Российский вестник акушера-гинеколога
2025, Т. 25, №4, с. 51–58
https://doi.org/10.17116/rosakush20252504

Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist
2025, vol. 25, No. 4, pp. 51–58
https://doi.org/10.17116/rosakush20252504

Применение агонистов гонадотропного рилизинг-гормона при гиперпластическом синдроме в гинекологии

© А.И. ПАШОВ[1], Д.Д. МАЦАКОВА[1], Л.В. ВОЛКОВА[2], В.В. РАЧКОВСКАЯ[3], А.С. ТУРДИЕВА[1]

[1]ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта» Минобрнауки России, Калининград, Россия;
[2]Негосударственное учреждение высшего образования «Московский университет "Синергия"», Москва, Россия;
[3]ООО «АрсМедика», Калининград, Россия

В статье поднимаются актуальные вопросы применения агонистов гонадотропного рилизинг-гормона (аГнРГ) у женщин, которые имеют гиперпластические состояния в гинекологии. К таким заболеваниям относят: миому матки, эндометриоз, гиперплазию эндометрия, а также рак эндометрия. В статье особое внимание уделяется патофизиологическим аспектам действия этого гормона, раскрыты его положительные фармакологические свойства, а также негативные, нежелательные (побочные) эффекты. Затронуты некоторые этиопатогенетические аспекты развития гиперпластических заболеваний в гинекологии и точки воздействия аГнРГ на них.
В статье рассмотрены общие принципы фармакологического лечения гиперпластических процессов аГнРГ, а также проведено сравнение с другими лекарственными препаратами: описаны преимущества и недостатки методов лечения.

Ключевые слова: *аГнРГ, гиперпластические процессы, миома матки, эндометриоз, рак эндометрия, гиперплазия эндометрия.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Пашов А.И. — https://orcid.org/0000-0001-5346-9185
Мацакова Д.Д. — https://orcid.org/0009-0009-0052-4617
Волкова Л.В. — https://orcid.org/0000-0003-0938-8577
Рачковская В.В. — https://orcid.org/0000-0002-4221-693X
Турдиева А.С. — https://orcid.org/0000-0002-9603-5296
Автор, ответственный за переписку: Рачковская В.В. — e-mail: losevavaleria2104@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Пашов А.И., Мацакова Д.Д., Волкова Л.В., Рачковская В.В., Турдиева А.С. Применение агонистов гонадотропного рилизинг-гормона при гиперпластическом синдроме в гинекологии. Перспективные направления. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2025;25(4):51–58. https://doi.org/10.17116/rosakush20252504151

Use of gonadotropic releasing hormone agonists in hyperplastic syndrome in gynecology

© A.I. PASHOV[1], D.D. MATSAKOVA[1], L.V. VOLKOVA[2], V.V. RACHKOVSKAYA[3], A.S. TURDIEVA[1]

[1]Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia;
[2]Non-state private educational institution of higher education «Moscow University «Synergy», Moscow, Russia;
[3]ArsMedica LLC, Kaliningrad, Russia

This article raises current issues of the use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) in women suffering from hyperplastic conditions in gynecology. Such diseases include: uterine fibroids, endometriosis, endometrial hyperplasia, and endometrial cancer. The article pays special attention to the pathophysiological aspects of the action of this hormone, reveals its positive pharmacological properties, as well as negative, undesirable properties (side effects). Some etiopathogenetic aspects of the development of hyperplastic diseases in gynecology and the points of influence of GnRH on them are touched upon. This article examines the general principles of pharmacological treatment of hyperplastic processes with GnRH, and also compares it with other drugs: the advantages and disadvantages of treatment methods are described.

Keywords**:** *GnRH agonists, hyperplastic processes, uterine myoma, endometriosis, endometrial cancer, endometrial hyperplasia.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Pashov A.I. — https://orcid.org/0000-0001-5346-9185
Matsakova D.D. — https://orcid.org/0009-0009-0052-4617
Volkova L.V. — https://orcid.org/0000-0003-0938-8577
Rachkovskaya V.V. — https://orcid.org/0000-0002-4221-693X
Turdieva A.S. — https://orcid.org/0000-0002-9603-5296
Corresponding author: Rachkovskaya V.V. — e-mail: losevavaleria2104@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Pashov AI, Matsakova DD, Volkova LV, Rachkovskaya VV, Turdieva AS. Use of gonadotropic releasing hormone agonists in hyperplastic syndrome in gynecology. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2025;25(4):51–58. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/rosakush20252504151

Введение

Гонадотропный рилизинг-гормон — нейрогормон, вырабатываемый аркуатными, супраоптическими и паравентрикулярными ядрами гипоталамуса в пульсирующем ритме или цирхорально (1 импульс в 1—3 часа) в ответ на колебания концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и других половых гормонов под контролем вышестоящих структур головного мозга. Так, гонадотропный рилизинг-гормон (ГнРГ) стимулирует секрецию нейроэндокринными клетками аденогипофиза ФСГ и ЛГ следующим образом: низкочастотные импульсы ГнРГ отвечают за секрецию ФСГ, тогда как высокочастотные импульсы отвечают за секрецию ЛГ [1].

Между гипоталамусом и гипофизом есть особая сосудистая сеть (портальная система), по которой возможна передача информации как от гипоталамуса к гипофизу, так и обратно, что обеспечивает более тонкую и точную регуляцию уровня гормона [2].

