

# Коррекция менопаузальных симптомов у пациенток с гормон-позитивными опухолями органов репродуктивной системы

О.В. Шабалова<sup>✉1</sup>, С.В. Юренева<sup>1</sup>, С.В. Хохлова<sup>1</sup>, Ж.Р. Гарданова<sup>1,2</sup>, Е.И. Ермакова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>✉</sup>olga.shabalova93@gmail.com

## Аннотация

Молодые пациентки с онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы, которые получают лечение, приводящее к выключению функции яичников, часто страдают менопаузальными симптомами, способствующими резкому снижению качества жизни. Климактерические симптомы при ятрогенной менопаузе значительно более выражены по сравнению с симптомами, возникающими после естественной менопаузы, особенно у пациенток с онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы. Они приводят к резкому снижению качества жизни и являются одной из основных причин прекращения эндокринной терапии у пациенток с гормон-позитивными опухолями, что приводит к снижению безрецидивной выживаемости и ухудшению прогноза. Наиболее эффективным методом лечения климактерических симптомов средней и тяжелой степени является менопаузальная гормональная терапия, однако она противопоказана пациенткам с эстрогензависимыми онкологическими заболеваниями в анамнезе ввиду вероятности прогрессирования онкологического заболевания, а также риска венозных тромбозов, частота которых у онкологических больных повышается. В качестве 1-й линии терапии менопаузальных расстройств у женщин с эстрогензависимыми онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы используются негормональные фармакологические и нефармакологические методы коррекции. Среди негормональных нефармакологических методов коррекции активно изучаются иглоукальвание, йога, физические упражнения для контроля массы тела, а также диета, богатая фитостеролами. Наиболее эффективными негормональными методами коррекции вазомоторных симптомов являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. Однако в настоящее время на территории России данные препараты могут быть назначены только врачом-психиатром. Поиск эффективных и безопасных негормональных методов коррекции менопаузальных симптомов у пациенток с гормон-позитивными опухолями органов репродуктивной системы является важной задачей в практике врачей разных специальностей.

**Ключевые слова:** опухоли органов репродуктивной системы, менопауза, менопаузальные симптомы, климактерический синдром, реабилитация, негормональное лечение.

**Для цитирования:** Шабалова О.В., Юренева С.В., Хохлова С.В. и др. Коррекция менопаузальных симптомов у пациенток с гормон-позитивными опухолями органов репродуктивной системы. Современная Онкология. 2020; 22 (3): 154–159. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200104

## Review

# Managing menopausal symptoms in patients with hormone receptor-positive gynecologic cancers

Olga V. Shabalova<sup>✉1</sup>, Svetlana V. Yureneva<sup>1</sup>, Svetlana V. Khokhlova<sup>1</sup>, Zhanna R. Gardanova<sup>1,2</sup>, Elena I. Ermakova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>✉</sup>olga.shabalova93@gmail.com

## Abstract

Young women with reproductive tract neoplasms who receive treatment leading to termination of ovarian function often suffer from menopause symptoms that contribute to dramatic drop in quality of life. Climacteric symptoms in women with iatrogenic menopause are more severe than in case of natural menopause, especially in women with reproductive tract neoplasms. They lead to dramatic drop in quality of life and are one of the main reasons to stop applying endocrine therapy in women with hormone-positive tumors, which leads to decrease in disease free survival and to decline the prognosis. The most effective treatment option for climacteric symptoms of mod-

erate to severe degrees is menopause hormone therapy; however, such therapy is not suitable for patients with estrogen-dependent tumors in past medical history due to the likelihood risk of progression of cancer, as well as the risk of venous thrombosis, the frequency of which in cancer patients increases. Non-hormonal pharmacological and non-pharmacological correction methods are used as first-line therapy for menopause disorders in women with estrogen-dependent tumors of the reproductive system. Among non-hormonal non-pharmacological correction methods actively study such methods as acupuncture, yoga, exercise to control weight, and a diet rich in phytoestrogens. The most effective non-hormonal methods of correcting vasomotor symptoms are serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. However, currently in Russia these drugs can be prescribed only by a psychiatrist. The finding of effective and safe non-hormonal methods to correct menopause symptoms in women with hormone-positive reproductive tract tumors is the important task in practice among doctors in different specialties.

**Key words:** tumors of reproductive system, menopause, menopause symptoms, climacteric syndrome, rehabilitation, non-hormonal treatment.

**For citation:** Shabalova O.V., Yureneva S.V., Khokhlova S.V. et al. Managing menopausal symptoms in patients with hormone receptor-positive gynecologic cancers. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (3): 154–159. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200104

Одна из самых острых социальных проблем в современном мире – онкологические заболевания, смертность от которых в 2018 г., по данным Всемирной организации здравоохранения, составила 9,6 млн случаев [1].

Прирост заболеваемости злокачественными новообразованиями в Российской Федерации с 2008 по 2018 г. составил 23,7%. Согласно статистическим данным на 2018 г. удельный вес онкологических заболеваний органов репродуктивной системы у женщин всех возрастов в РФ составляет 39,1%, из них в репродуктивном возрасте наиболее часто выявляют опухоли молочной железы (27,2%), шейки матки (10,6%), тела матки (9,2%) и яичника (6,1%) [2].

Учитывая современные возможности диагностики онкологических заболеваний на ранних стадиях и повышение качества оказываемого лечения, особенно в странах с высоким уровнем жизни, выживаемость и продолжительность жизни у женщин с онкологическими заболеваниями в анамнезе увеличилась примерно на 38% за последние 25 лет [3–8].

