацетатом симптомы вернулись у ряда пациенток с изначально тяжелой формой заболевания. Планируемая беременность наступила у 10–54% женщин в течение 6 мес. наблюдения и у 14–62% в течение более длительного периода. Испытания, сравнивающие бусерелина ацетат с даназолом, продемонстрировали схожее облегчение симптомов и процентное снижение индекса имплантации. Однако побочные эффекты, вызванные дефицитом эстрогена на фоне использования Бусерелина-депо, в целом переносились лучше, чем анаболические и андрогенные эффекты даназола [27].

Нашими отечественными клиницистами в 2013 г. проведен сравнительный анализ результатов лечения бесплодия у пациенток с эндометриозидными кистами после комбинированного лечения (оперативное лечение + Бусерелин-депо) – 1-я группа (n = 52) и изолированного оперативного лечения – 2-я группа (n = 40). В течение 1 года наблюдения беременность наступила у 78,8% пациенток 1-й группы и у 45% пациенток 2-й группы. Рецидивы эндометриозидных кист достоверно чаще наблюдались во 2-й группе. После повторного хирургического вмешательства и курса гормональной терапии аГнРГ (Бусерелин-депо, 3,75 мг, 6 инъекций) частота наступления беременности у пациенток 1-й группы, независимо от стадии заболевания, была достоверно выше (55,8%), чем во 2-й группе (30,1%) [32].

На базе Краевой клинической больницы №2 Минздрава Краснодарского края проведено проспективное исследование. Под наблюдением находились 238 пациенток с установленным бесплодием на фоне эндометриоза. Пациентки были разделены на 2 группы: группу изолированного оперативного лечения (n = 119) по общепринятой методике (коагуляция и иссечение очагов наружного генитального эндометриоза) и группу комбинированного лечения (n = 119), включающую оперативное лечение в сочетании с послеоперационной гормональной терапией аГнРГ (Бусерелин-депо 3,75 мг) в виде внутримышечных инъекций с интервалом 28 дней в течение 6 мес. Через 6 мес. после оперативного лечения болевой синдром отсутствовал у 68,9/93,2%, симптомы дисменореи купировались у 15,1/84,8%, диспареунии – у 60,5/100%, рецидивы

заболевания через 4 года наблюдались у 17,6/1,6% соответственно. Авторы исследования делают вывод, что комбинированное (хирургическое и медикаментозное) лечение позволяет достигнуть лучших результатов у пациенток с наружным генитальным эндометриозом и бесплодием [33].

В 2020 г. опубликованы результаты исследования, проведенного в Московском областном научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии Минздрава Московской области. Основную группу составили 40 пациенток с аденомиозом и наружным генитальным эндометриозом, в контрольную группу вошли 20 пациенток без признаков эндометриоза. Основная группа была разделена на 2 подгруппы: лечение аГнРГ (Бусерелин-депо) и лечение диеногестом. Через 6 мес. наблюдения отмечался аналогичный эффект от терапии в обеих подгруппах по сравнению с группой контроля. Динамика болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале снизилась в среднем на 6 баллов. Отмечено достоверное уменьшение объема эндометриом яичников в 2 раза на фоне двух видов эмпирической терапии: диеногеста ($p = 0,008356$) и аГнРГ ($p = 0,04788$). При этом уровень антимюллера гормона до лечения и после него не изменялся [34].

В Пермском государственном медицинском университете имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России проводилась оценка терапии пациенток с эндометриозом с использованием диеногеста (n = 29), КГК (n = 38) и Бусерелина-депо (n = 15). Женщины, получавшие гормональную терапию, ранее имели более реализованный репродуктивный потенциал. После курса терапии аГнРГ (Бусерелин-депо) отмечался самый длительный безрецидивный (даже при сравнении с диеногестом) и безболевого период, который составил в среднем 15 лет [35].

