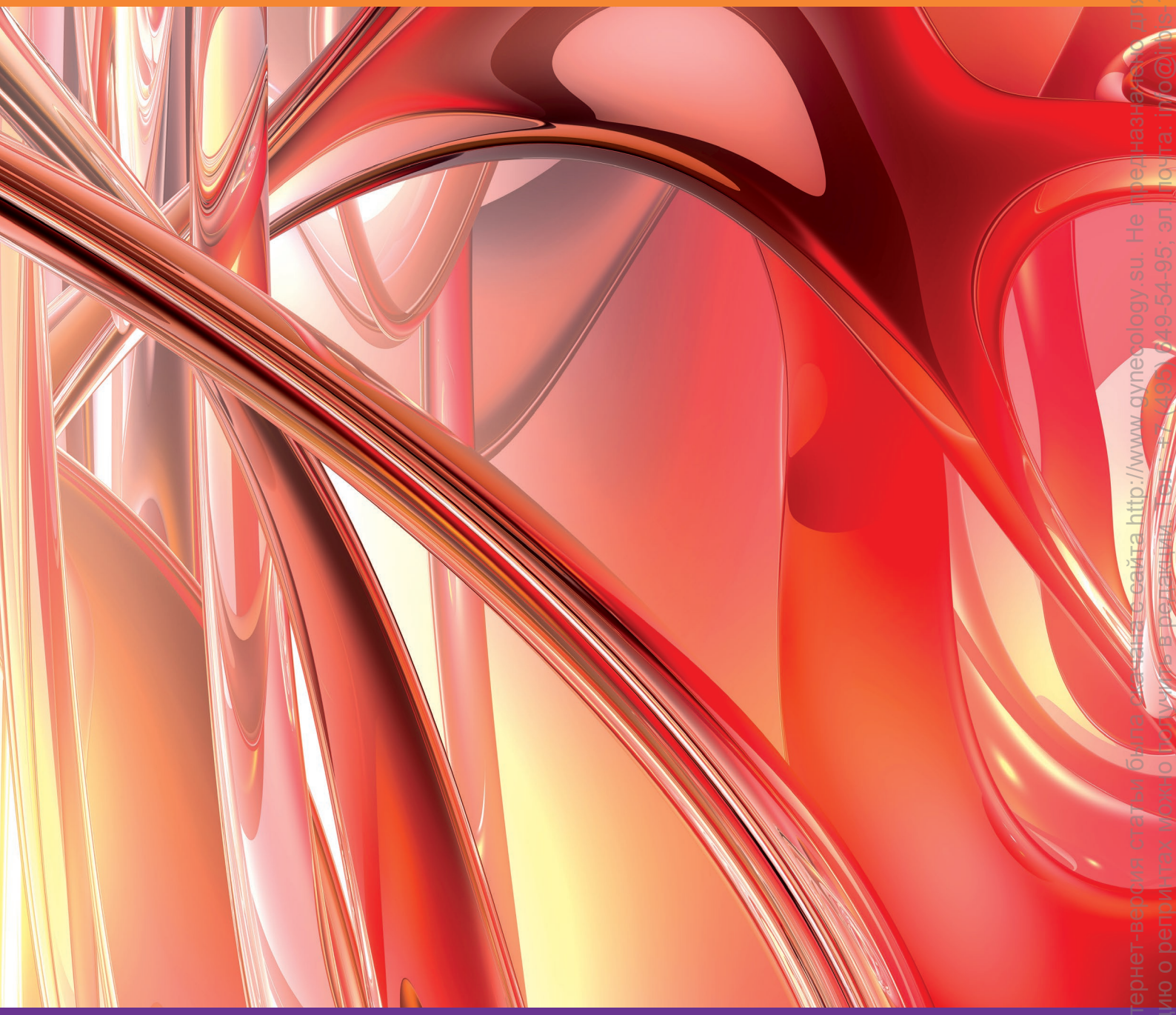
ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК

2020 • том 14 • № 6



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2020 Vol. 14 No 6

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была сделана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@ibps-1.ru.

ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

2020 • Vol. 14 • № 6

Obstetrics, Gynecology and Reproduction

Научный обзор

Review article

(cc) BY-NC-SA

Check for updates

https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.165

Особенности назначения менопаузальной гормональной терапии у больных с эндометриозом в анамнезе

М.И. Ярмолинская[1,2], М.А. Шалина[1], Ч.И. Сейидова[1]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»; Россия, 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3;

[2]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 191015 Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41

Для контактов: *Мария Александровна Шалина, e-mail: amarus@inbox.ru*

Резюме

Вопрос о назначении менопаузальной гормональной терапии (МГТ) пациенткам с генитальным эндометриозом (ГЭ) является дискуссионным и требует персонифицированного подхода. В обзоре представлены современные принципы подбора и назначения МГТ у женщин с ГЭ в анамнезе на основании клинических рекомендаций Международного общества по менопаузе (IMS), Европейского общества по менопаузе и андропаузе (EMAS), отечественных и зарубежных литературных источников электронных баз PubMed, CyberLeninka. Представлены и проанализированы результаты собственных наблюдений 724 пациенток с ГЭ, получавших различные варианты МГТ (428 женщин в перименопаузальном периоде, 296 – в постменопаузе). Пациентки с эндометриозом в пери- и постменопаузальном периодах имеют более выраженные проявления климактерического и постовариоэктомического синдромов, а также высокий риск снижения минеральной плотности костной ткани (МПК), что обусловлено неоднократными оперативными вмешательствами на яичниках, длительной предшествующей «антиэстрогенной терапией». Индивидуально подобранная МГТ с учетом комбинации компонентов, доз и пути введения обеспечивает достоверное улучшение качества жизни больных эндометриозом, профилактирует потери МПК и снижает риск возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Использование низких и ультранизких доз эстрогенов, биоидентичных натуральным, у данной категории пациенток минимизирует риск развития рецидива заболевания.

Ключевые слова: менопауза, хирургическая менопауза, эндометриоз, аденомиоз, климактерический синдром, менопаузальная гормональная терапия

Для цитирования: Ярмолинская М.И., Шалина М.А., Сейидова Ч.И. Особенности назначения менопаузальной гормональной терапии у больных с эндометриозом в анамнезе. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2020;14(6):675–684. https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.165.

Specifics of prescribing menopausal hormonal therapy in patients with the anamnestic endometriosis

Maria I. Yarmolinskaya[1,2], Maria A. Shalina[1], Chimnaz I. Seyidova[1]

[1]Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; 3 Mendeleevskaya Liniya, Saint Petersburg 199034, Russia;

[2]Mechnikov North-Western State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 41 Kirochnaya Str., Saint Petersburg 191015, Russia

Corresponding author: *Maria Alexandrovna Shalina, e-mail: amarus@inbox.ru*

Abstract

Administration of menopausal hormone therapy (MHT) in patients with genital endometriosis (GE) is a controversial issue requiring a patient-personalized approach. Current principles for MHT selection and prescription in patients with anamnestic endometriosis are presented, which are based on the guidelines of the International Menopause Society (IMS), The European Menopause and

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Andropause Society, local and foreign publications retrieved from electronic data bases PubMed, Cyberleninka. The data of our study on observing 724 patients with GE treated with diverse MHT types were presented and analyzed (428 women in perimenopausal period, 296 in postmenopausal period). Patients with endometriosis in perimenopausal and postmenopausal periods showed more prominent manifestations of climacteric and post-ovariectomy syndromes, as well as high risk of reduced bone mineral density (BMD) due to repeated surgery on the ovaries and preceding long-term "antiestrogen therapy". Custom-compounded MHT based on components combinations, dosage and administration route provides a significantly improved quality of life for patients with endometriosis, prevents loss of BMD and reduces risk of cardiovascular diseases. Using low and ultra-low dose estrogen bioidentical to natural substances in this patient group minimizes a risk of disease recurrence.