Лечение пациенток со злокачественными новообразованиями органов репродуктивной системы включает в себя использование хирургических методов, а также проведение химиотерапии, лучевой и гормонотерапии [9–11]. Стандартом адъювантного лечения молодых женщин с гормон-позитивным раком органов репродуктивной системы являются проведение химиотерапии и далее, в случае позитивного гормонального статуса, длительное применение гормональной антиэстрогенной терапии вместе с подавлением функции яичников (овариоэктомия или использование агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона) [12–15].

### Влияние противоопухолевой терапии на репродуктивную функцию

Противоопухолевое лечение имеет ряд побочных эффектов, одним из которых является гонадотоксичность [16]. Фолликулы яичника наиболее чувствительны к гонадотоксическому воздействию химиотерапевтических агентов и лучевой терапии, при воздействии которых происходит повреждение ДНК и, как следствие, апоптоз фолликулярного аппарата яичников [17, 18].

По литературным данным, у женщин репродуктивного возраста, получающих химио- и антиэстрогенную терапию, развивается вторичная аменорея в 53–89% случаев [19]. Аменорея может носить как обратимый, так и необратимый характер. В случае почти полного истощения фолликулярного аппарата яичников или снижения количества фолликулов менее 1000 наступает менопауза ятрогенного генеза [20, 21].

Наиболее существенными факторами, приводящими к развитию аменореи/менопаузы, вызванной химиотерапией, являются возраст пациентки на момент начала проведения химиотерапии, ее тип и дозы [22]. При этом возраст является самым важным фактором риска. По данным V. Tioug и соавт., аменорея носит обратимый характер у 50% пациенток в возрасте до 35 лет, 31,6% в возрасте 35–45 лет и 14,9% у пациенток старше 45 лет [23]. Через 12 мес после окончания химиотерапии аменорея была выявлена в 61,6% (из них в возрасте 25–34 года – 28,0%, у женщин 40–44 лет – 75,9%), а частота менопаузы, индуцированной химиотерапией, со-

ставила 13,1% (4,0 и 15,8% соответственно) [24]. У женщин старше 40 лет через 2 года после начала химиотерапии менопауза наступала в 5,6%, у женщин моложе 40 лет – в 8,7% случаев [25].

Помимо возраста, риск развития менопаузы вследствие проведения химиотерапии зависит от типа и дозы химиотерапии, так как ткани яичника обладают разной чувствительностью к цитотоксическим препаратам [17]. Наиболее высокий риск развития аменореи отмечен на фоне использования циклофосфида, хлорамбуцила и прокарбазина. Средний риск ассоциирован с использованием цисплатина, карбоплатина, таксанов и антрациклинов. Низкий риск преждевременной недостаточности яичников зарегистрирован при лечении метотрексатом, 5-фторурацилом, блеомицином и винкристином [26]. Безусловно, проведение полихимиотерапии повышает риск развития менопаузы [24]. Кроме того, имеет значение фаза менструального цикла на момент проведения химиотерапии. Риск развития менопаузы возрастает при проведении химиотерапии в фолликулярную фазу менструального цикла [27]. Следует учитывать и тот факт, что у женщин в постменопаузе с гормон-позитивным раком, получающих тамоксифен или ингибиторы ароматазы, частота и тяжесть ранее существовавших приливов может существенно увеличиваться [28].

### Симптомы ятрогенной менопаузы

В многочисленных исследованиях установлено, что климактерические симптомы при ятрогенной менопаузе значительно более выражены по сравнению с симптомами, возникающими после естественной менопаузы, особенно у пациенток с онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы [29, 30]. Они приводят к резкому снижению качества жизни и являются одной из основных причин прекращения эндокринной терапии у пациенток с гормон-позитивными опухолями репродуктивной системы, что приводит к снижению безрецидивной выживаемости [31, 32].

Симптомы менопаузы включают: вазомоторные (приливы, ночная потливость), психоэмоциональные (беспокойство, раздражительность, депрессия, нарушения сна, снижение памяти и концентрации внимания), урогенитальные (зуд, жжение, сухость, диспареуния, дизурия), а также общие соматические симптомы (усталость, головные боли, артралгии) [33].

Наиболее частыми клиническими проявлениями являются вазомоторные симптомы, возникающие у 85% женщин. Ранее считалось, что приливы начинаются во время менопаузы и длятся в течение 3–5 лет, однако было установлено, что около 1/3 женщин испытывают приливы в среднем 7,4 года, из них приливы средней и тяжелой степени могут длиться в течение 4,5 года. У некоторых женщин вазомоторные симптомы персистируют более 20 лет [34].

Наиболее драматические изменения наблюдаются в эпителии урогенитального тракта, где на фоне гипоэстрогении происходит снижение уровня гликогена и уменьшение общего количества и доли лактобацилл в составе микробиоты влагалища. Это приводит к повышению pH влагалищного секрета, способствуя развитию атрофических изменений. Вследствие этого у женщин могут развиваться такие симптомы со-

стороны влагалища и вульвы, как ощущение жжения и зуда, сухости, диспареунии, что ведет к снижению либидо и качества сексуальной жизни. Атрофические изменения слизистой оболочки уретры и мочевого пузыря могут быть причиной поллакиурии, ноктурии, никтурии, цисталгий и недержания мочи. Было показано, что тяжелая степень вульвагинальной атрофии способствует резкому снижению качества жизни [35]. Около 60% больных раком эндометрия, получающих адьювантную лучевую терапию, испытывали диспареунию [36]. Наиболее частыми осложнениями лучевой терапии были стеноз, рубцовые изменения влагалища и атрофия слизистой оболочки влагалища [37].