В свою очередь, ФСГ и ЛГ — это гонадотропины — пептидные гормоны, которые регулируют функцию яичников и других органов репродуктивной системы и необходимы для нормального роста, развития и реализации половой функции. ФСГ стимулирует в яичнике рост фолликулов и созревание яйцеклетки, пролиферацию гранулезных клеток, образование рецепторов ФСГ и ЛГ на поверхности гранулезных клеток, активность ароматаз в зреющем фолликуле (это усиливает конверсию андрогенов в эстрогены), продукцию ингибина (тормозит синтез ФСГ гипофизом), активина и инсулиноподобных факторов роста. ЛГ способствует образованию андрогенов в тека-клетках, обеспечивает овуляцию (совместно с ФСГ), стимулирует синтез прогестерона в лютеинизированных клетках гранулезы (желтом теле) после овуляции. К моменту овуляции концентрация ФСГ и ЛГ нарастает, что по обратной отрицательной связи угнетает продукцию ГнРГ, а к началу отторжения функционального слоя эндометрия падает (из-за увеличения концентрации в крови эстрадиола и прогестерона), соответственно, продукция ГнРГ стимулируется. С увеличением концентрации эстрогенов в крови в первую фазу менструального цикла происходит стимуляция развития и ветвления протоков молочных желез, во вторую фазу увеличивается концентрация прогестинов, что приводит к стимуляции развития альвеолярного аппарата молочных желез [1, 2].

Переходя к рассмотрению фармакодинамики агонистов гонадотропного рилизинг-гормона (аГнРГ), следует подчеркнуть, что при непрерывном введении аГнРГ наблюдается двухфазный ответ гипофиза [3].

Первая фаза — фаза кратковременной активации гипофиза связана с конкурентным взаимодействием аГнРГ с рецепторами ГнРГ в гипофизе и усилением секреции ФСГ и ЛГ в 2 и 4 раза соответственно. После этого при постоянном применении аГнРГ наступает истощение секреторных клеток и рецепторов гипофиза — фаза десенситизации. Это изменение режима работы нейросекреторных клеток гипофиза занимает в среднем 12—14 дней. Выработка ФСГ и ЛГ падает, происходит блокада функциональной активности яичников с уменьшением уровня эстрадиола в плазме крови на 20—30% (ниже 100 пмоль/л) и гонадотропинов, уменьшается объем яичников, а также сокращается число и размеры антральных фолликулов [3].

При более детальном рассмотрении фармакодинамики ГнРГ обнаруживается следующее: угнетается чувствительность рецепторов EGF (epidermal growth factor) и TGF-β (transforming growth factor beta), которые являются немаловажными факторами онкогенеза; угнетается синтез IGF 1, 2 (insulin-like growth factor 1, 2), что способствует снижению пролиферации миоцитов, процессов фиброза; снижается захват тимидина миоцитами и клетками эндометрия, что приводит к блокаде чувствительности к эстрогенам и гестагенам, что, в свою очередь, снижает клеточную пролиферацию; уменьшается активность ароматаз, снижается локальная продукция эстрогенов [4].

Важным аспектом статьи является обзор побочных эффектов аГнРГ, которые являются причиной их низкой комплаентности у группы женщин.

Побочные эффекты аГнРГ развиваются после двух месяцев применения препарата, они связаны с гипоэстрогенемией и включают «приливы» (85—92%), потливость (48—90%), сухость влагалища (50—60%), снижение либидо (35—45%), эмоциональную лабильность (25—40%), а также гинекомастию, усталость, увеличение массы тела, задержку жидкости, изменение аппетита, тошноту, рвоту, аллергические реакции. Также длительное применение аГнРГ (дольше 6 мес.) приводит к потере костной массы. По этой причине перед назначением аГнРГ женщинам из группы риска развития остеопороза целесообразно проведение остеоденситометрии [5].

Повышению комплаентности способствует назначение терапии прикрытия (add-back therapy) при назначении аГнРГ дольше чем на 3 мес.: низкие дозы эстрогенов и прогестинов. Терапия прикрытия снижает частоту и выраженность побочных реакций, сопровождающих применение агонистов ГнРГ, не влияя на их эффективность, что позволяет использовать аГнРГ на срок более, чем 6 мес. при глубоких инфильтративных формах эндометриоза, тяжелом болевом синдроме, до и после операции по поводу аденомиоза [5].

Сообщалось об отдельных случаях клинически выраженного поражения печени при применении некоторых агонистов ГнРГ (гистрелин, гозерелин), но эти сообщения были не очень убедительными [4].

Следует помнить, что аГнРГ снижают эффективность гипогликемических средств. Важно, чтобы пациентки с какой-либо формой депрессии в период лечения аГнРГ находились под тщательным наблюдением психиатра. Противопоказаниями к назначению аГнРГ являются: гиперчувствительность к аГнРГ и/или к любому из вспомогательных веществ; беременность; период грудного вскармливания. Отметим, что до начала терапии необходимо прекратить прием пероральных контрацептивов, однако в течение первых двух месяцев применения препарата необходимо использовать другие (негормональные) методы контрацепции [3, 4].

На настоящий момент существуют следующие формы аГнРГ — в виде депо-формы, внутримышечных и подкожных инъекций или в виде интраназальных спреев: бусерелин — в виде спрея и для внутримышечного введения, гозерелина ацетат — в виде подкожного имплантата, трипторелин — в виде раствора для подкожного введения, декапептил — в виде раствора для подкожного и внутримышечного введения. Эти лекарственные средства получают путем замены нативной L-аминокислоты в положении 6 нативного ГнРГ на D-аминокислоту. Это делает агонист устойчивым к деградации эндопептидазами и увеличивает его период полураспада, что приводит к более длительному захвату рецептора [3].