Keywords: menopause, surgical menopause, endometriosis, adenomyosis, climacteric syndrome, menopausal hormone therapy.

For citation: Yarmolinskaya M.I., Shalina M.A., Seyidova Ch.I. Specifics of prescribing menopausal hormonal therapy in patients with the anamnestic endometriosis. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2020;14(6):675–684. (In Russ.). https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.165.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- Существуют общие основные принципы назначения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) для женщин в пери- и постменопаузальном периодах, изложенные в клинических рекомендациях Международного общества по менопаузе (IMS), но нет точных индивидуальных критериев подбора терапии пациенткам с генитальным эндометриозом (ГЭ) в анамнезе и проявлениями климактерического синдрома.
- Женщины с ГЭ в анамнезе имеют высокий риск снижения минеральной плотности костной ткани (МПК), что обусловлено неоднократными оперативными вмешательствами на яичниках, длительной предшествующей «антиэстрогенной терапией».
- При назначении МГТ женщинам с ГЭ в анамнезе существует риск рецидива заболевания и малигнизации эндометриоидных очагов.

Что нового дает статья?

- Предложены конкретные схемы использования МГТ у женщин с наружным ГЭ и аденомиозом в зависимости от фазы климактерия.
- Пациентки с ГЭ в пери- и постменопаузальном периодах имеют более выраженные проявления климактерического и постовариоэктомического синдромов. Использование минимальных, но эффективных доз эстрогенного компонента, биоидентичного натуральному, в составе МГТ позволяет избежать реактивации эндометриоидных очагов и рецидива заболевания.
- В связи с высоким риском снижения МПК необходимо своевременное выполнение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, применение препаратов кальция и витамина $Д_3$, при необходимости – дополнительное назначение патогенетической терапии остеопении и остеопороза.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- Персонифицированный подход при подборе МГТ с учетом комбинации компонентов, доз и путей введения поможет назначить патогенетическую терапию большему числу нуждающихся женщин, что позволит обеспечить достоверное улучшение качества жизни больных эндометриозом.
- Назначение МГТ в период «терапевтического окна» осуществляет протективный эффект на костную ткань и сердечно-сосудистую систему, снижает риск возникновения остеопоротических переломов, сердечно-сосудистых заболеваний, что в целом положительно влияет на увеличение продолжительности жизни и ее активного периода.

Highlights

What is already known about this subject?

- There are general basic concepts for prescribing MHT in women during peri- and postmenopausal periods expressed in the Guidelines of International Menopause Society (IMS), but no individualized criteria for therapy adjustments in patients with the history of genital endometriosis (GE) and manifestations of climacteric syndrome.
- Women with the history of GE have a high risk of lowered bone mineral density (BMD), which is associated with repeated surgery on ovaries and previous long-term antiestrogen therapy.
- There is a risk of disease recurrence as well as malignant transformation of endometriotic lesions while prescribing MHT for women with the history of GE.

What are the new findings?

- Specific regimens of using MHT are proposed for women with external GE and adenomyosis, according to the climacteric phase.
- Patients with GE in peri- and postmenopausal periods have more prominent manifestations of climacteric and post-ovariectomy syndromes. Using low but effective doses of estrogen, bioidentical to natural substance in MHT avoids reactivation of endometriosis lesions and minimizes a risk of disease recurrence.
- Due to a high risk of decreasing BMD, it is necessary to timely perform a dual energy X-ray absorptiometry, administer calcium and vitamin D_3 supplements, as well as additional pathogenic therapy for treating osteopenia and osteoporosis if necessary.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- Custom-compounded MHT while selecting component combinations, dosage and administration route can help to prescribe a pathogenic therapy to larger patient cohort and significantly improve quality of life for patients with endometriosis.
- Administering MHT within the therapeutic window ensures a protective effect on bony tissue and cardio-vascular system, decreases a risk of fragility fracture, cardio-vascular diseases, which overall positively impact on life expectancy as well as its active period.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2020 • Vol. 14 • № 6
Obstetrics, Gynecology and Reproduction

Введение / Introduction

Генитальный эндометриоз (ГЭ) относится к эстрогензависимым пролиферативным процессам пациенток репродуктивного возраста, и традиционно считается, что после наступления менопаузы происходит закономерный регресс заболевания [1]. Однако, еще в 1980 г. R. Punnonen с соавт. установили эндометриоз у 2,2 % женщин в постменопаузе [2]; в более поздних исследованиях других авторов отмечена частота встречаемости 2–5 % [3, 4], что свидетельствует о потенциальной возможности его персистенции даже в условиях гипоэстрогенемии. Несмотря на то что недостаточно данных о патофизиологических механизмах возникновения эндометриоза в постменопаузальном периоде, предполагается возможность возникновения заболевания *de novo* или роль экзогенных эстрогенов в реактивации очагов эндометриоза. Такими источниками экзогенных эстрогенов могут быть жировая ткань и надпочечники, а также применение некоторых препаратов, в том числе и менопаузальной гормональной терапии (МГТ) [5]. Этот факт необходимо учитывать, определяя тактику ведения и подбор МГТ в пери- и постменопаузе у женщин с ГЭ в анамнезе.

Подчеркивая основное назначение применяемой группы препаратов, термин «менопаузальная гормональная терапия» был принят в 2013 г. на Глобальном консенсусе по назначению МГТ [6]. Основной целью данного вида терапии является необходимость устранения патологических симптомов климактерия, достоверное улучшение качества жизни, нормализация обменных процессов при минимальном риске побочных реакций, связанных с приемом препарата.

Принципы подбора менопаузальной гормональной терапии у женщин с генитальным эндометриозом / Principles for selecting menopausal hormone therapy in women with genital endometriosis

Основные принципы подбора МГТ в пери- и постменопаузальном периодах у пациенток с эндометриозом в анамнезе являются общими для всех женщин, изложены в последних рекомендациях, но и имеют свои особенности [7, 8]. Однако при подборе МГТ пациенткам с эндометриозом в анамнезе существуют важные особенности: помимо индивидуального выбора режима, дозы, длительности и способа введения препаратов, необходимо помнить о целесообразности назначения минимальных доз эстрогенного компонента, биоидентичного натуральному, но при этом оказывающего необходимый клинический эффект. У данной категории женщин продолжительность терапии также не ограничена, а соотношение пользы и рисков и предпочтения пациентки должны обсуждаться не реже 1 раза в год. Важным моментом является междисциплинарный подход к ведению пациентки и компетенция врачей смежных специальностей (кардиолога, терапевта, эндокринолога и других) в области назначения МГТ.