Симптомы ятрогенной менопаузы у пациенток с онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы негативно влияют на психологическое и сексуальное здоровье женщин [38, 39]. Нарушение сексуальной функции у пациенток с онкологическими заболеваниями в среднем составляет 50–60% и зависит от локализации онкологического процесса и метода лечения. По данным Y. Zeng и соавт., сексуальная дисфункция была выявлена у 62,2% пациенток с онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы [37]. Наиболее частым нарушением сексуальной функции у больных раком эндометрия, тела матки и яичников является снижение либидо. Пациентки с раком вульвы, которые получали лучевую терапию, имели более выраженную сухость во влагалище и были менее сексуально активны [40]. Кроме того, выявлена статистически значимая положительная корреляция между паховой лимфаденоэктомией и сексуальной дисфункцией у больных раком вульвы [41]. В исследовании N. Opijio и соавт. показали, что частота сексуальной дисфункции у больных раком эндометрия I–IIIa стадий через 1–5 лет после проведенного хирургического лечения составляет 89% [42].

### Лечение менопаузальных симптомов

Наиболее эффективным методом лечения менопаузальных симптомов средней и тяжелой степени является менопаузальная гормональная терапия (МГТ). Но, как известно, препараты МГТ противопоказаны пациенткам с эстрогензависимыми онкологическими заболеваниями в анамнезе, у которых проблема безопасности МГТ связана с увеличением вероятности прогрессирования или рецидива онкологического заболевания, а также риска венозных тромбозов, частота которых у онкологических больных повышается.

В качестве 1-й линии терапии менопаузальных расстройств у женщин с эстрогензависимыми онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы используются негормональные фармакологические и нефармакологические методы коррекции [43].

### Негормональные нефармакологические методы коррекции

В исследованиях Q. Zhang и соавт. было выявлено, что у больных раком яичников когнитивно-поведенческая терапия является безопасным и эффективным способом негормонального лечения с целью коррекции симптомов депрессии и усталости, улучшения настроения и сна [44].

Исследования показали статистически значимое снижение частоты приливов, улучшение сна и настроения на фоне проведения терапии гипнозом [45].

Систематический обзор и метаанализ 2018 г. позволили выявить, что иглоукалывание снижает частоту и тяжесть приливов, уменьшает уровень тревожности пациенток с онкологическими заболеваниями органов репродуктивной системы, а также способствует у них улучшению когнитивных функций [39, 46, 47].

Исследования показывают, что более высокий индекс массы тела является фактором риска развития вазомоторных симптомов. По данным В. Саап и соавт., уменьшение массы тела на 10% и более от исходной достоверно снижает тяжесть и частоту приливов [48].

В качестве монотерапии йога и физические упражнения не могут быть рекомендованы для эффективного лечения вазомоторных симптомов [49]. Но, по данным ряда исследо-

вателей, физические упражнения и йога способствуют улучшению качества сна, настроения и повышению качества жизни [50, 51].

Из средств на растительной основе наиболее распространенными являются фитоэстрогены, к которым относятся лигнаны, пренилфлавоноиды, куместаны и изофлавоны. Основными изофлавонами являются генистеин, даидзеин, глицитеин, формонетин и биоханин А, которые содержатся в соевых и бобовых продуктах. В странах Азии продукты, содержащие сою, употребляются в больших количествах. По статистическим данным, частота приливов у женщин в Китае и Японии составляет в среднем 15%, в отличие от западных стран, где частота приливов достигает 87%. Лигнаны содержатся в семенах льна, кунжута и бобовых. Основными пренилфлавоноидами являются 6-прениларингенин, 6-гераниларингенин, 8-прениларингенин и изоксантогумол [52]. Источником пренилфлавоноидов является хмель, а источниками куместана – горох, фасоль пинто и лиму, ростки люцерны и клевера. По данным 43 рандомизированных клинических исследований (РКИ), включающих 4364 женщины, не было получено убедительных доказательств, что добавки с фитоэстрогенами эффективно снижают частоту и тяжесть приливов и ночной потливости [53]. Кроме того, они могут взаимодействовать с эстрогеновыми рецепторами, в связи с чем вопросы безопасности применения фитоэстрогенов у пациенток с гормон-положительными онкологическими заболеваниями требуют дальнейшего изучения.

Очищенный экстракт цитоплазмы пыльцы растений (ОЭЦПР) показал свою клиническую эффективность при лечении вазомоторных симптомов и бессонницы. Возможный механизм действия ОЭЦПР основан на ингибировании обратного захвата серотонина [54]. В исследовании S. Goldstein и соавт. было продемонстрировано, что ОЭЦПР не ингибирует фермент CYP2D6 и, следовательно, не оказывают влияния на метаболизм тамоксифена [55].

Мнения ученых насчет эффективности и безопасности *Cimicifuga racemosa* с целью коррекции вазомоторных симптомов у онкологических пациентов расходятся. С одной стороны, были получены данные, свидетельствующие о снижении частоты приливов, но в то же время Кокрановский систематический обзор 16 рандомизированных клинических исследований с участием 2027 женщин с симптомами менопаузы не выявил существенных различий по частоте приливов между *Cimicifuga racemosa* и плацебо [56, 57]. Следует отметить, что исследования, включенные в данный обзор, были немногочисленными и включали различные субстанции цимицифуги.

### Фармакологическая терапия вазомоторных симптомов

Наиболее эффективными негормональными методами коррекции вазомоторных симптомов являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), относящиеся к группе антидепрессантов. По данным зарубежных исследований у 25% пациентов с онкологическими заболеваниями имеются проявления аффективного спектра в форме депрессивной реакции, легкого и среднего депрессивного эпизода. Исследование тревоги и депрессии у больных раком органов репродуктивной системы выявило, что 39% женщин имели выраженную тревожную симптоматику, из них 24,4% – субклинически выраженную тревогу, а 14,6% – клинически выраженную тревогу [58].