В настоящее время бусерелин, трипторелин, лейпролид и гозерелин представляют собой аГнРГ, которые чаще всего используются в клинической практике.

Агонисты гонадотропного рилизинг-гормона в лечении больных с эндометриозом

Эндометриоз — дисгормональное иммунозависимое и генетически детерминированное хроническое заболевание, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим функциональным свойствам подобной эндометрию. Эндометриоз обнаруживается во всем мире примерно у 10% женщин в основном репродуктивного возраста, а симптомы эндометриоза значительно ухудшают качество жизни, поэтому это заболевание остается одной из самых социально и демографически значимых проблем [6].

Одной из теорий возникновения эндометриоза признана гормональная. Происходит нарушение гормональных взаимодействий на всех уровнях регуляции репродуктивной системы: цирхорального ритма продукции рилизинг-факторов гипоталамуса, циклической выработки гонадотропинов гипофизом, метаболизма и режима выработки половых гормонов яичниками. Эти дисфункциональные изменения приводят к развитию абсолютной или относительной гиперэстрогении и недостаточной продукции прогестерона желтым телом [7—9].

Европейское общество репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) рекомендует использовать аГнРГ (бусерелин, нафарелин, лейпрорелин, гозерелин или трипторелин) в качестве препаратов для уменьшения боли, связанной с эндометриозом [10, 11]. Важно помнить о том, что у девочек-подростков и молодых женщин может быть не достигнута максимальная плотность костной ткани, необходима терапия прикрытия. От 50 до 90% женщин в различных клинических исследованиях отметили значительное уменьшение выраженности болевого синдрома на фоне терапии аГнРГ [12—16].

Длительное назначение аГнРГ является терапией второй линии в рамках лечения при эндометриозе. Короткий курс терапии (например, 3 мес.) обеспечивает эффективное облегчение боли, однако жалобы возвращаются после прекращения приема препарата. Тем не менее, не рекомендуется терапия аГнРГ более 12 мес. (или более 6 мес., если не назначена терапия прикрытия). В этом случае целесообразно назначить непрерывную терапию гестагенами [17—19].

В исследовании, опубликованном в The Journal of Clinical Pharmacology, изучали эффективность назначения аГнРГ на 3—5-й день после операции (группа 1) и на 1—5-й день (группа 2) у пациенток с эндометриозом III—IV стадии. Во время первого менструального цикла частота и длительность кровотечений была значительно выше во 2-й группе, эффективность терапии пациенток с эндометриозом была одинаковой в обеих группах. Однако самого быстрого снижения уровня эстрогенов в сыворотке крови можно ожидать, если начать терапию в середине лютеиновой фазы [20—22].

Обнаружено, что аГнРГ уменьшают воспаление и ангиогенез в эндометриоидных тканях за счет снижения секреции промитогенных цитокинов (интерлейкин-1β и проангиогенный фактор VEGF) [23].

Исследовалось влияние аГнРГ на экспрессию тензина 1 (TNS1) у пациенток с эндометриозом. TNS1 — молекула-рецептор, которая ответственна за соединение клеток и внеклеточного матрикса, у пациенток с эндометриозом обнаруживается в бóльших концентрациях, чем у пациенток без этого заболевания. Клетки, лишенные TNS1, мигрируют медленнее, чем их нормальные аналоги, кроме того, эта молекула-рецептор является фактором патогенеза апоптоза, ангиогенеза, воспаления и гипоксии. При назначении аГнРГ происходит подавление секреции TNS1. Кроме того, уровень TNS1 в сыворотке крови в данном исследовании предлагается как маркер эффективности терапии аГнРГ [24—27].

Также изучалось влияние аГнРГ на иммунную систему пациенток с эндометриозом. После 3 мес. терапии отмечалось увеличение количества естественных клеток-киллеров и усиление митогенной активности Т-лимфоцитов, что может быть связано как с прямым действием аГнРГ, так и вследствие снижения уровня эстрадиола под действием аГнРГ. Основываясь на результатах исследования, можно предположить, что эти изменения могут иметь существенное значение для терапии больных с эндометриозом [28—30].

Еще в одном исследовании рассматривалась частота наступления беременности и живорождения после терапии больных с эндометриозом агонистами и антагонистами ГнРГ. Авторы пришли к заключению, что частота наступления беременности была одинаковой в обеих группах, в то время как частота живорождения была выше в группе лечения агонистами ГнРГ [31].

Агонисты гонадотропного рилизинг-гормона в лечении больных с миомой матки

Миома — доброкачественная моноклональная опухоль, происходящая из гладкомышечных клеток шейки или тела матки. Эта патология обнаруживается у 30—35% женщин в возрасте 30—40 лет [32].

Одним из патогенетических звеньев развития миомы матки считается относительная гиперэстрогения на фоне недостаточности прогестерона в лютеиновую фазу менструального цикла, что, в свою очередь, происходит из-за нарушения регуляции в системе «Гипоталамус—гипофиз—яичники» [33].

Основанием для медикаментозного лечения пациенток с миомой аГнРГ является то, что они вызывают глубокое гипоэстрогенное состояние, что, в свою очередь, может помочь избежать хирургического лечения в отдельных случаях или уменьшить хирургический риск (сведение к минимуму размера оставшейся фиброзной ткани, периоперационного кровотечения) [34—36].

Однако после прекращения терапии аГнРГ в случае консервативного ведения больных с миомой, ее размер может увеличиться [37]. Несмотря на то что пациентки при лечении имеют значительные побочные реакции, назначение add-back-терапии нецелесообразно в связи с противодействием фармакодинамическому эффекту аГнРГ [35].