При назначении МГТ пациенткам с эндометриозом в анамнезе необходимо учитывать стандартные абсолютные и относительные противопоказания и проводить основные и дополнительные методы обследования перед назначением терапии [8].

С учетом того, что ГЭ является относительным противопоказанием для назначения МГТ, подбор данного вида терапии имеет свои особенности и нюансы. Преждевременная недостаточность яичников – достаточно частое явление для женщин с эндометриозом, которое может сопровождаться тяжелыми нейровегетативными, психоэмоциональными симптомами и повышенным риском развития остеопороза [9]. Кроме того, сами проявления климактерического синдрома (КС) у женщин с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) часто характеризуются тяжелой и средней степенями выраженности, что является результатом предшествующих многочисленных оперативных вмешательств на яичниках и длительной антиэстрогенной терапии [10].

Имеются данные о достоверном снижении овариального резерва и раннем наступлении менопаузы после хирургического лечения эндометрием [1]. Так, после однократно проведенной двухсторонней цистэктомии по поводу эндометриоидных кист яичников средний возраст наступления менопаузы у больных НГЭ составил 42,1 года [11]. Согласно рекомендациям Международного общества по менопаузе от 2016 г., преждевременная недостаточность яичников без назначения МГТ повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, снижения когнитивной функции, деменции и паркинсонизма [7]. Поэтому, с одной стороны, пациенткам с НГЭ в анамнезе необходимо назначение МГТ, но с другой стороны, вопрос о безопасности ее назначения данным больным до сих пор является достаточно противоречивым. Так, многими исследователями описаны случаи возникновения рецидива эндометриоидной болезни при использовании МГТ [3, 5, 9, 12]. Известно, что частота рецидивов ГЭ после экстирпации матки и билатеральной овариоэктомии у женщин, использующих МГТ, составляет не более 0,5 % в год, тогда как в случае распространенного заболевания может значительно повышаться и достигает 9,1% [13, 14]. В связи с этим к основным факторам риска рецидива ГЭ на фоне МГТ относят нерадикальный объем выполненного оперативного вмешательства и значительную степень распространенности перитонеального эндометриоза, что необходимо учитывать наряду с возрастом и гормональной активностью яичников [15, 16].

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2020 • Том 14 • № 6
Акушерство, Гинекология и Репродукция

Онкологическая настороженность при назначении менопаузальной гормональной терапии у женщин с генитальным эндометриозом / Oncological alertness while administering menopausal hormone therapy in women with genital endometriosis

Риск малигнизации эндометриоидных очагов является следующей причиной для взвешенного подхода к назначению препаратов МГТ данной категории пациенток. Выявлены общие черты клеток эндометриоидных очагов и злокачественных клеток, способность тех и других к эпителиально-мезенхимальному переходу, характеризующемуся потерей апикально-базальной полярности эпителиальных клеток, межклеточных контактов и приобретением мезенхимальных свойств, способности к дальнейшей пролиферации и метастазированию [16–18]. Авторы ретроспективного исследования пришли к выводу, что гиперэстрогенемия (эндогенная или экзогенная) является существенным фактором риска для развития рака яичников у больных эндометриозом [19], хотя частота его выявления не превышает 1 % [20]. По результатам метаанализа 13 исследований «случай–контроль» вероятность развития рака яичников у пациенток с эндометриозом составила 3,05 (при доверительном интервале (ДИ) = 2,43–3,84), эндометриоидной карциномы – 2,04 (ДИ = 1,67–2,48) и низкодифференцированной аденокарциномы яичника – 2,11 (ДИ = 1,39–3,20) [21]. В другом исследовании выявлен повышенный риск малигнизации эндометрием в постменопаузе среди пациенток, получавших МГТ в виде монотерапии эстрогенами [19], и появление кровянистых выделений, в том числе после гистерэктомии [13].

В настоящее время рекомендуется гормональная терапия женщинам с преждевременной или ранней менопаузой до достижения среднего возраста естественной менопаузы и пациенткам более старшего возрастного периода с проявлениями КС [7, 22, 23]. С учетом фазы климактерия возможно назначение МГТ в циклическом или непрерывном режиме, либо назначение тиболона женщинам после гистерэктомии или с интактной маткой в постменопаузе с целью уменьшения риска рецидива эндометриоза и болевого синдрома [22, 23].

Помимо возникновения рецидива заболевания в постменопаузе, известно о случаях возникновения эндометриоза, диагностированного впервые у женщин старшего возраста. В данной ситуации при выявлении эндометриоидных кист яичников и экстрагенитальных форм заболевания следует проявлять онкологическую настороженность и своевременно решать вопрос об оперативном лечении [24, 25]. При невозможности выполнения оперативного лечения целесообразна медикаментозная терапия, а именно, использование ингибиторов ароматазы, приводящих к уменьшению болевого симптома и размеров эндометриоидных очагов [5, 26]. Основанием для использования ингибиторов ароматазы является способность их влияния на внегонадный синтез эстрогенов [5, 26, 27]. Однако помимо положительного воздействия ингибиторов ароматазы на течение ГЭ, отмечено возникновение климактерических симптомов различной степени выраженности, таких как приливы «жара», сухость во влагалище и снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) [5, 26], для купирования которых авторы предлагают опять же использование низких доз эстрогенов, биоидентичных натуральным.

Вопрос о таких альтернативных методах, как применение фитоэстрогенов у женщин с эндометриозом в анамнезе в пери- и постменопаузе, также является дискуссионным. Имеющиеся данные противоречивы: от отсутствия влияния [28] до выявления гиперпластических процессов эндометрия у здоровых женщин в постменопаузе на фоне их использования [29, 30] и возникновения рецидивов НГЭ [31]. Поэтому необходимы дальнейшие исследования в этой области. Другим перспективным направлением является назначение селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов пациенткам с эндометриозом в анамнезе, находящимся в пери- и постменопаузальном периодах; однако необходимо продолжить изучение эффективности и безопасности их применения у данной категории женщин [5].

В работе S. Rozenberg с соавт. был предложен алгоритм для решения вопроса о возможности назначения МГТ пациенткам с эндометриозом [9]. Согласно мнению авторов, в случае выполнения двухсторонней аднексэктомии и при отсутствии резидуальных очагов эндометриоза можно назначать МГТ без опасений развития рака яичников. При наступлении менопаузы в возрасте до 45 лет или наличии климактерических симптомов тяжелой степени целесообразно рассмотреть использование МГТ, так как преимущества превосходят риски. На фоне применения МГТ авторы рекомендуют динамическое определение индекса ROMA (CA-125 и HE-4), а также ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза. В случае наступления менопаузы после 45 лет при отсутствии тяжелых проявлений КС у больных с эндометриомами или глубоким инфильтративным эндометриозом рекомендуется воздержаться от назначения МГТ [9].