По данным метаанализа, включающего 11 РКИ с участием 2069 женщин в постменопаузе, использование СИОЗС приводит к статистически значимому снижению частоты и тяжести приливов по сравнению с плацебо, обладая при этом благоприятным профилем безопасности [59]. На фоне терапии СИОЗС и СИОЗСН происходит снижение частоты и тяжести вазомоторных симптомов до 69% [60]. Прием антидепрессантов должен быть начат с самой низкой дозировки, после чего в течение 2 нед дозировка препарата увеличивается до стандартной. Прекращение использования антидепрессантов должно происходить аналогичным способом в

течение 2 нед [61]. Противопоказаниями к назначению данных препаратов являются нейролептический и серотониновый синдромы в анамнезе и одновременный прием с ингибиторами моноаминоксидазы.

В настоящее время на территории РФ не зарегистрированы СИОЗС/СИОЗСН, имеющие показание к лечению климатерических симптомов, в связи с чем в клинической практике данные препараты могут быть назначены только врачом-психиатром.

### Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Соль пароксетина 7,5 мг в день – единственный препарат, одобренный Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США для лечения умеренных и тяжелых вазомоторных симптомов. В двух РКИ, включающих 1184 женщины с менопаузальными симптомами, было обнаружено, что пароксетин в дозировке 7,5 мг значительно снижает частоту и тяжесть вазомоторных симптомов до 67% [62]. У онкологических пациентов пароксетин является безопасным и эффективным методом терапии приливов и ночной потливости и способствует улучшению качества сна [63]. Наиболее частыми побочными эффектами являются сухость во рту, тошнота и рвота [64].

Циталопрам уменьшает частоту вазомоторных симптомов до 55% и обладает хорошей переносимостью, не влияя на либидо [65]. Эсциталопрам способствует снижению частоты и тяжести приливов на 60%, улучшает настроение и сон, не влияет на либидо и является препаратом выбора у пациенток с гормонально-зависимыми онкологическими заболеваниями [61, 66]. Сертралин не имеет достаточного количества исследований у женщин с онкологическими заболеваниями, в связи с чем не может быть рекомендован для данной группы пациенток [28]. Флуоксетин способствовал снижению частоты приливов на 50%. Наиболее частыми побочными эффектами являются сухость во рту, тошнота и рвота [67].

### Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

Венлафаксин уменьшает частоту приливов до 61%, способствует улучшению сна и настроения. Наиболее частые побочные эффекты – тошнота, сухость во рту, головная боль, снижение либидо [68]. Использование венлафаксина в течение 8 нед для коррекции вазомоторных симптомов оказалось столь же эффективным, как и низкие дозы эстрадиола [69].

Десвенлафаксин снижает частоту и тяжесть приливов на 66,6 и 29% соответственно, не влияя на либидо. Побочные эффекты, такие как тошнота, головокружение и головная боль, обычно купируются через 1 нед после начала приема препарата [70].

Эффект СИОЗС и СИОЗСН наступает быстро, снижение вазомоторных симптомов наблюдается уже через 2 нед терапии. Среди СИОЗС и СИОЗСН наилучшие профили безопасности имеют пароксетин, циталопрам и эсциталопрам. Наиболее частыми побочными эффектами являются тошнота, астения, головокружение, ксеростомия, запоры и сексуальная дисфункция, кроме того, СИОЗСН могут способствовать увеличению артериального давления.

Стоит отметить, что некоторые СИОЗС и СИОЗСН ингибируют активность CYP2D6, фермента, преобразующего тамоксифен в его активный метаболит, эндоксифен. Пароксетин и флуоксетин являются самыми сильными ингибиторами CYP2D6, в то время как венлафаксин, десвенлафаксин, циталопрам и эсциталопрам оказывают меньшее воздействие. Влияет ли каким-либо образом взаимодействие СИОЗС или СИОЗСН с CYP2D6 на рецидивы или выживаемость при гормон-позитивных опухолях репродуктивной системы, является спорным вопросом, тем не менее это следует учитывать при выборе терапии для лечения приливов у таких пациенток. Если есть необходимость в применении СИОЗС или СИОЗСН, следует отдавать предпочтение средствам, которые меньше влияют на метаболизм тамоксифена, например эсциталопраму. СИОЗС не влияют на действие ингибиторов ароматазы и могут безопасно использоваться у женщин, получающих данные препараты [71].

### Антиконвульсанты

Габапентин является противосудорожным препаратом, а также используется для лечения нейропатической боли. Механизм действия габапентина основан на блокировании высвобождения возбуждающих нейромедиаторов в головном мозге. Чаще всего приливы по ночам появляются в первые 4 ч после засыпания, в связи с чем габапентин рекомендуют принимать за 1 ч до сна. По данным S. Reddy и соавт., эффективность габапентина в дозировке 2400 мг/сут оказалась столь же эффективной, как и 0,625 мг конъюгированного эстрогена. Однако в этой дозе габапентин вызывал значительные побочные эффекты, включая головную боль, сонливость, головокружение и дезориентацию [72, 73]. На территории РФ данное лекарственное средство не имеет показаний для лечения климатерических симптомов, кроме того он является учетным, что делает невозможным назначение акушером-гинекологом или онкологом в повседневной клинической практике.