Несмотря на введение терапии аГнРГ при некоторых миомах матки, не удается добиться достаточного уменьшения размера, что указывает на резистентность к аГнРГ. В 2014 году в журнале Obstetrics & Gynecology Science было опубликовано исследование, где изучали причины

резистентности миомы к аГнРГ. Авторами были сделаны следующие выводы: устойчивость миомы матки при применении аГнРГ не связана с содержанием рецепторов к эстрогену, но экспрессия рецептора прогестерона и кальпонина связана с устойчивостью к терапии аГнРГ. Кальпонин — актин-связывающий белок гладких мышц, является чувствительным маркером дифференцировки гладких мышц в новообразованиях человека. Этот белок используется в качестве маркера миоэпителиальных опухолей и опухолей гладкомышечных клеток [38].

Еще одним доказательством эффективности терапии аГнРГ при эндометриозе или миоме являются исследования, где изучали уровень белка теплового шока HSP70 (напомним, что белки теплового шока вырабатываются в клетках, претерпевающих стрессовые условия), инфильтрацию CD68 лимфоцитами и плотность микрососудов в тканях матки до терапии аГнРГ и после 3—6 мес. терапии. Авторы отметили значительное снижение этих показателей у пациенток как с миомой, так и с эндометриозом по сравнению с таковыми в контрольной группе. Кроме того, наблюдалось значительное увеличение апоптотического индекса и количественных показателей активированной каспазы-3 (одного из ферментов апоптоза) [30, 39, 40].

В 2022 году был разработан новый метод классификации миом на основании данных магнитно-резонансной томографии (МРТ). Так, миомы разделяют на группы на основе интенсивности сигнала по отношению к зоне перехода и к нормальному мышечному слою, используя только Т2-взвешенную МРТ без усиления контрастом. В ходе анализа миом было установлено, что существует корреляция между МРТ-признаками миомы и генетической мутацией ее тканей. Статус мутации MED12 MUT может быть маркером для прогнозирования терапевтического эффекта аГнРГ на уменьшение лейомиомы матки. Миомы MED12 MUT меньше по размеру и чаще располагаются в субсерозной части, чем миомы MED12 WT.38 Точность прогноза на основе статуса MUT MED12 можно повысить, если учесть размер, расположение опухоли, мультифокальность и расу. Результаты МРТ могут быть использованы для определения статуса мутации MED12 в качестве неинвазивной стратегии для определения группы пациенток, которые, скорее всего, получат пользу от лечения аГнРГ [41—45].

В 2014 году International Journal of Medical Sciences было опубликовано исследование, где изучалось влияние аГнРГ (лейпролида ацетат), селективного модулятора рецепторов эстрогена (ралоксифен) и антипрогестерона (мифепристон) на пролиферацию клеток миомы. Авторы выяснили, что у женщин в постменопаузе ралоксифен был более эффективен при лечении больных с миомой матки с точки зрения уменьшения размеров опухоли, чем у женщин в пременопаузе. Исследователи полагают, что эффект ралоксифена в качестве медикаментозного средства для лечения больных с миомой матки будет усиливаться при гипоэстрогенном статусе, и поэтому ожидается, что он будет наиболее эффективен при лечении женщин в постменопаузе или пожилых женщин в менопаузе. Эффективность будет еще более повышена, если одновременно поддерживать гипоэстрогенный статус с помощью таких методов лечения, как терапия аГнРГ и лечение ралоксифеном. Это исследование также доказало, что жизнеспособность клеток миомы в группе, получавшей предварительно обработанный лейпролида ацетатом ралоксифен, была еще более снижена по сравнению с таковой в контрольной группе. Однако предварительное применение аГнРГ снижало эффект мифепристона. Для объяснения этого явления потребуются дальнейшие исследования [46, 47].

Клиническое значение терапии больных с миомой аГнРГ заключается в том, что в течение 3—4 мес. до операции уменьшается как объем матки, так и размер миомы, в ряде случае настолько, что имеет смысл пересмотреть тактику лечения на консервативную. Если размер матки таков, что планируется срединная лапаротомия, у некоторых женщин объем операции можно сократить с помощью аГнРГ. Кроме того, отмечается более легкое выделение миоматозного узла после терапии аГнРГ [48—50].

Немаловажным эффектом терапии аГнРГ пациенток с анемией и миомой является повышение уровня гемоглобина до операции на 10 г/л и после операции на 8 г/л [51].

Обзор литературы по применению аГнРГ при лечении больных с миомой матки показал, что аГнРГ могут улучшать некоторые показатели, но все еще не имеется достаточных доказательств в поддержку их рутинного назначения перед резекцией миомы.

Агонисты гонадотропного рилизинг-гормона в лечении пациенток с гиперплазией эндометрия

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) — это патологический процесс слизистой оболочки матки, характеризующийся пролиферацией желез и увеличением железисто-стромального соотношения [52].

Основным звеном патогенеза ГЭ также является нарушение гормональных взаимодействий в системе «Гипоталамус—гипофиз—яичники», что приводит к относительной гиперэстрогении. К патогенетическим механизмам формирования ГЭ относят также подавление процессов апоптоза, о чем свидетельствует нарушение баланса активности подавляющей апоптоз системы генов Bcl-2 (B-Cell Leukemia/Lymphoma 2) и проапоптотической системы генов Fas/FasL [53].