Результаты собственных наблюдений при применении менопаузальной гормональной терапии у женщин с генитальным эндометриозом в пери- и постменопаузе / Personal observations after administering menopausal hormone therapy in women with genital endometriosis in peri- and postmenopausal period

В ФГБНУ «НИИ АГиР имени Д.О. Отта» были проанализированы результаты обследования 724 больных с ГЭ (из них 428 женщин находились в перименопау-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

2020 • Vol. 14 • № 6
Obstetrics, Gynecology and Reproduction

зальном периоде, 296 пациенток – в постменопаузе). Проявления климактерического и постовариоэктомического синдромов различной степени тяжести выявлены у 78,3 % пациенток с эндометриозом в анамнезе [10]. Согласно данным анамнеза, у 23,1 % женщин в периоде перименопаузального перехода была произведена гистерэктомия с билатеральным удалением придатков матки. Показанием для проведения оперативного вмешательства явился распространенный эндометриоз в сочетании с аденомиозом, в 51,5 % случаев отмечено сочетание ГЭ с миомой матки.

Согласно результатам проведенного анализа, у больных с ГЭ в перименопаузе по сравнению с репродуктивным периодом увеличивается частота возникновения гиперпластических процессов органов репродуктивной системы. Наиболее часто в перименопаузальном периоде наблюдается миома матки (64,3 %), у каждой второй пациентки НГЭ сочетался с аденомиозом (в 2,8 раза чаще, чем в репродуктивном возрасте), у 29 % женщин выявлены гиперпластические процессы эндометрия [10]. Рецидивы НГЭ (подтвержденные на основании повторных оперативных вмешательств) отмечены у каждой 6-й пациентки.

Согласно результатам обследования женщин с эндометриозом, в пери- и постменопаузальном периодах была установлена часто встречающаяся сопутствующая соматическая патология: заболевания органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы, эндокринной системы (особенно патология щитовидной железы и нарушения углеводного обмена), заболевания молочных желез. Высокая частота заболеваний ЖКТ у женщин с эндометриозом ограничивает пероральный прием препаратов как для терапии основного заболевания, так и для использования МГТ [10].

Известно, что уровень эстрадиола в крови имеет важное значение в качестве фактора риска рецидива ГЭ, так как эндометриоидные очаги содержат эстрогеновые рецепторы. Концентрация эстрадиола в диапазоне от 40 до 100 пмоль/л приводит к регрессу заболевания, но одновременно увеличивается риск снижения МПК. Отмечено, что уровень эстрадиола более 200 пмоль/л обладает протективным влиянием на трабекулярную костную ткань, но при этом возможно увеличение пролиферативной активности очагов эндометриоза [32]. Полученные данные подчеркивают, что у больных ГЭ необходимо применение дозы эстрогенов в составе МГТ в рамках терапевтического окна «безопасности и эффективности», при котором наблюдается минимальный риск реактивации эндометриоидных гетеротопий и достаточная клиническая эффективность [32]. Общепринято, что при назначении МГТ женщинам в пери- и постменопаузе с ГЭ в анамнезе не следует использовать монотерапию эстрогенами, в том числе после перенесенной гистерэктомии, и необходимо незамедлительное прекращение терапии при признаках рецидива заболевания [5, 14, 24]. В составе комбинированной терапии МГТ целесообразно использование минимальных доз (0,5–1,0 мг) эстрогенов [10]. Такой подход ведения женщин с НГЭ в пери- и постменопаузальном периодах, получающих МГТ, как с проявлениями климактерического, так и постовариоэктомического синдромов, характеризовался отсутствием рецидивов НГЭ на фоне МГТ [10]. Особую группу составляют молодые женщины с преждевременной недостаточностью яичников, хирургической менопаузой в молодом возрасте, а также женщины с ранней и преждевременной менопаузой. Согласно данным рекомендаций Международного общества по менопаузе, таким пациенткам целесообразно назначать достаточно высокие дозы эстрогенов, биоидентичных натуральным (от 2 до 4 мг), учитывая их возраст, с целью профилактики остеопенического синдрома, заболеваний сердечно-сосудистой системы, паркинсонизма, снижения когнитивной функции [7]. С нашей точки зрения, молодым женщинам с НГЭ с гипергонадотропной недостаточностью яичников нецелесообразно назначать вышеуказанные дозы эстрогенного компонента, так как высок риск рецидива заболевания.

При персонифицированном назначении гормональных препаратов важен подбор не только дозы, но типа и пути введения лекарственного средства для обеспечения безопасности и клинической эффективности терапии. Парентеральный путь введения гормональных средств предпочтителен у пациенток с высоким риском венозного тромбоза, гипертриглицеридемией, некомпенсированными заболеваниями печени и поджелудочной железы, мигренозными головными болями.

У больных ГЭ в перименопаузальном периоде, имеющих проявления КС, с высокой степенью эффективности могут быть использованы различные сочетания эстрогенов, биоидентичных натуральным, с прогестагенным компонентом. Учитывая частое сочетание НГЭ с аденомиозом и гиперпластическими процессами эндометрия, целесообразно применение 17β-эстрадиола трансдермально на фоне левоноргестрелвыделяющей (ЛНГ) системы. Прогестагенный компонент, содержащийся во внутриматочной спирали (ВМС), эффективно снижает пролиферативную активность эндометрия, также оказывает лечебное воздействие при аденомиозе [33]. В различных исследованиях продемонстрирована высокая эффективность ЛНГ-ВМС для лечения женщин с НГЭ и аденомиозом, страдающих аномальными маточными кровотечениями [34–37]. Клинически отмечается значительное уменьшение болевого синдрома, гипо- и аменорея с сохранением положительного терапевтического эффекта при продолжении лечения [38]. В целом, внутриматочное использование ЛНГ в качестве гестагенного компонента по сравнению

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

с пероральным демонстрирует менее выраженные системные побочные эффекты, решение проблемы «забывания» при ежедневном применении таблетированных средств, минимизирует риск рецидива эндометриоза и обеспечивает наличие контрацепции, что достаточно актуально у женщин в перименопаузе [10, 39–41]. Выбор режима и дозы эстрогенного компонента, биоидентичного натуральному, определяются фазой климактерия, выраженностью и динамикой клинических проявлений КС и особенностями течения эндометриоза.

При выборе перорального использования препаратов у женщин в перименопаузе возможно сочетание 17β-эстрадиола 1,0 мг и дидрогестерона 10 мг (Фемостон 1), циклический режим трансдермальной формы эстрогенного компонента (17β-эстрадиол ежедневно непрерывно 0,5 мг или 0,75 мг на фоне циклического ежемесячного применения микронизированного прогестерона интравагинально) [5, 10, 13]. На фоне лечения препаратами МГТ частота проявлений КС тяжелой и средней степени достоверно снизилась по сравнению с больными без терапии. У всех больных с неполным купированием проявлений КС были добавлены фитоэстрогены, гомеопатические препараты или клималанин, так как в связи с высоким риском рецидива НГЭ нецелесообразно увеличение дозы эстрогенного компонента. При комбинированном применении МГТ с вышеперечисленными препаратами был достигнут положительный эффект [10].

У больных ГЭ с постовариоэктомическим синдромом целесообразно назначение комбинированных схем МГТ с минимальным содержанием эстрогенного компонента, биоидентичного натуральному, на фоне прогестагенов в циклическом или непрерывном режимах в зависимости от фазы климактерия.