### Негормональная терапия вульвовагинальной атрофии

Существует несколько вариантов негормональной терапии вульвовагинальной атрофии (ВВА). К ним относятся вагинальные увлажнители и смазки. Вагинальные увлажняющие средства выступают в качестве аналогов нормальных влагалищных выделений. Их эффект длится 2–3 дня, поэтому они должны использоваться регулярно.

По данным РКИ, проведенного в 2011 г., при использовании в течение 12 нед влагалищного геля на основе молочной кислоты, способствующего нормализации pH, были получены статистически и клинически значимое улучшение эпителия влагалища, увеличение индекса созревания влагалищного эпителия, снижение pH влагалища и диспареунии [74]. Гели, содержащие гиалуроновую кислоту, также показали свою эффективность для облегчения симптомов ВВА [75].

Смазочные материалы (лубриканты) могут быть на водной и силиконовой основе, содержать растительные и минеральные масла [76]. Лубриканты на масляной и силиконовой основе высыхают медленнее, чем на водной. В связи с этим к лубрикантам на водной основе зачастую добавляют гликоли (глицерин и пропиленгликоль), которые способствуют задержке жидкости, но в то же время повышают осмолярность, что может привести к возникновению микротрещин и боли. С целью минимизации повреждения эпителия рекомендуемая Всемирной организацией здравоохранения осмолярность лубрикантов должна быть не более 380 мОсм/кг, так как большая осмолярность приводит к раздражению слизистой оболочки влагалища [77, 78]. В качестве консервантов используются также парабены, которые, проявляя слабострогеновую активность, могут потенциально повышать риск рецидива онкологического заболевания [79]. В связи этим пациенткам, имеющим в анамнезе гормонально-зависимое онкологическое заболевание, рекомендуется в качестве вагинальных увлажнителей и смазок использовать средства с осмолярностью менее 380 мОсм/кг, без парабенов на силиконовой основе [80]. При легкой степени ВВА лечение следует начинать с вагинальных увлажнителей и смазок. В случаях тяжелой ВВА и при неэффективности негормональной терапии, а также с учетом всех рисков может быть рассмотрен вопрос о назначении низкодозированных локальных эстрогенов на короткий срок с последующим переходом на негормональную терапию.