Изучалась эффективность применения аГнРГ на культуре клеток, представленных атипичной ГЭ. Пролиферация клеток значительно снизилась при добавлении к культуре лейпролида ацетата. Предполагается, что механизм противоопухолевого действия аГнРГ связан с ингибированием экспрессии мРНК обратной транскриптазы теломеразы человека в клетках эндометрия [54—57].

Исследование, опубликованное в журнале Frontiers in Oncology в 2022 году, показало, что пациентки младше 35 лет, у которых исходно индекс массы тела (ИМТ) был больше 30 кг/м^2, при потере 10% и более своей массы имели наименьшие шансы получить рецидив ГЭ и успешно забеременеть и родить. Пациентки, у которых лечение пероральными гестагенами было неэффективно, имели значительный терапевтический эффект от применения аГнРГ и возможность забеременеть [58—60].

Исследовалось совместное применение ВМС-ЛНГ (внутриматочная терапевтическая система с левоноргестрелом) и аГнРГ у пациенток с атипической ГЭ. Изучались такие иммуногистохимические показатели, как антионкоген p53 и белок-регулятор апоптоза Bcl-2. После 3—6 мес. терапии аГнРГ их концентрация уменьшилась с 10 до 2,5% и до 0% соответственно. Кроме того, в данном исследовании говорится о десятилетнем отсутствии рецидивов ГЭ.

По сравнению с золотым стандартом лечения атипической ГЭ консервативное ведение пациенток с этим заболеванием оставляет женщине шанс на успешную беременность и материнство [61, 62].

Агонисты гонадотропного рилизинг-гормона в лечении больных раком эндометрия

Рак эндометрия — злокачественная опухоль, исходящая из слизистой оболочки тела матки. Чаще всего такая патология отмечается у женщин в возрастной группе 65—69 лет, в структуре причин онкологической смертности женщин рак эндометрия занимают 9-е место (5,0%) [63].

Нередко рак эндометрия возникает в результате случайных мутаций. Среди факторов риска отмечаются гиперэстрогения, ранние менархе, отсутствие родов в анамнезе, поздняя менопауза, возраст старше 55 лет, применение тамоксифена [64, 65].

Терапия аГнРГ у пациенток с начальным высокодифференцированным раком эндометрия (IA-стадии без инвазии миометрия) с целью сохранения фертильности проводится исключительно в учреждениях, имеющих опыт подобного лечения. При этом хирургический метод лечения остается актуальным после реализации детородной функции. На настоящий момент аГнРГ, например, бусерелин-депо, назначаются изолированно или совместно с ВМС-ЛНГ [66, 67].

Для оценки эффективности лечения рекомендуется гистологическое исследование эндометрия 4 раза в год. Через полгода после начала гормональной терапии проводят гистероскопию и раздельное диагностическое выскабливание. В отсутствие полного ответа через год от начала лечения показана пангистерэктомия [68].

При достижении полного ответа рекомендуется реализация репродуктивной функции в кратчайшие сроки, возможно применение вспомогательных репродуктивных технологий. До выполнения профилактической экстирпации матки показано наблюдение у онкогинеколога, УЗИ органов малого таза — каждые полгода, при необходимости — гистологическое исследование эндометрия. Кроме того, аГнРГ эффективны при метастазировании высокодифференцированного рака эндометрия, экспрессирующего рецепторы стероидных гормонов [69].

Таким образом, аГнРГ успешно применяются на протяжении нескольких десятилетий. Терапия препаратами данного класса показана при гиперпластическом синдроме в гинекологии: эндометриозе, миоме матки, гиперплазии эндометрия, начальной стадии рака эндометрия.

Одновременно в арсенале акушеров-гинекологов для лечения перечисленных нозологий имеются такие препараты, как мифепристон, ралоксифен, диеногест (препараты первой линии), зарекомендовавшие себя до появления аГнРГ (препараты второй линии). Вместе с тем, можно говорить о ренессансе последних особенно у пациенток, резистентных к терапии препаратами первой линии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования — Пашов А.И., Л.В. Волкова
Сбор и обработка материала — Мацакова Д.Д., Рачковская В.В., Турдиева А.С.
Статистическая обработка данных — Мацакова Д.Д., Турдиева А.С., Волкова Л.В.
Написание текста — Пашов А.И., Мацакова Д.Д., Волкова Л.В., Рачковская В.В.
Редактирование — Пашов А.И., Мацакова Д.Д., Рачковская В.В.

Authors declare lack of the conflicts of interests.

Participation of the authors:
Concept and design of the study — Pashov A.I., Volkova L.V.
Data collection and processing — Matsakova D.D., Rachkovskaya V.V., Turdieva A.S.
Statistical processing of the data — Matsakova D.D., Turdieva A.S., Volkova L.V.
Text writing — Pashov A.I., Matsakova D.D., Volkova L.V., Rachkovskaya V.V.
Editing — Pashov A.I., Matsakova D.D., Rachkovskaya V.V.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stamatiades GA, Kaiser UB. Gonadotropin regulation by pulsatile GnRH: Signaling and gene expression. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;463:131-141. https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.10.015
2. Ciccone NA, Kaiser UB. The biology of gonadotroph regulation. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009;16:4:321-327. https://doi.org/10.1097/MED.0b013e32832d88fb
3. Kumar P, Sharma A. Gonadotropin-releasing hormone analogs: Understanding advantages and limitations. *J Hum Reprod Sci*. 2014;7:3:170-174. https://doi.org/10.4103/0974-1208.142476
4. LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Gonadotropins. 2018. PMID: 31644163.
5. Sagsveen M, Farmer JE, Prentice A, Breeze A. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003:4:CD001297. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001297
6. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. 2020. Miinistry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations. Endometriosis. 2020. (In Russ.).
7. Vigano P, Candiani M, Monno A, Giacomini E, Ver Cellini P, Somigliana E. Time to redefine endometriosis including its pro-fibrotic nature. *Hum Reprod*. 2018;33:3:347-352.
8. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;5:261-275. https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.255

9. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014:3:CD009590. https://doi.org/10.1002/14651858.CD009590.pub2
10. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W; European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29:3:400-412. https://doi.org/10.1093/humrep/det457
11. Dlugi AM, Miller JD, Knittle J. Lupron depot (leuprolide acetate for depot suspension) in the treatment of endometriosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. Lupron Study Group. Fertil Steril. 1990;54:3:419-427. https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)53755-8
12. Bedaiwy MA, Alfaraj S, Yong P, Casper R. New developments in the medical treatment of endometriosis. *Fertil Steril*. 2017;107:3:555-565. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.025
13. Ling FW. Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. Pelvic Pain Study Group. *Obstet Gynecol*. 1999;93:51-58.
14. Mitwally MF, 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
15. Szendei G, Hernádi Z, Dévényi N, Csapó Z. Is there any correlation between stages of endometriosis and severity of chronic pelvic pain? Possibilities of treatment. *Gynecol Endocrinol*. 2005;21:2:93-100. https://doi.org/10.1080/09513590500107660
16. Fernandez H, Agostini A, Baffet H, Chabbert-Buffet N, Descamps P, Estrade JP, Giraudet G, Hocke C, Salle B, Tremollieres F, Chapron C. Update on the management of endometriosis-associated pain in France. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2023;52:9:102664. https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2023.102664
17. Gallagher JS, Missmer SA, Hornstein MD, Laufer MR, Gordon CM, DiVasta AD. Long-term effects of gonadotropin-releasing hormone agonists and add-back in adolescent endometriosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2018;31:4:376-381. https://doi.org/10.1016/j.jpag.2018.03.004
18. Nirgianakis K, Bersinger NA, McKinnon B, Kostov P, Imboden S, Mueller MD. Regression of the inflammatory microenvironment of the peritoneal cavity in women with endometriosis by GnRHa treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170:2:550-554. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.08.010
19. Olive DL. Optimizing gonadotropin-releasing hormone agonist therapy in women with endometriosis. T*reat Endocrinol*. 2004;3:2:83-89. https://doi.org/10.2165/00024677-200403020-00003
20. Loverro G, Carriero C, Rossi AC, Putignano G, Nicolardi V, Selvaggi L. A randomized study comparing triptorelin or expectant management following conservative laparoscopic surgery for symptomatic stage III—IV endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;136:194-198.
21. Gong L, Zhang S, Han Y, Long Q, Zou S, Cao Y. Initiation of GnRH agonist treatment on 3-5 days postoperatively in endometriosis patients: a randomized controlled trial. *J Clin Pharmacol*. 2015;55:8:848-853. https://doi.org/10.1002/jcph.485
22. Zheng Q, Mao H, Xu Y, Zhao J, Wei X, Liu P. Can postoperative GnRH agonist treatment prevent endometriosis recurrence? A meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;294:1:201-207. https://doi.org/10.1007/s00404-016-4085-y
23. Casteel CO, Singh G. Physiology, gonadotropin-releasing hormone. 2022 May 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022. PMID: 32644418.
24. Bedaiwy MA, Allaire C, Alfaraj S. Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy. *Fertil Steril*. 2017;107:3:537-548. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.024
25. Lo SH. Tensin. *Int J Biochem Cell Biol*. 2004;36:1:31-34. https://doi.org/10.1016/s1357-2725(03)00171-7
26. Chen H, Duncan IC, Bozorgchami H, Lo SH. Tensin1 and a previously undocumented family member, tensin2, positively regulate cell migration. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:733-738.
27. Rahmawati E, Yang WV, Lei YP, Maurya PK, Chen HW, Tzeng CR. Gonadotropin-releasing hormone agonist induces downregulation of tensin 1 in women with endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98:2:222-231. https://doi.org/10.1111/aogs.13481
28. Maggi R, Cariboni AM, Marelli MM, Moretti RM, Andrè V, Marzagalli M, Limonta P. GnRH and GnRH receptors in the pathophysiology of the human female reproductive system. *Hum Reprod Update*. 2016;22:3:358-381. https://doi.org/10.1093/humupd/dmv059
29. Hsu CC, Lin YS, Wang ST, Huang KE. Immunomodulation in women with endometriosis receiving GnRH agonist. *Obstet Gynecol*. 1997;89:6:993-998. https://doi.org/10.1016/s0029-7844(97)00145-2
30. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Sekine I, Ishimaru T, Masuzaki H. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. *Hum Reprod*. 2010;25:3:642-653. https://doi.org/10.1093/humrep/dep437
31. Адамян Л.В., Арсланян К.Н., Харченко Э.И., Логинова О.Н. Современные направления в медикаментозном лечении эндометриоза. *Проблемы репродукции*. 2019;25:6:58-66. Adamyan LV, Arslanyan KN, Kharchenko EI, Loginova ON. Modern trends in the treatment of endometriosis. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2019;25:6:58-66. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/repro20192506158
32. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Миома матки. 2020. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations. Uterine myoma. 2020. (In Russ.).
33. Välimäki N, Kuisma H, Pasanen A, Heikinheimo O, Sjöberg J, Bützow R, Sarvilinna N, Heinonen H-R , Tolvanen J, Bramante S, Tanskanen T, Auvinen J, Uimari O, Alkodsi A, Lehtonen R, Kaasinen E, Palin K, Aaltonen LA. Genetic predisposition to uterine leiomyoma is determined by loci for genitourinary development and genome stability. *Elife*. 2018;7:e37110.
34. Тихомиров А.Л. Агонисты гонадотропных рилизинг-гормонов в лечении миомы матки. *РМЖ. Мать и дитя*. 2010;18:4:188. Tikhomirov AL. Gonadotropic releasing hormone agonists in the treatment of uterine fibroids. *RMZh. Mat' i ditya*. 2010;18:4:188. (In Russ.).
35. De La Cruz MS, Buchanan EM. Uterine fibroids: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2017;95:2:100-107.
36. Broekmans FJ. GnRH agonists and uterine leiomyomas. *Hum Reprod*. 1996;11 Suppl 3:3-25. https://doi.org/10.1093/humrep/11.suppl_3.3