У женщин в постменопаузальном периоде возможно применение в непрерывном режиме трансдермальной формы эстрогенов, биоидентичных натуральным (0,5 мг), на фоне микронизированного прогестерона интравагинально, 17β-эстрадиола трансдермально на фоне ЛНГ, перорально непрерывной монофазной эстроген-прогестагенной МГТ с минимальным содержанием (0,5 мг и 1 мг) 17β-эстрадиола (Фемостон Конти, Фемостон Мини, Анжелик, Анжелик Микро).

Хочется отметить наш успешный клинический опыт применения эстрогенов, биоидентичных натуральным, в дозах от 0,5 мг до 1,0 мг в сочетании с диеногестом 2 мг в циклическом или непрерывном режимах в зависимости от фазы климактерия, в которой находились пациентки с эндометриозом. Опыт назначения данных схем составляет более 8 лет и характеризуется хорошей переносимостью, отсутствием как выраженных побочных эффектов проводимой терапии, так и болевого синдрома и рецидивов заболевания. Как известно, диеногест 2 мг (Зафрилла, Алвовизан, Визанна и др.) относится к препаратам для «специфического лечения» ГЭ, поэтому может рассматриваться как эффективный прогестаген в составе МГТ у больных эндометриозом.

Снижение минеральной плотности костной ткани у женщин с генитальным эндометриозом / Decline in bone mineral density in women with genital endometriosis

Отдельно следует остановиться на проблеме остепении и остеопороза у пациенток с эндометриозом в анамнезе, находящихся в пери- или постменопаузе. Снижение МПК обусловлено как оперативными (часто неоднократными) вмешательствами на яичниках, так и длительной «антиэстрогенной терапией»: агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ), ингибиторы ароматазы, диеногест [42–44]. Наиболее важными являются 2 фактора, которые играют роль в развитии постменопаузального остеопороза: костная масса к периоду наступления менопаузы и последующая скорость потери костного вещества. Первый фактор очень важен у больных эндометриозом, многие из которых имеют сниженную костную массу в связи с перенесенным оперативным вмешательством и применением курсов гормональной терапии, часто неоднократных, сопровождающихся снижением МПК.

Основываясь на нашем опыте, мы считаем целесообразным проведение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (желательно поясничного отдела позвоночника, проксимальных отделов бедра и дистальных отделов предплечья), в том числе молодым женщинам с дополнительными факторами риска остеопороза до назначения терапии ГЭ и в процессе лечения в динамике. Для профилактики потери МПК у женщин с ГЭ необходимо применение препаратов кальция и витамина $Д_3$, своевременное дополнительное назначение антирезорбтивной или анаболической терапии при лечении остепенического синдрома (выраженной остеопении или остеопороза).

Среди профилактических мер развития остеопенического синдрома и остеопороза сложно переоценить значение своевременного назначения системной МГТ, которая является эффективным и патогенетически обоснованным методом предотвращения потери костной массы. Однако необходимо помнить, что эффективность МГТ для предотвращения переломов доказана при своевременном ее назначении в рамках так называемого «окна терапевтических возможностей» [6, 7].

В случае выявления остеопороза требуется назначение помимо МГТ специфических таблетированных или парентеральных препаратов из различных групп (бисфосфонаты, терипаратид, деносумаб, стронция ранелат). Фармакологическая коррекция должна быть направлена на подавление костной резорбции и повышение процессов костеобразования. Следует помнить о длительной продолжительности курса лечения и обязательном назначении препаратов кальция

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

и витамина Д [45, 46]. Кроме того, применение немедикаментозных методов, таких как профилактика падений, отказ от вредных привычек, диета и адекватная физическая активность, образовательные программы является важной составляющей общей стратегии профилактики и терапии постменопаузального остеопороза [47].

Заключение / Conclusion

Таким образом, пациентки с эндометриозом в анамнезе, находящиеся в пери- и постменопаузальном периодах, имеют более выраженные проявления климактерического и постовариоэктомического синдромов, высокий риск снижения МПК, что обусловлено неоднократными оперативными вмешательствами на яичниках, длительной предшествующей «антиэстрогенной терапией». Индивидуально подобранная МГТ обеспечивает достоверное улучшение качества жизни больных эндометриозом.

Учитывая возможный риск малигнизации эндометриоидных очагов и данные о потенциальном повышении риска развития рака яичников на фоне МГТ, целесообразно проводить определение индекса ROMA (CA-125 и HE-4) в динамике и более частое УЗИ органов малого таза, включающее оценку признаков злокачественности в соответствии с рекомендациями IOTA (англ. International Ovarian Tumor Analysis). Необходимо осуществлять тщательное динамическое наблюдение за пациентками на фоне применения МГТ, в случае необходимости своевременно принять решение об отмене гормональной терапии и выполнении оперативного вмешательства. Хирургическое лечение должно быть первым этапом при первичном возникновении эндометриоза в постменопаузе. При невозможности выполнения оперативного вмешательства в качестве медикаментозной терапии целесообразно использование ингибиторов ароматазы, хотя наличие побочных эффектов на фоне их применения, обусловленных гипоэстрогенемией, может ограничивать применение данной группы препаратов. Возможно применение фитоэстрогенов, однако их эффективность не подтверждена крупными рандомизированными исследованиями и не изучена должным образом у данной категории пациенток.

В составе МГТ у женщин в пери- и постменопаузальном периодах с эндометриозом в анамнезе целесообразно применять ультранизкие и низкие дозы эстрогенов. Назначаемая доза должна эффективно устранять проявления климактерического или постовариоэктомического синдромов, обладать протективным действием относительно снижения МПК, с одной стороны, и не оказывать стимулирующего эффекта на эндометриоидные гетеротопии, с другой. Пациенткам после перенесенной радикальной операции (пангистерэктомия) в связи с распространенным ГЭ, нуждающимся в назначении МГТ, не рекомендовано назначать монотерапию эстрогенами. В этом случае следует использовать эстроген-прогестагенную терапию в непрерывном режиме с применением минимальных доз эстрогенного компонента или тиболон. В случае сочетания НГЭ с аденомиозом целесообразно применение эстрогенов трансдермально (в циклическом или непрерывном режиме в зависимости от периода менопаузы) и левоноргестрела внутриматочно. Также возможно применение диеногеста в качестве прогестагенного компонента, что является эффективным и безопасным методом лечения КС у данной группы больных.

Учитывая высокий риск снижения МПК у женщин с эндометриозом в анамнезе, следует помнить о состоянии костной ткани, в том числе у молодых пациенток, особенно при наличии дополнительных факторов риска остеопороза. В этом случае диагностические и лечебные мероприятия заключаются в своевременном выполнении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, применении препаратов кальция и витамина $Д_3$, а в случае выявления выраженной остеопении и остеопороза – своевременное дополнительное назначение патогенетической терапии.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 04.07.2020. **В доработанном виде:** 12.07.2020.	**Received:** 04.07.2020. **Revision received:** 12.07.2020.
Принята к печати: 17.08.2020. **Опубликована:** 30.12.2020.	**Accepted:** 17.08.2020. **Published:** 30.12.2020.
Вклад авторов	**Author's contribution**
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.	Authors contributed equally to this article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	**Conflict of interests**
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interest.
Финансирование	**Funding**
Работа выполнена в рамках темы ФНИ № АААА-А19-119030490009-6.	This work was performed within a framework of the FSR assignment No. АААА-А19-119030490009-6.
Происхождение статьи и рецензирование	**Provenance and peer review**
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Литература:

1. Alio, L., Angioni S., Arena S. et al. Endometriosis: Seeking optimal management in women approaching menopause. *Climacteric.* 2019;22(4):329–38. https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1549213.
2. Punnonen R., Klemi P.J., Nikkanen V. Postmenopausal endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1980;11(3):195–200. https://doi.org/10.1016/0028-2243(80)90069-6.
3. Inceboz U. Endometriosis after menopause. *Womens Health (Lond).* 2015;11(5):711–5. https://doi.org/10.2217/whe.15.59.
4. Streuli I., Gaitzsch H., Wenger J.M. et al. Endometriosis after menopause: physiopathology and management of an uncommon condition. *Climacteric.* 2017;20(2):138–43. https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1284781.
5. Zanello M., Borghese G., Manzara F. et al. Hormonal replacement therapy in menopausal women with history of endometriosis: a review of literature. *Medicina.* 2019;55(8):477. https://doi.org/10.3390/medicina55080477.
6. De Villiers T., Gass M., Haines C. et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric.* 2013;16(2):203–4. https://doi.org/10.3109/13697137.2013.771520.
7. Baber R., Panay N., Fenton A.; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016:19(2):109–50. https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166.
8. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации (Протокол лечения). *М.,* 2015. 54 с. Режим доступа: http://www.minzdravrb.ru/download/0517/protokolmenopause.pdf. [Дата доступа: 01.07.2020].
9. Rozenberg S., Antoine C., Vandromme J. et al. Should we abstain from treating women with endometriosis using menopausal hormone therapy, for fear of an increased ovarian cancer risk? *Climacteric.* 2015;18(4):448–52. https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1041905.
10. Ярмолинская М.И. Генитальный эндометриоз: влияние гормональных, иммунологических и генетических факторов на развитие, особенности течения и выбор терапии: Автореф. дис. докт. мед. наук. *СПб.,* 2009. 41 с.
11. Coccia M.E., Rizzello F., Mariani G. et al. Ovarian surgery for bilateral endometriomas influences age at menopause. *Hum Reprod.* 2011;26(11):3000–7. https://doi.org/10.1093/humrep/der286.
12. Rizk B., Fischer A., Lotfy H. et al. Recurrence of endometriosis after hysterectomy. *Facts Views Vis Obgyn.* 2014;6(4):219–27.
13. Gemmell L.C., Webster K.E., Kirtley S. et al. The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2017;23(4):481–500. https://doi.org/10.1093/humupd/dmx011.
14. Matorras R., Elorriaga M.A., Pijoan J.I. et al. Recurrence of endometriosis in women with bilateral adnexectomy (with or without total hysterectomy) who received hormone replacement therapy. *Fertil Steril.* 2002;77(2):303–8. https://doi.org/10.1016/s0015-0282(01)02981-8.
15. Sesti F., Pietropolli A., Capozzolo T. et al. Hormonal suppression treatment or dietary therapy versus placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III–IV. A randomized comparative trial. *Fertil Steril.* 2007;88(6):1541–7. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.01.053.
16. Zhang Q., Duan J., Liu X., Guo S.W. Platelets drive smooth muscle metaplasia and fibrogenesis in endometriosis through epithelial-mesenchymal transition and fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation. *Mol Cell Endocrinol.* 2016;428:1–16. https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.03.015.
17. Cai X., Shen M., Liu X., Nie J. The possible role of eukaryotic translation initiation factor 3 subunit e (eIF3e) in the epithelial-mesenchymal transition in adenomyosis. *Reprod Sci.* 2019;26(3):377–85. https://doi.org/10.1177/1933719118773490.
18. Gandini S., Lazzeroni M., Peccatori F.A. et al. The risk of extra-ovarian malignancies among women with endometriosis: a systematic literature review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;134:72–81. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.12.009.
19. Zanetta G. ., Webb M.J., Li H. et al. Hyperestrogenism: a relevant risk factor for the development of cancer from endometriosis. *Gynecol Oncol.* 2000;79(1):18–22. https://doi.org/10.1006/gyno.2000.5905.
20. Melin A., Sparén P., Persson I. et al. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2006;21(5):1237–42. https://doi.org/10.1093/humrep/dei462.
21. Pearce C.L., Templeman C., Rossing, M.A. et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol.* 2012;13(4):385–94. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70404-1.
22. Moen M.H., Rees M., Brincat M. et al. EMAS position statement: managing the menopause in women with a past history of endometriosis. *Maturitas.* 2010;6(1):94–7. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.04.018.
23. Dunselman G., Vermeulen N., Becker C. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29(3):400–12. https://doi.org/10.1093/humrep/det457.
24. Клинические рекомендации. Эндометриоз (проект). *М.,* 2020. 60 с. Режим доступа: https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-endometrioz-utv-minzdravom-rossii. [Дата доступа: 01.07.2020].
25. Singh S.S., Suen M.W. Surgery for endometriosis: beyond medical therapies. *Fertil Steril.* 2017;107(3):549–54. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.001.
26. Bulun, S.E., Yang, S., Fang Z. et al. Estrogen production and metabolism in endometriosis. *Ann NY Acad Sci.* 2002;955:75–85. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02767.x.
27. Polyzos N.P., Fatemi H.M., Zavos A. et al. Aromatase inhibitors in post-menopausal endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011;9:90. https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-90.
28. Tsuchiya M., Miura T., HanaokaT. et al. Effect of soy isoflavones on endometriosis: interaction with estrogen receptor 2 gene polymorphism. *Epidemiology.* 2007;18(3):402–8. https://doi.org/10.1097/01.ede.0000257571.01358.f9.
29. Chandrareddy A., Muneyyirci-Delale O., McFarlane S.I., Murad O.M. Adverse effects of phytoestrogens on reproductive health: a report of three cases. *Complement Ther Clin Pract.* 2008;14(2):132–5. https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2008.01.002.
30. Unfer V., Casini M.L., Costabile L. et al. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril.* 2004;82(1):145–8. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.11.041.
31. Noel J.-C., Anaf V., Fayt I., Wespes E. Ureteral mullerian carcinosarcoma (mixed mullerian tumor) associated with endometriosis occurring in a patient with a concentrated soy isoflavones supplementation. *Arch Gynecol Obstet.* 2006;274(6):389–92. https://doi.org/10.1007/s00404-006-0188-1.
32. Zakaria F. Science and the state. *Ann NY Acad Sci.* 1998;866(1):260–1. https://doi.org/10.1007/s00404-006-0188-1.
33. Hampton N., Rees M., Lowe D. et al. Levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) with conjugated oral equine estrogen: a successful regimen for HRT in perimenopausal women. *Hum Reprod.* 2005;20(9):2653–60. https://doi.org/10.1093/humrep/dei085.
34. Lethaby A.E., Cooke I., Rees M. Progesterone/progestogen releasing intrauterine systems versus either placebo or any other medication for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD002126. https://doi.org/10.1002/14651858.CD002126.
35. Stewart A., Cummins C., Gold L. et al. The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review. *BJOG.* 2001;108(1):74–86. https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2001.00020.x.
36. Fedele L., Bianchi S., Zanconato G. et al. Use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of recto-vaginal endometriosis. *Fertil Steril.* 2001;75(3):485–8. https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)01759-3.
37. Vercellini P., Aimi G., Panazza S. et al. A levonorgestrel releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril.* 1999;72(3):505–8. https://doi.org/10.1016/s0015-0282(99)00291-5.
38. Lockhat F.B., Emembolu J.O., Konje J.C. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up. *Hum Reprod.* 2005;20(3):789–93. https://doi.org/10.1093/humrep/deh650.
39. Du M., Shao O., Zhou X. Serum levels of levonorgestrel during longterm use of Norplant. *J Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 1999;34(6):363–5.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