Таким образом, выживаемость и продолжительность жизни у женщин с онкологическими заболеваниями, приводящими к выключению функции яичников, благодаря повышению качества оказываемого лечения неуклонно растут. В связи с этим таким пациенткам должен быть предложен целостный междисциплинарный и индивидуализированный подход к коррекции менопаузальных симптомов, направленный на улучшение качества жизни и, как результат, на повышение приверженности терапии онкологического заболевания.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Всемирная организация здравоохранения. Пак. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer> [Vsemirnaya organizatsiya zdoravookhraneniya. Rak. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (in Russian).]
2. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. [Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Ed. A.D. Kaprina, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: MNIОI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2019 (in Russian).]
3. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2017; 67 (1): 7–30. DOI: 10.3322/caac.21387
4. Колядина И.В., Поддубная И.В., Комов Д.В. Скрининг рака молочной железы: мировой опыт и перспективы. *Рос. онкол. журн.* 2015; 20 (1): 42–6. [Koliadina I.V., Poddubnaya I.V., Komov D.V. Skrinirng raka molochnoi zhelezy: mirovoi opyt i perspektivy. *Ros. onkol. zhurn.* 2015; 20 (1): 42–6 (in Russian).]
5. Колядина И.В., Поддубная И.В. Современные возможности терапии HER2-положительного рака молочной железы (по материалам клинических исследований). *Современная онкология.* 2014; 16 (4): 10–20. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V. Current treatment options for HER2-positive breast cancer (based on clinical studies). *Journal of Modern Oncology.* 2014; 16 (4): 10–20 (in Russian).]
6. Колядина И.В., Поддубная И.В., Van D.V.C.J.H. и др. Хирургическое лечение «раннего» рака молочной железы: что изменилось? Опыт международного сотрудничества. *Сиб. онкол. журн.* 2013; 2: 67–71. [Koliadina I.V., Poddubnaya I.V., Van D.V.C.J.H. et al. Khirurgicheskoe lechenie "rannego" raka molochnoi zhelezy: chto izmenilos'? Opyt mezhdunarodnogo sotrudnichestva. *Sib. onkol. zhurn.* 2013; 2: 67–71 (in Russian).]
7. Хохлова С.В., Базаева И.Я. Оптимальная тактика адъювантного лечения больных раком тела матки. *Фарматека.* 2017; 8 (341): 29–35. [Khokhlova S.V., Bazaeva I.A. Optimal'naia taktika ad'ivantnogo lecheniia bol'nykh rakom tela matki. *Farmateka.* 2017; 8 (341): 29–35 (in Russian).]
8. Хохлова С.В. Новые возможности повышения результатов терапии рака шейки матки. *Мед. оппонент.* 2019; 1 (5): 18–25. [Khokhlova S.V. Novye vozmozhnosti povysheniia rezul'tatov terapii raka sheiki matki. *Med. opponent.* 2019; 1 (5): 18–25 (in Russian).]
9. Колядина И.В., Поддубная И.В., Трофимова О.П. и др. Прогностическое значение локального и системного лечения при раке молочной железы I стадии. *Современная онкология.* 2013; 15 (3): 33–40. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Trofimova O.P. et al. Prognostic value of local and systemic treatment for stage I breast cancer. *Journal of Modern Oncology.* 2013; 15 (3): 33–40 (in Russian).]
10. Хохлова С.В. Место бевацизумаба в лечении больных раком яичников и раком шейки матки. *Современная онкология.* 2017; 19 (1): 34–41. [Khokhlova S.V. The place of bevacizumab in the treatment of patients with ovarian cancer and cervical cancer. *Journal of Modern Oncology.* 2017; 19 (1): 34–41 (in Russian).]
11. Хохлова С.В. Олапариб в поддерживающем режиме лечения больных раком яичников с платиновичувствительным рецидивом. *Современная онкология.* 2017; 19 (3): 13–8. [Khokhlova S.V. Olaparib in a supportive treatment regimen for patients with ovarian cancer with platinum-sensitive relapse. *Journal of Modern Oncology.* 2017; 19 (3): 13–8 (in Russian).]
12. Колядина И.В., Поддубная И.В., Трофимова О.П. и др. Биология опухоли или адъювантная системная терапия что определяет риск развития рецидива при раке молочной железы I стадии. *Современная онкология.* 2014; 16 (4): 24–30. [Kolyadina I.V., Poddubnaya I.V., Trofimova O.P. et al. Tumor biology or adjuvant systemic therapy that determines the risk of relapse in stage I breast cancer. *Journal of Modern Oncology.* 2014; 16 (4): 24–30 (in Russian).]
13. Хохлова С.В. Выбор адъювантного лечения при раке эндометрия. *Мед. оппонент.* 2019; 1 (5): 44–51. [Khokhlova S.V. Vyor ad'ivantnogo lecheniia pri rake endometrii. *Med. opponent.* 2019; 1 (5): 44–51 (in Russian).]
14. Bernhard J, Luo W, Ribi K et al. Patient-reported outcomes with adjuvant exemestane versus tamoxifen in premenopausal women with early breast cancer undergoing ovarian suppression (TEXT and SOFT): a combined analysis of two phase 3 randomised trials. *Lancet Oncol* 2015; 16 (7): 848–58. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00049-2
15. LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview Group, Cuzick J, Ambroisine L, et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007; 369: 1711–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60778-8
16. Sonigo C, Beau I, Binart N et al. The Impact of Chemotherapy on the Ovaries: Molecular Aspects and the Prevention of Ovarian Damage. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (21): 5342. DOI: 10.3390/ijms20215342
17. Bedoschi G, Navarro PA, Oktay K. Chemotherapy induced damage to ovary: mechanisms and clinical impact. *Future Oncol* 2016; 12 (20): 2333–44. DOI: 10.2217/fo-2016-0176