Согласно клиническим рекомендациям ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) от 2022 г. [15]:

- с целью уменьшения боли, ассоциированной с эндометриозом, рекомендовано назначать аГнРГ, хотя данные относительно дозировки и продолжительности лечения ограничены;
- из-за профиля нежелательных явлений аГнРГ назначаются в качестве препаратов второй линии (например, если КГК или прогестагены оказались неэффективны) [21];
- для предотвращения потери костной массы и симптомов гипозестрогении на фоне использования аГнРГ следует рассмотреть возможность назначения терапии прикрытия [36];
- с целью повышения частоты живорождения у бесплодных женщин с эндометриозом не рекомендовано длительное применение аГнРГ перед программой ВРТ, поскольку польза четко не установлена [24, 37].

Согласно российским клиническим рекомендациям по эндометриозу 2024 г., рекомендовано назначение аГнРГ пациенткам с распространенными и инфильтративными формами эндометриоза при установленном диагнозе или после хирургического лечения. Применение аГнРГ более 6 мес. требует назначения add-back-терапии (возвратной терапии) [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Действие аГНРГ (в том числе Бусерелина-депо) на репродуктивные органы, касающееся главных звеньев патогенеза эндометриоза (нарушение соотношения пролиферация/апоптоз, гиперэстрогения, активное воспаление и ангиогенез, иммунологические сдвиги), лежит в основе купирования хронической тазовой боли и торможения прогрессирования заболевания у 75–92% пациенток.

Длительное изучение и накопленный опыт использования аГНРГ позволяют с уверенностью относить их к группе эффективных и безопасных препаратов для лечения эндометриоза. В клинической практике используется целый ряд депонированных форм данной фармакологической группы. Отечественный препарат Бусерелин-депо (бусерелина ацетат, 3,75 мг, депо-форма; АО «Фарм-Синтез», Россия) характеризуется достойным соотношением качества и цены, является приемлемым и доступным средством для большинства пациенток

с эндометриозом. Бусерелин-депо используется для внутримышечного введения 1 раз в 28 дней. Положительный эффект от терапии наблюдается примерно у 92% пациенток в первые 3 мес. Далее курс пролонгируется до 6 и более месяцев с последующим подключением add-back-терапии или переходом при необходимости на терапию прогестинами и КГК. К преимуществам Бусерелина-депо можно отнести быстрое достижение эффекта купирования боли, отсутствие андрогенных и прогестагенных нежелательных эффектов на показатели липидного спектра и систему свертывания крови. Более того, Бусерелин-депо успешно может использоваться при сочетании эндометриоза с другими гиперпластическими процессами органов малого таза и молочной железы, такими как миома матки, гиперплазия эндометрия, синдром поликистозных яичников и мастопатия.