37. Vollenhoven BJ, Pearce P, Herington AC, Healy DL. Steroid receptor binding and messenger RNA expression in fibroids from untreated and gonadotrophin-releasing hormone agonist pretreated women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;40:537-544.
38. Kamath MS, Kalampokas EE, Kalampokas TE. Use of GnRH analogues pre-operatively for hysteroscopic resection of submucous fibroids: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;177:11-18. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.03.009
39. Zhu XQ, Shi YF, Cheng XD, Zhao CL, Wu YZ. Immunohistochemical markers in differential diagnosis of endometrial stromal sarcoma and cellular leiomyoma. *Gynecol Oncol*. 2004;92:71-79.
40. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Nakashima M, Masuzaki H. Decreased expression of human heat shock protein 70 in the endometria and pathological lesions of women with adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;187:6-13. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.01.012
41. Donnez J, Schrurs B, Gillerot S, Sandow J, Clerckx F. Treatment of uterine fibroids with implants of gonadotropin-releasing hormone agonist: assessment by hysterography. *Fertil Steril*. 1989;51:6:947-950. https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)60723-9
42. Mäkinen N, Mehine M, Tolvanen J, Kaasinen E, Li Y, Lehtonen HJ, Gentile M, Yan J, Enge M, Taipale M, Aavikko M, Katainen R, Virolainen E, Böhling T, Koski TA, Launonen V, Sjöberg J, Taipale J, Vahteristo P, Aaltonen LA. MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. *Science*. 2011;334:252-255.
43. Asano R, Asai-Sato M, Matsukuma S, Mizushima T, Taguri M, Yoshihara M, Inada M, Fukui A, Suzuki Y, Miyagi Y, Miyagi E. Expression of erythropoietin messenger ribonucleic acid in wild-type MED12 uterine leiomyomas under estrogenic influence: new insights into related growth disparities. *Fertil Steril*. 2019;111:178-185.
44. He C, Nelson W, Li H, Xu Y-D, Dai X-J, Wang Y-X, Ding Y-B, Li Y-P, Li T. Frequency of MED12 mutation in relation to tumor and patient's clinical characteristics: a meta-analysis. *Reprod Sci*. 2022;29:357-365.
45. Nagai K, Asano R, Sekiguchi F, Asai-Sato M, Miyagi Y, Miyagi E. MED12 mutations in uterine leiomyomas: prediction of volume reduction by gonadotropin-releasing hormone agonists. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;228:2)207.e1-207.e9. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.09.024
46. Kim EH, Kim JY, Lee YH, Chong GO, Park JY, Hong DG. Comparison of estrogen receptor-α, progesterone receptor and calponin expression in gonadotrophin-releasing hormone agonist-sensitive and -resistant uterine fibroids. *Obstet Gynecol Sci*. 2014;57:2:144-150. https://doi.org/10.5468/ogs.2014.57.2.144
47. Chung YJ, Chae B, Kwak SH, Song JY, Lee AW, Jo HH, Lew YO, Kim JH, Kim MR. Comparison of the inhibitory effect of gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonist, selective estrogen receptor modulator (SERM), antiprogesterone on myoma cell proliferation in vitro. *Int J Med Sci*. 2014;11:3:276-281. https://doi.org/10.7150/ijms.7627
48. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Efficacy of pre-operative gonadotrophin hormone releasing analogues for women with uterine fibroids undergoing hysterectomy or myomectomy. *BJOG*. 2002;109:10:1097-1108.
49. Healy DL, Fraser HM, Lawson SL. Shrinkage of a uterine fibroid after subcutaneous infusion of a LHRH agonist. *Br Med J*. 1984;209:6454:1267-1268.
50. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. Cochrane Database Syst Rev. 2000;2:CD000547. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2001;2:CD000547. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000547
51. Imankulova B, Mereke A, Kamzaeva N, Ukybassova T. Comparing the use of uterine artery embolization to gonadotropin-releasing hormone agonists in shrinking fibroid size: A Pilot study in Kazakhstan. *Cent Asian J Glob Health*. 2015;4:1:232. https://doi.org/10.5195/cajgh.2015.232
52. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Гиперплазия эндометрия. 2021. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations. Endometrial hyperplasia. 2021. (In Russ.).
53. Agorastos T, Vaitsi V, Paschopoulos M, Vakiani A, Zournatzi-Koiou V, Saravelos H, Kostopoulou E, Constantinidis T, Dinas K, Vavilis D, Lolis D, Bontis J. Prolonged use of gonadotropin-releasing hormone agonist and tibolone as add-back therapy for the treatment of endometrial hyperplasia. *Maturitas*. 2004;48:2:125-132.
54. Agorastos T, Bontis J, Vakiani A, Vavilis D, Constantinidis T. Treatment of endometrial hyperplasias with gonadotropin-releasing hormone agonists: pathological, clinical, morphometric, and DNA-cytometric data. *Gynecol Oncol*. 1997;65:102-114.
55. Hutt S, Tailor A, Ellis P, Michael A, Butler-Manuel S, Chatterjee J. The role of biomarkers in endometrial cancer and hyperplasia: a literature review. *Acta Oncol*. 2019;58:3:342-352. https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1540886
56. Allison KH, Tenpenny E, Reed SD, Swisher EM, Garica RL. Immunohistochemical markers in endometrial hyperplasia: is there a panel with promise? A review. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2008;16:329-343.
57. Nagai N, Oshita T, Mukai K, Shiroyama Y, Shigemasa K, Ohama K. GnRH agonist inhibits human telomerase reverse transcriptase mRNA expression in endometrial cancer cells. *Int J Mol Med*. 2002;10:5:593-597.
58. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol*. 2016;27:1:e8. https://doi.org/10.3802/jgo.2016.27.e8
59. Chen J, Cao D, Yang J, Yu M, Zhou H, Cheng N, Wang J, Zhang Y, Peng P, Shen K. Fertility-sparing treatment for endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia patients with obesity. *Front Oncol*. 2022;12:812346. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.812346
60. Chen JY, Cao DY, Zhou HM, Yu M, Yang JX, Wang JH, Zhang Y, Cheng NH, Peng P. GnRH-a combined fertility-sparing re-treatment in women with endometrial carcinoma or atypical endometrial hyperplasia who failed to oral progestin therapy. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2021;56:8:561-568. Chinese. https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112141-20210603-00298
61. Пашов А.И., Сивова Е.Н., Волкова Л.В., Рачковская В.В. Опыт консервативного лечения атипической гиперплазии и эндометриальной карциномы: иммуногистохимические аспекты. Ш. 2023;4:155-160. Pashov AI, Sivova EN, Volkova LV, Rachkovskaya VV. Experience of conservative treatment of atypical hyperplasia and endometrial carcinoma: immunohistochemical aspects. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2023;4:155-160. (In Russ.).
62. Пашов А.И., Сивова Е.Н., Метринский Я.Ю. Комбинированное применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона и внутриматочной левоноргестрел-рилизинг-системы в лечении атипической гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Ш. 2020;19:1:58-61. Pashov AI, Sivova EN, Metrinskii YaYu. Combined use of gonadotropin-releasing hormone agonists and the intrauterine levonorgestrel-releasing system in the treatment of atypical endo-