18. So-Youn Kim, Geum Joon Cho, Davis JS. Consequences of chemotherapeutic agents on primordial follicles and future clinical applications. *Obstet Gynecol Sci* 2019; 62 (6): 382–90. DOI: 10.5468/ogs.2019.62.6.382
19. Han H-S, Ro J, Lee KS et al. Analysis of chemotherapy-induced amenorrhea rates by three different anthracycline and taxane containing regimen for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 115 (2): 335–42. DOI: 10.1007/s10549-008-0071-9
20. Partridge AH, Ruddy KJ. Fertility and adjuvant treatment in young women with breast cancer. *Breast* 2007; 16 (Suppl. 2): S175–81. DOI: 10.1016/j.breast.2007.07.029
21. Schover LR. Premature ovarian failure and its consequences: vasomotor symptoms, sexuality, and fertility. *J Clin Oncol* 2008; 26 (5): 753–8. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.1655
22. Jeruss JS, Woodruff TK. Preservation of fertility in patients with cancer. *N Engl J Med* 2009; 360 (9): 902–11. DOI: 10.1056/NEJMr0801454
23. Tiong V, Rozita AM, Taib NA et al. Incidence of chemotherapy-induced ovarian failure in premenopausal women undergoing chemotherapy for breast cancer. *World J Surg* 2014; 38 (9): 2288–96. DOI: 10.1007/s00268-014-2542-y
24. Jae Jun Shin, Young Min Choi, Jong Kwan Jun et al. Amenorrhea and Menopause in Patients with Breast Cancer after Chemotherapy. *J Breast Cancer* 2019; 22 (4): 624–34. DOI: 10.4048/jbc.2019.22.e53
25. Vriens IJ, De Bie AJ, Aarts MJ et al. The correlation of age with chemotherapy-induced ovarian function failure in breast cancer patients. *Oncotarget* 2017; 8 (7): 11372–9. DOI: 10.18632/oncotarget.14532
26. Torino F, Barnabei A, De Vecchis L et al. Chemotherapy-induced ovarian toxicity in patients affected by endocrine-responsive early breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 89 (1): 27–42. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.07.007
27. Di Cosimo S, Alimonti A, Ferretti G et al. Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea depending on the timing of treatment by menstrual cycle phase in women with early breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 1065–71. DOI: 10.1093/annonc/mdh266
28. Pinkerton JV, Santen RJ. Managing vasomotor symptoms in women after cancer. *Climacteric* 2019. DOI: 10.1080/13697137.2019.1600501
29. Marino JL, Saunders CM, Emery LI et al. Nature and severity of menopausal symptoms and their impact on quality of life and sexual function in cancer survivors compared with women without a cancer history. *Menopause* 2014; 21: 267–74. DOI: 10.1097/GME.0b013e3182976f46
30. Carter J, Stable C, Gunn A, Sonoda Y. The physical consequences of gynecologic cancer surgery and their impact on sexual, emotional, and quality of life issues. *J Sex Med* 2013; 10 (Suppl. 1): 21–34. DOI: 10.1111/jsm.12002
31. Murphy CC, Bartholomew LK, Carpentier MY et al. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134 (2): 459–78. DOI: 10.1007/s10549-012-2114-5
32. Hershman DL, Shao T, Kushi LH et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126 (2): 529–37. DOI: 10.1007/s10549-010-1132-4
33. Harlow SD, Gass M, Hall JE et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric* 2012; 15: 105–14. DOI: 10.1097/gme.0b013e31824d8f40
34. Avis NE, Crawford SL, Greendale G et al. Study of Women's Health Across the Nation. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 531–9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.8063
35. Nappi RE, Palacios S, Bruyniks N et al, EVES Study investigators. The burden of vulvovaginal atrophy on women's daily living: implications on quality of life from a face-to-face real-life survey. *Menopause* 2019; 26: 485–91. DOI: 10.1097/GME.0000000000001260
36. Nunnis D et al. The morbidity of surgery and adjuvant radiotherapy in the management of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10 (3): 233–8. DOI: 10.1046/j.1525-1438.2000.010003233.x
37. Zeng YC, Li Q, Li X, Loke AY. Chinese women's sexuality concerns after gynecologic cancer. *Cancer Nurs* 2012; 35 (4): 257–64. DOI: 10.1097/NCC.0b013e31822165e9
38. Sears CS, Robinson JW, Walker LM. A comprehensive review of sexual health concerns after cancer treatment and the biopsychosocial treatment options available to female patients. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2018; 27 (2): e12738. DOI: 10.1111/ecc.12738
39. Yingchun Zeng, Cheng ASK, Ting Song et al. Effects of Acupuncture on Cancer-Related Cognitive Impairment in Chinese Gynecological Cancer Patients: A Pilot Cohort Study. *Integr Cancer Ther* 2018; 17 (3): 737–46. DOI: 10.1177/1534735418777109
40. Roberts K, Chong T, Hollands E et al. Screening for sexual health concerns in survivors of gynecological cancer. *Support Care Cancer* 2020; 28 (2): 599–605. DOI: 10.1007/s00520-019-04872-4
41. Forner DM, Dakhil R, Lampe B. Quality of life and sexual function after surgery in early stage vulvar cancer. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41 (1): 40–5. DOI: 10.1016/j.ejso.2014.10.050
42. Onujiogu N et al. Survivors of endometrial cancer: who is at risk for sexual dysfunction? *Gynecol Oncol* 2011; 123 (2): 356–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.07.035
43. Marsden J, Marsh M, Rigg A, British Menopause Society. British Menopause Society consensus statement on the management of estrogen deficiency symptoms, arthralgia and menopause diagnosis in women treated for early breast cancer. *Post Reprod Health* 2019; 25: 21–32. DOI: 10.1177/2053369118824920