Поступила / Received 25.08.2025

Поступила после рецензирования / Revised 23.09.2025

Принята в печать / Accepted 25.09.2025

Список литературы / References

- Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Абсатарова ЮС, Артымук НВ, Беженарь ВФ, Белокрыницкая ТЕ и др. Эндометриоз: клинические рекомендации. М.; 2024. 62 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/259_2.
- Veth VB, van de Kar MM, Duffy JM, van Vely M, Majatovic V, Maas JWM. Gonadotropin-releasing hormone analogues for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;(6):CD014788. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014788.pub2>.
- Пустотина ОА. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона и add-back-терапия. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2023;23(2):63–69. <https://doi.org/10.17116/rosakush20232302163>.
- Pustotina OA. Agonists of gonadotropin-releasing-hormone and add-back-therapy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2023;23(2):63–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20232302163>.
- Benagiano G, Brosens I, Lippi D. The history of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest*. 2014;78(1):1–9. <https://doi.org/10.1159/000358919>.
- Smolarz B, Szykło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10554. <https://doi.org/10.3390/ijms221910554>.
- Asghari S, Valizadeh A, Aghebati-Maleki L, Nouri M, Yousefi M. Endometriosis: Perspective, lights, and shadows of etiology. *Biomed Pharmacother*. 2018;106:163–174. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.109>.
- DeMayo FJ, Zhao B, Takamoto N, Tsai SY. Mechanisms of action of estrogen and progesterone. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;955:48–59. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02765.x>.
- Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2017;6(1):34–41. <https://doi.org/10.1007/s13669-017-0187-1>.
- Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1997;24(2):235–258. [https://doi.org/10.1016/s0889-8545\(05\)70302-8](https://doi.org/10.1016/s0889-8545(05)70302-8).
- Asante A, Taylor RN. Endometriosis: The Role of Neuroangiogenesis. *Annual Review*. 2011;73:163–182. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-012110-142158>.
- Kleimenova T, Polyakova V, Linkova N, Drobintseva A, Medvedev D, Krasichkov A. The Expression of Kisspeptins and Matrix Metalloproteinases in Extragenital Endometriosis. *Biomedicines*. 2024;12(1):94. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010094>.
- Mariadas H, Chen JH, Chen KH. The Molecular and Cellular Mechanisms of Endometriosis: From Basic Pathophysiology to Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2025;26(6):2458. <https://doi.org/10.3390/ijms26062458>.
- Кузнецова ИВ. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона в лечении хронической тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2012;(50):22–26. Режим доступа: <https://elibrary.ru/smkrbq>.
- Kuznetsova IV. Gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of chronic pelvic pain associated with endometriosis. *Effective Pharmacotherapy. Endocrinology*. 2012;(50):22–26. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/smkrbq>.
- Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, Keckstein J, Taylor HS, Abrao MS et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod*. 2017;32(2):315–324. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew293>.
- Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022;2022(2):hoac009. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>.
- Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, Abrao MS, Kotarski J, Archer DF et al. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. *N Engl J Med*. 2017;377(1):28–40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700089>.
- Yan D, Liu X, Xu H, Guo SW. Mesothelial Cells Participate in Endometriosis Fibrogenesis Through Platelet-Induced Mesothelial-Mesenchymal Transition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(11):e4124–e4147. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa550>.
- Samy A, Taher A, Sileem SA, Abdelhakim AM, Fathi M, Haggag H et al. Medical therapy options for endometriosis related pain, which is better? A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020;50(1):101798. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101798>.
- Jeng CJ, Chuang L, Shen J. A comparison of progestogens or oral contraceptives and gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(6):767–773. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.888414>.
- Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(5):CD001019. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001019.pub3>.
- Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(12):CD008475. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008475.pub2>.
- Chen Y, Wang H, Wang S, Shi X, Wang Q, Ren Q. Efficacy of ten interventions for endometriosis: a network meta-analysis. *J Cell Biochem*. 2019;120(8):13076–13084. <https://doi.org/10.1002/jcb.28579>.
- Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012;39(4):535–549. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2012.10.002>.
- Cao X, Chang HY, Xu JY, Zheng Y, Xiang YG, Xiao B et al. The effectiveness of different down-regulating protocols on in vitro fertilization-embryo transfer in endometriosis: A meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020;18(1):16. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00571-6>.
- Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD004635. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004635.pub2>.
- Hodgson RM, Lee HL, Wang R, Mol BW, Johnson N. Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis. *Fertil Steril*. 2020;113(2):374–382.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.09.031>.
- Brogden RN, Buckley MM, Ward A. Buserelin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and clinical profile. *Drugs*. 1990;39(3):399–437. <https://doi.org/10.2165/00003495-199039030-00007>.
- Хашукоева АЗ, Агаева МИ, Савченко ТН, Агаева ЗА, Бурденко МВ, Лобачева ЮИ. Применение Бусерелина-депо в лечении сочетанной патологии органов репродуктивной системы. *Акушерство и гинекология*. 2024;(8):170–174. <https://doi.org/10.18565/aig.2024.180>.