metrial hyperplasia in women of reproductive age. *Doktor.Ru*. 2020;19:1:58-61. (In Russ.).

63. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Рак тела матки и саркомы матки. 2021.
Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations. Endometrial cancer and uterine sarcoma. 2021. (In Russ.).
64. Van den Bosch T, Coosemans A, Morina M, Timmerman D, Amant F. Screening for uterine tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012;26:2:257-266.
65. Dinkelspiel HE, Wright JD, Lewin SN, Herzog TJ. Contemporary clinical management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol Int*. 2013;2013:583891.
66. Пашов А.И., Цхай В.Б. Самостоятельная гормонотерапия начального рака эндометрия в репродуктивном возрасте. *Acta Biomedica Scientifica*. 2010;6-2:49-51.
Pashov AI, Tskhai VB. Independent hormone therapy of initial endometrial cancer in the reproductive age. *Acta Biomedica Scientifica*. 2010;6-2:49-51. (In Russ.).
67. Пашов А.И., Цхай В.Б., Сивова Е.Н. Комплексная гормонотерапия агонистами ГнРГ и внутриматочной левоноргестрелризинг системой сложной атипической гиперплазии и аденокарциномы эндометрия: пилотное проспективное наблюдательное исследование. *Злокачественные опухоли*. 2012;2:1:15-17.
Pashov AI, Tskhai VB, Sivova EN. Complex hormone therapy with GnRH agonists and the intrauterine levonorgestrel–releasing system for complex atypical hyperplasia and endometrial adenocarcinoma: a pilot prospective observational study. *Zlokachestvennye opukholi*. 2012;2:1:15-17. (In Russ.).
68. Нечушкина В.М., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Новикова Е.Г., Новикова О.В., Тюляндина А.С., Ульрих Е.А., Феденко А.А., Хохлова С.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака тела матки и сарком матки. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2022;12:260-275.
Nechushkina VM, Kolomiets LA, Kravets OA, Morkhov KYu, Novikova EG, Novikova OV, Tyulyandina AS, Ul'rikh EA, Fedenko AA, Khokhlova SV. Practical recommendations for the drug treatment of uterine cancer and uterine sarcoma. Malignant tumors: Practical recommendations of RUSSCO #3s2. 2022;12:260-275. (In Russ.).
69. Петрожицкая А.А., Танделов Р.К., Зайцев Н.А., Морхов К.Ю. Органосохраняющее лечение атипической гиперплазии и рака эндометрия: современные тенденции. *Злокачественные опухоли*. 2023;13:2:5.
Petrozhitskaya AA, Tandelov RK, Zaitsev NA, Morkhov KY. Organ-preserving treatment of atypical hyperplasia and endometrial cancer: current trends. *Zlokachestvennye opukholi*. 2023;13:2:5. (In Russ.).

Поступила 29.04.2025
Received 29.04.2025
Принята к печати 30.04.2025
Accepted 30.04.2025