40. Fraser I.S. Added health benefits of the levonorgestrel contraceptive intrauterine system and other hormonal contraceptive delivery systems. *Contraception*. 2013;87(3):273–9. https://doi.org/10.1016/j.contraception.2012.08.039.
41. Lockhat F.B., Emembolu J.O., Konje J.C. Serum and peritoneal fluid levels of levonorgestrel in women with endometriosis treated with an intrauterine contraceptive device containing levonorgestrel (Mirena). *Fertil Steril*. 2005;83(2):398–404. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.07.961.
42. Kaya A., Cayir A., Turan M.I., Ozkan B. An examination of the effects of leuprolide acetate used in the treatment of central precocious puberty on bone mineral density and 25-hydroxy vitamin D. *West Indian Med J*. 2015;64(2):104–7. https://doi.org/10.7727/wimj.2014.346.
43. Молотков А.С. Эффективность применения ингибитора ароматазы в комбинированном лечении наружного генитального эндометриоза: Автореф. дис. канд. мед. наук. *СПб.,* 2013. 25 с.
44. Балан В.Е., Орлова С.А., Кузнецов С.Ю. и др. Влияние лечения эндометриоза диеногестом в течение года на минеральную плотность костной ткани. *Проблемы репродукции*. 2017;23(6):66–70. https://doi.org/10.17116/repro201723666-70.
45. Клинические рекомендации. *Остеопороз. М.,* 2016. 104 с. Режим доступа: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/rec_osteopor_12.12.16.pdf. [Дата доступа: 01.07.2020].
46. Тарасова М.А., Ярмолинская М И. Принципы индивидуального выбора гормональной заместительной терапии в пери- и постменопаузе: практическое пособие для врачей. 2-изд, перераб. и доп. *СПб.: Н-Л,* 2011. 61 с.
47. Daly R.M, Dalla Via J., Duckham R.L. et al. Exercise for the prevention of osteoporosis in postmenopausal women: an evidence-based guide to the optimal prescription. *Braz J Phys Ther*. 2019;23(2):170–80. https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2018.11.011.

References:

1. Alio, L., Angioni S., Arena S. et al. Endometriosis: Seeking optimal management in women approaching menopause. *Climacteric*. 2019;22(4):329–38. https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1549213.
2. Punnonen R., Klemi P.J., Nikkanen V. Postmenopausal endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1980;11(3):195–200. https://doi.org/10.1016/0028-2243(80)90069-6.
3. Inceboz U. Endometriosis after menopause. *Womens Health (Lond)*. 2015;11(5):711–5. https://doi.org/10.2217/whe.15.59.
4. Streuli I., Gaitzsch H., Wenger J.M. et al. Endometriosis after menopause: physiopathology and management of an uncommon condition. *Climacteric*. 2017;20(2):138–43. https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1284781.
5. Zanello M., Borghese G., Manzara F. et al. Hormonal replacement therapy in menopausal women with history of endometriosis: a review of literature. *Medicina*. 2019;55(8):477. https://doi.org/10.3390/medicina55080477.
6. De Villiers T., Gass M., Haines C. et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2013;16(2):203–4. https://doi.org/10.3109/13697137.2013.771520.
7. Baber R., Panay N., Fenton A.; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016:19(2):109–50. https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166.
8. Menopausal hormone therapy and support of women's midlife health. Clinical guidelines (Treatment protocol). [Menopauzal'naya gormonoterapiya i sohranenie zdorov'ya zhenshchin v zrelom vozraste. Klinicheskie rekomendacii (Protokol lecheniya)]. *Moskva,* 2015. 54 s. (In Russ.). Available at: http://www.minzdravrb.ru/download/0517/protokolmenopause.pdf. [Accessed: 01.07.2020].
9. Rozenberg S., Antoine C., Vandromme J. et al. Should we abstain from treating women with endometriosis using menopausal hormone therapy, for fear of an increased ovarian cancer risk? *Climacteric*. 2015;18(4):448–52. https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1041905.
10. Yarmolinskaya M.I. Genital endometriosis: the influence of hormonal, immunological and genetical factors on the development, features of course and the choice of treatment. [Genital'nyj endometrioz: vliyanie gormonal'nyh, immunologicheskih i geneticheskih faktorov na razvitie, osobennosti techeniya i vybor terapii]. Avtoref. dis. dokt. med. nauk. *SPb.,* 2009. 41 s. (In Russ.).
11. Coccia M.E., Rizzello F., Mariani G. et al. Ovarian surgery for bilateral endometriomas influences age at menopause. *Hum Reprod*. 2011;26(11):3000–7. https://doi.org/10.1093/humrep/der286.
12. Rizk B., Fischer A., Lotfy H. et al. Recurrence of endometriosis after hysterectomy. *Facts Views Vis Obgyn*. 2014;6(4):219–27.
13. Gemmell L.C., Webster K.E., Kirtley S. et al. The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2017;23(4):481–500. https://doi.org/10.1093/humupd/dmx011.
14. Matorras R., Elorriaga M.A., Pijoan J.I. et al. Recurrence of endometriosis in women with bilateral adnexectomy (with or without total hysterectomy) who received hormone replacement therapy. *Fertil Steril*. 2002;77(2):303–8. https://doi.org/10.1016/s0015-0282(01)02981-8.
15. Sesti F., Pietropolli A., Capozzolo T. et al. Hormonal suppression treatment or dietary therapy versus placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III–IV. A randomized comparative trial. *Fertil Steril*. 2007;88(6):1541–7. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.01.053.
16. Zhang Q., Duan J., Liu X., Guo S.W. Platelets drive smooth muscle metaplasia and fibrogenesis in endometriosis through epithelial-mesenchymal transition and fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;428:1–16. https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.03.015.
17. Cai X., Shen M., Liu X., Nie J. The possible role of eukaryotic translation initiation factor 3 subunit e (eIF3e) in the epithelial-mesenchymal transition in adenomyosis. *Reprod Sci*. 2019;26(3):377–85. https://doi.org/10.1177/1933719118773490.
18. Gandini S., Lazzeroni M., Peccatori F.A. et al. The risk of extra-ovarian malignancies among women with endometriosis: a systematic literature review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;134:72–81. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.12.009.
19. Zanetta G. ., Webb M.J., Li H. et al. Hyperestrogenism: a relevant risk factor for the development of cancer from endometriosis. *Gynecol Oncol*. 2000;79(1):18–22. https://doi.org/10.1006/gyno.2000.5905.
20. Melin A., Sparén P., Persson I. et al. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2006;21(5):1237–42. https://doi.org/10.1093/humrep/dei462.
21. Pearce C.L., Templeman C., Rossing, M.A. et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol*. 2012;13(4):385–94. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70404-1.
22. Moen M.H., Rees M., Brincat M. et al. EMAS position statement: managing the menopause in women with a past history of endometriosis. *Maturitas*. 2010;6(1):94–7. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.04.018.
23. Dunselman G., Vermeulen N., Becker C. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29(3):400–12. https://doi.org/10.1093/humrep/det457.
24. Clinical guidelines. Endometriosis (project). [Klinicheskie rekomendacii. Endometrioz (proekt)]. *Moskva,* 2020. 60 s. (In Russ.). Available at: https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-endometrioz-utv-minzdravom-rossii. [Accessed: 01.07.2020].
25. Singh S.S., Suen M.W. Surgery for endometriosis: beyond medical therapies. *Fertil Steril*. 2017;107(3):549–54. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.001.
26. Bulun, S.E., Yang, S., Fang Z. et al. Estrogen production and metabolism in endometriosis. *Ann NY Acad Sci*. 2002;955:75–85. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb02767.x.
27. Polyzos N.P., Fatemi H.M., Zavos A. et al. Aromatase inhibitors in post-menopausal endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;9:90. https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-90.
28. Tsuchiya M., Miura T., HanaokaT. et al. Effect of soy isoflavones on endometriosis: interaction with estrogen receptor 2 gene polymorphism. *Epidemiology*. 2007;18(3):402–8. https://doi.org/10.1097/01.ede.0000257571.01358.f9.
29. Chandrareddy A., Muneyyirci-Delale O., McFarlane S.I., Murad O.M.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Adverse effects of phytoestrogens on reproductive health: a report of three cases. *Complement Ther Clin Pract*. 2008;14(2):132–5. https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2008.01.002.
30. Unfer V., Casini M.L., Costabile L. et al. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril*. 2004;82(1):145–8. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.11.041.
31. Noel J.-C., Anaf V., Fayt I., Wespes E. Ureteral mullerian carcinosarcoma (mixed mullerian tumor) associated with endometriosis occurring in a patient with a concentrated soy isoflavones supplementation. *Arch Gynecol Obstet*. 2006;274(6):389–92. https://doi.org/10.1007/s00404-006-0188-1.
32. Zakaria F. Science and the state. *Ann NY Acad Sci*. 1998;866(1):260–1. https://doi.org/10.1007/s00404-006-0188-1.
33. Hampton N., Rees M., Lowe D. et al. Levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) with conjugated oral equine estrogen: a successful regimen for HRT in perimenopausal women. *Hum Reprod*. 2005;20(9):2653–60. https://doi.org/10.1093/humrep/dei085.
34. Lethaby A.E., Cooke I., Rees M. Progesterone/progestogen releasing intrauterine systems versus either placebo or any other medication for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD002126. https://doi.org/10.1002/14651858.CD002126.
35. Stewart A., Cummins C., Gold L. et al. The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review. *BJOG*. 2001;108(1):74–86. https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2001.00020.x.
36. Fedele L., Bianchi S., Zanconato G. et al. Use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of recto-vaginal endometriosis. *Fertil Steril*. 2001;75(3):485–8. https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)01759-3.
37. Vercellini P., Aimi G., Panazza S. et al. A levonorgestrel releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril*. 1999;72(3):505–8. https://doi.org/10.1016/s0015-0282(99)00291-5.
38. Lockhat F.B., Emembolu J.O., Konje J.C. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up. *Hum Reprod*. 2005;20(3):789–93. https://doi.org/10.1093/humrep/deh650.
39. Du M., Shao O., Zhou X. Serum levels of levonorgestrel during longterm use of Norplant. *J Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 1999;34(6):363–5.
40. Fraser I.S. Added health benefits of the levonorgestrel contraceptive intrauterine system and other hormonal contraceptive delivery systems. *Contraception*. 2013;87(3):273–9. https://doi.org/10.1016/j.contraception.2012.08.039.
41. Lockhat F.B., Emembolu J.O., Konje J.C. Serum and peritoneal fluid levels of levonorgestrel in women with endometriosis treated with an intrauterine contraceptive device containing levonorgestrel (Mirena). *Fertil Steril*. 2005;83(2):398–404. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.07.961.
42. Kaya A., Cayir A., Turan M.I., Ozkan B. An examination of the effects of leuprolide acetate used in the treatment of central precocious puberty on bone mineral density and 25-hydroxy vitamin D. *West Indian Med J*. 2015;64(2):104–7. https://doi.org/10.7727/wimj.2014.346.
43. Molotkov A.S. The effectiveness of aromatase inhibitor use in the combined therapy of external genital endometriosis. [Effektivnost' primeneniya ingibitora aromatazy v kombinirovannom lechenii naruzhnogo genital'nogo endometrioza]. Avtoref. dis. kand. med. nauk. *SPb.,* 2013. 25 s. (In Russ.).
44. Balan V.E., Orlova S.A., Kuznetsov S.Yu. et al. Effects of dienogest on bone mineral density during the year of endometriosis treatment. [Vliyanie lecheniya endometrioza dienogestom v techenie goda na mineral'nuyu plotnost' kostnoj tkani]. *Problemy reprodukcii*. 2017;23(6):66–70. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/repro201723666-70.
45. Clinical guidelines. Osteoporosis. [Klinicheskie rekomendacii. Osteoporoz]. *Moskva,* 2016. 104 s. Available at: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/rec_osteopor_12.12.16.pdf. [Accessed: 01.07.2020]. (In Russ.).
46. Tarasova M.A., Yarmolinskaya M.I. Principles of individual choice of hormone replacement therapy in peri- and postmenopausal women: a practical guide for doctors. [Principy individual'nogo vybora gormonal'noj zamestitel'noj terapii v peri- i postmenopauze: prakticheskoe posobie dlya vrachej]. 2-izd, pererab. i dop. *SPb.: N-L,* 2011. 61 s. (In Russ.).
47. Daly R.M, Dalla Via J., Duckham R.L. et al. Exercise for the prevention of osteoporosis in postmenopausal women: an evidence-based guide to the optimal prescription. *Braz J Phys Ther*. 2019;23(2):170–80. https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2018.11.011.

Сведения об авторах:
Ярмолинская Мария Игоревна – д.м.н., профессор РАН, профессор, руководитель отдела гинекологии и эндокринологии, руководитель центра «Диагностики и лечения эндометриоза» ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6551-4147. Scopus Author ID: 7801562649. Researcher ID: P-2183-2014. SPIN-код: 3686-3605.
Шалина Мария Александровна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: amarus@inbox.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5921-3217.
Сейидова Чимназ Идаят Кызы – клинический ординатор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6800-8661.

About the authors:
Maria I. Yarmolinskaya – MD, Dr Sci Med, Professor of RAS, Head of the Department of Gynecology and Endocrinology, Head of the Center «Diagnostics and Treatment of Endometriosis», Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia; Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6551-4147. Scopus Author ID: 7801562649. Researcher ID: P-2183-2014. SPIN-код: 3686-3605.
Maria A. Shalina – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Gynecology and Endocrinology, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia. E-mail: amarus@inbox.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5921-3217.
Chimnaz I. Seyidova – MD, Clinical Intern, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6800-8661.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.