- Khashukoeva AZ, Agaeva MI, Savchenko TN, Agaeva ZA, Burdenko MV, Lobacheva Yul. The use of Buserelin-depo in the treatment of combined pathology of reproductive organs. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2024;(8):170–174. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2024.180>.
29. Адамян ЛВ, Азнаурова ЯБ. Молекулярные аспекты эндометриоза. *Проблемы репродукции*. 2015;21(2):66–77. <https://doi.org/10.17116/repro201521266-77>.
Adamyany LV, Aznaurova YaB. Molecular aspects of endometriosis. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2015;21(2):66–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro201521266-77>.
 30. Tosti C, Biscione A, Morgante G, Bifulco G, Luisi S, Petraglia F. Hormonal therapy for endometriosis: from molecular research to bedside. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;209:61–66. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.05.032>.
 31. Mitwally MFM, Gotlieb L, Casper RF. Prevention of bone loss and hypoestrogenic symptoms by estrogen and interrupted progestogen add-back in long-term GnRH-agonist down-regulated patients with endometriosis and premenstrual syndrome. *Menopause*. 2002;9(4):236–241. <https://doi.org/10.1097/00042192-200207000-00004>.
 32. Bedaiwy MA, Casper RF. Treatment with leuprolide acetate and hormonal add-back for up to 10 years in stage IV endometriosis patients with chronic pelvic pain. *Fertil Steril*. 2006;86(1):220–222. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.12.030>.
 33. Геворкян МА, Манухина ЕИ, Прохорова МВ, Каракашян НР. Супрессивная терапия в лечении пациенток с бесплодием и наружным генитальным эндометриозом. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;(55):38–43. Режим доступа: <https://elibrary.ru/sxmwyz>.
Gevorkyan MA, Manukhina YeI, Prokhorova MV, Karakashyan NR. Suppressive therapy in the treatment of patients with infertility and external genital endometriosis. *Effective Pharmacotherapy*. 2013;(55):38–43. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/sxmwyz>.
 34. Багдасарян ЛЮ, Пономарев ВВ, Пенжоян ГА. Опыт комбинированного лечения пациенток с бесплодием, оперированных по поводу наружного генитального эндометриоза. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2024;24(3):77–81. <https://doi.org/10.17116/rosakush20242403177>.
Baghdasaryan LYu, Ponomarev VV, Penzhoyan GA. Experience of combined treatment of patients with infertility operated for external genital endometriosis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2024;24(3):77–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush20242403177>.
 35. Орлова СА, Тихомирова ЕВ, Балан ВЕ, Титченко ЮП. Современные аспекты эффективности и безопасности медикаментозной терапии больных с эндометриозом. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(5):109–115. <https://doi.org/10.17116/rosakush202020051109>.
Orlova SA, Tikhomirova EV, Balan VE, Titchenko YuP. Modern aspects of efficiency and safety of drug therapy in patients with endometriosis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2020;20(5):109–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush202020051109>.
 36. Кобаидзе ЕГ, Шелудько ВС, Статных НВ, Степанова ДА, Файрушина МР. Практические аспекты лечения эндометриоза больных репродуктивного возраста. *Пермский медицинский журнал*. 2025;42(1):55–62. <https://doi.org/10.17816/pmj42155-62>.
Kobaidze EG, Sheludko VS, Statnykh NV, Stepanova DA, Fairushina MR. Practical aspects of endometriosis treatment in patients of reproductive age. *Perm Medical Journal*. 2025;42(1):55–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/pmj42155-62>.
 37. Kaponis A, Chatzopoulos G, Paschopoulos M, Georgiou I, Paraskevaidis V, Zikopoulos K et al. Ultralong administration of gonadotropin-releasing hormone agonists before in vitro fertilization improves fertilization rate but not clinical pregnancy rate in women with mild endometriosis: a prospective, randomized, controlled trial. *Fertil Steril*. 2020;113(4):828–835. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.12.018>.

Информация об авторе:

Якушевская Оксана Владимировна, к.м.н., акушер-гинеколог, онколог, научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; aluckyone777@gmail.com

Information about the author:

Oksana V. Yakushevskaya, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Oncologist, Researcher of the Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; aluckyone777@gmail.com