44. Zhang Q, Li F, Zhang H et al. Effects of nurse-led home-based exercise & cognitive behavioral therapy on reducing cancer-related fatigue in patients with ovarian cancer during and after chemotherapy: A randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud* 2018; 78: 52–60. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2017.08.010
45. Elkins GR, Fisher WI, Johnson AK et al. Clinical hypnosis in the treatment of postmenopausal hot flashes. a randomized controlled trial. *Menopause* 2013; 20: 291–8. DOI: 10.1097/GME.0b013e31826ce3ed
46. Wang XP, Zhang DJ, Wei XD et al. Acupuncture for the relief of hot flashes in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *J Can Res Ther* 2018; 14: 600–8. DOI: 10.4103/0973-1482.183174
47. Liu W, Qdaisat A, Lopez G et al. Acupuncture for Hot Flashes in Cancer Patients: Clinical Characteristics and Traditional Chinese Medicine Diagnosis as Predictors of Treatment Response. *Integr Cancer Ther* 2019; 18: 1534735419848494. DOI: 10.1177/1534735419848494
48. Caan BJ, Emond JA, Su HI et al. Effect of postdiagnosis weight change on hot flash status among early-stage breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1492–7. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.8597
49. Lee MS, Kim JI, Ha JY et al. Yoga for menopausal symptoms: a systematic review. *Menopause* 2009; 16: 602–8. DOI: 10.1097/gme.0b013e31818ffe39
50. Daley A, Stokes-Lampard H, Thomas A et al. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (11): CD006108. DOI: 10.1002/14651858.CD006108.pub4
51. Newton KM, Reed SD, Guthrie KA et al. Efficacy of yoga for vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause* 2014; 21: 339–46. DOI: 10.1097/GME.0b013e31829e4baa
52. Lampe JW. Isoflavonoid and lignan phytoestrogens as dietary biomarkers. *J Nutr* 2003; 133 (Suppl. 3): 956S–964S. DOI: 10.1093/jn/133.3.956S
53. Lethavy A, Marjoribanks J, Kronenberg F et al. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12. DOI: 10.1002/14651858.CD001395.pub4
54. Winther K, Rein E, Hedman C. Femal, a herbal remedy made from pollen extracts, reduces hot flashes and improves quality of life in menopausal women: a randomized, placebo-controlled, parallel study. *Climacteric* 2005; 8 (2): 162–70. DOI: 10.1080/13697130500117987
55. Goldstein SR, Espiè M, Druckmann R. Does purified Swedish pollen extract, a nonhormonal treatment for vasomotor symptoms, inhibit the CYP2D6 enzyme system? *Menopause* 2015; 22: 1212–4. DOI: 10.1097/GME.0000000000000535
56. Drewe J, Bucher KA, Zahner C. A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients. *Springer Plus* 2015; 4: 65. DOI: 10.1186/s40064-015-0808-y
57. Leach MJ, Moore V. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD007244. DOI: 10.1002/14651858.CD007244.pub2
58. Беляев А.М. и др. Онкопсихология для врачей-онкологов и медицинских психологов. Руководство. Издание 2-е, доп. Под ред. А.М. Беляева, В.А. Чулковой, Т.Ю. Семглазовой, М.В. Рогачева. СПб.: АНО «Вопросы онкологии», 2018. [Belyaev A.M. et al. *Oncopsychology for oncologists and medical psychologists. Leadership*. 2nd edition, add. Ed. A.M. Belyaev, V.A. Chulkova, T.Yu. Semiglavzova, M.V. Rogachev. Saint Petersburg: ANO "Voprosy onkologii", 2018 (in Russian).]
59. Shams T, Firwana B, Habib F et al. SSRIs for hot flashes: a systematic review and meta analysis of randomized trials. *J Gen Intern Med* 2013; 29 (1): 204–13. DOI: 10.1007/s11606-013-2535-9
60. The North American Menopause Society. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2015; 22: 1155–74. DOI: 10.1097/GME.0000000000000546
61. Handley AP, Williams M. The efficacy and tolerability of SSRI/SNRI in the treatment of vasomotor symptoms in menopausal women: a systematic review. *J Am Assoc Nurse Pract* 2015; 27 (1): 54–61. DOI: 10.1002/2327-6924.12137
62. Capriglione S, Plotti F, Montera R et al. Role of paroxetine in the management of hot flashes in gynecological cancer survivors: Results of the first randomized single-center controlled trial. *Gynecol Oncol* 2016; 143: 584–8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.10.006
63. Simon JA, Portman DJ, Kaunitz AM et al. Low-dose paroxetine 7.5mg for menopausal vasomotor symptoms: two randomized controlled trials. *Menopause* 2013; 20: 1027–35. DOI: 10.1097/GME.0000000000000210
64. Stearns V, Slack R, Greep N et al. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *JCO* 2005; 23: 6919–30. DOI: 10.1200/JCO.2005.10.081
65. Barton DL, LaVasseur BI, Sloan JA et al. Phase III, placebo-controlled trial of three doses of citalopram for the treatment of hot flashes: NCCTG trial N05C9. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3278–83. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.6379
66. Freeman EW, Guthrie KA, Caan B et al. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305: 267–74. DOI: 10.1001/jama.2010.2016
67. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002; 20 (6): 1578–83. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.6.1578>
68. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2059–63. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03403-6
69. Joffe H, Guthrie KA, LaCroix AZ et al. Low-dose estradiol and the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine for vasomotor symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1058–66. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.1891
70. Leon-Ferre RA et al. Management of hot flashes in women with breast cancer receiving ovarian function suppression. *Cancer Treat Rev* 2017; 52: 82–90. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.11.012
71. Johnson MD, Zuo H, Lee K-H et al. Pharmacological characterization of 4-hydroxy-N-desmethyl tamoxifen, a novel active metabolite of tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat*. 2004; 85: 151–9. DOI: 10.1023/B:BREA.0000025406.31193.e8
72. Reddy SY, Warner H, Guttuso T Jr et al. Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 41–8. DOI: 10.1097/01.AOG.0000222383.43913.ed
73. Bockbrader HN, Radulovic LL, Posvar EL et al. Clinical pharmacokinetics of pregabalin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 941–50. DOI: 10.1177/0091270009352087
74. Lee YK, Chung HH, Kim JW et al. Vaginal pH-balanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 922–7. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182118790
75. Jokar A, Davari T, Asadi N et al. Comparison of the hyaluronic acid vaginal cream and conjugated estrogen used in treatment of vaginal atrophy of menopause women: A randomized controlled clinical trial. *Int J Community Based Nurs Midwifery* 2016; 4 (1): 69–78.
76. Lester J, Pahouja G, Andersen B et al. Atrophic vaginitis in breast cancer survivors: A difficult survivorship issue. *J Pers Med* 2015; 5: 50–66. DOI: 10.3390/jpm5020050
77. WHO. Use and procurement of additional lubricants for male and female condoms: WHO/UNFPA/FH/360 – advisory note. 2012.
78. Hickey M, Marino J, Braat S, Wong S. A randomized, double-blind, crossover trial comparing a silicone- versus water-based lubricant for sexual discomfort after breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 158: 79–90. DOI: 10.1007/s10549-016-3865-1
79. Marino J, McNamara H, Hickey M. Managing menopausal symptoms after cancer: an evidence-based approach for primary care. *Med J Aust* 2018; 208: 127–32. DOI: 10.5694/mja17.00693
80. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturiser composition? *Climacteric* 2016; 19: 151–61. DOI: 10.3109/13697137.2015.1124259

## Информация об авторах / Information about the authors

**Шабалова Ольга Валерьевна** – аспирант отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: olga.shabalova93@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5957-4584

**Юренева Светлана Владимировна** – д-р мед. наук, отд-ние гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: syureneva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2864-066X

**Хохлова Светлана Викторовна** – д-р мед. наук, зав. онкологическим отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: s\_hohlova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-4121-7228

**Гарданова Жанна Робертовна** – д-р мед. наук, проф., ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова», зав. каф. психотерапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: zanna7777@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-9796-0846

**Ермакова Елена Ивановна** – канд. мед. наук, отд-ние гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: ermakova.health@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6629-051X

**Olga V. Shabalova** – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: olga.shabalova93@gmail.com; ORCID: 0000-0001-5957-4584

**Svetlana V. Yureneva** – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: syureneva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2864-066X

**Svetlana V. Khokhlova** – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: s\_hohlova@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-4121-7228

**Zhanna R. Gardanova** – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: zanna7777@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-9796-0846

**Elena I. Ermakova** – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: ermakova.health@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6629-051X

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.03.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.06.2020