

© Коллектив авторов, 2021

О.В. ШАБАЛОВА¹, С.В. ЮРЕНЕВА¹, Е.И. ЕРМАКОВА¹, С.В. ХОХЛОВА¹,
Ж.Р. ГАРДАНОВА^{1,2}, О.В. ЯКУШЕВСКАЯ¹

ХИРУРГИЧЕСКАЯ МЕНОПАУЗА КАК ФАКТОР РИСКА РАННЕГО РАЗВИТИЯ КОМОРИДНЫХ СОСТОЯНИЙ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Злокачественные новообразования (ЗНО) органов репродуктивной системы являются наиболее распространенными локализациями онкологических заболеваний у женского населения Российской Федерации. Одним из основных методов лечения ЗНО женских половых органов являются хирургические вмешательства. Проведение двусторонней овариэктомии приводит к хирургической менопаузе (ХМ) и, как следствие, способствует ухудшению микроклимата в семье, ограничению профессиональной деятельности и крайне негативно сказывается на качестве жизни женщин репродуктивного возраста. ХМ ассоциирована с изменением композиционного состава тела, характеризующимся перераспределением жировой ткани, увеличением висцерального жира и снижением мышечной массы. Установлено, что проведение двусторонней овариэктомии способствует нарушению липидного профиля, развитию инсулинорезистентности и, как следствие, увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета (СД). Клинические проявления ХМ крайне разнообразны, и одним из самых мучительных являются вазомоторные симптомы (ВС), затрагивающие до 85% женщин. ВС не только снижают качество жизни пациенток, но и влияют на их здоровье. Было установлено, что у пациенток, страдающих от ВС тяжелой степени, риск ССЗ возрастает на 50–77%, а СД – на 20%, что коррелирует с тяжестью ВС. Наиболее тяжелые и интенсивные проявления ВС характерны для пациенток с ХМ, особенно пациенток с онкологическими заболеваниями, что крайне негативно сказывается на качестве их жизни, способствуя нарушению сна и развитию тревожно-депрессивных расстройств. Еще одним клиническим проявлением ХМ является нарушение концентрации внимания и памяти, крайне негативно сказывающееся на качестве жизни женщин и способствующее ограничению их профессиональной деятельности. До 75% пациенток с онкологическими заболеваниями, получающих химиотерапию или гормональную терапию, страдают от когнитивных нарушений.

Заключение. У пациенток с хирургической менопаузой, имеющих в анамнезе онкологические заболевания органов репродуктивной системы, крайне важным является своевременный и адекватный подбор комплексного лечения, направленного на коррекцию ранних и отдаленных последствий дефицита половых гормонов.

Ключевые слова: хирургическая менопауза, химиотерапия, метаболические нарушения, сахарный диабет, вазомоторные симптомы, нарушения сна, депрессия, когнитивные нарушения.

Вклад авторов. Шабалова О.В., Юренева С.В., Ермакова Е.И., Хохлова С.В., Гарданова Ж.Р., Якушевская О.В.: концепция и дизайн исследования; Шабалова О.В.: написание текста; Юренева С.В., Ермакова Е.И.: редактирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Шабалова О.В., Юренева С.В., Ермакова Е.И., Хохлова С.В., Гарданова Ж.Р., Якушевская О.В. Хирургическая менопауза как фактор риска раннего развития коморбидных состояний у женщин репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. 2021; 6: 54–59
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.6.54-59>

©A group of authors, 2021

O.V. SHABALOVA¹, S.V. YURENEVA¹, E.I. ERMAKOVA¹, S.V. KHOKHLOVA¹,
ZH.R. GARDANOVA^{1,2}, O.V. YAKUSHEVSKAYA¹

SURGICAL MENOPAUSE AS A RISK FACTOR FOR THE EARLY DEVELOPMENT OF COMORBID CONDITIONS IN REPRODUCTIVE-AGED WOMEN

¹Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Malignant neoplasms (MNs) of the reproductive system are the most common cancer localizations in the female population of the Russian Federation. Surgery is the most common treatment for genital MNs. Bilateral

oophorectomy leads to surgical menopause (SM) and, as a result, contributes to family problems and limited professional activities, and has an extremely negative impact on quality of life in reproductive-aged women. SM is associated with body composition changes that are characterized by adipose tissue redistribution, increased visceral fat, and decreased muscle mass. Bilateral oophorectomy has been found to contribute to an impaired lipid profile, insulin resistance, and, as a result, a higher risk for cardiovascular disease (CVD) and diabetes mellitus (DM). The clinical manifestations of SM are highly diversified, and vasomotor symptoms (VMS) are some of the most painful ones, which affect up to 85% of women. VMSs reduce not only quality of life in patients, but also have an impact on their health. In patients with severe SM, the risk for CVD and DM has been established to increase by 50–77% and 20%, respectively; which correlates with the severity of SM. The most serious and intense manifestations of VMS are typical for patients with SM, especially for those with cancers, which extremely negatively affects their quality of life, by contributing to sleep problems, anxiety and depressive disorders. Another clinical manifestation of SM is an impaired attention and memory, which has a profoundly negative impact on quality of life in women and contributes to their limited professional activities. As many as 75% of cancer patients receiving chemotherapy or hormone therapy suffer from cognitive impairment.

Conclusion. *The timely and adequate comprehensive treatment aimed at correcting the early and long-term consequences of sex hormone deficiency is extremely important in patients with SM and a history of reproductive system cancers.*

Keywords: *surgical menopause, chemotherapy, metabolic disorders, diabetes mellitus, vasomotor symptoms, sleep problems, depression, cognitive impairment.*

Authors' contributions. Shabalova O.V., Yureneva S.V., Ermakova E.I., Khokhlova S.V., Gardanova Zh.R., Yakushevskaya O.V.: concept and design of the investigation; Shabalova O.V.: writing the text; Yureneva S.V., Ermakova E.I.: editing.

Conflicts of interest. The authors declare that there are no conflicts of interest.

Financing. The investigation has not been sponsored.

For citation: Shabalova O.V., Yureneva S.V., Ermakova E.I., Khokhlova S.V., Gardanova Zh.R., Yakushevskaya O.V. Surgical menopause as a risk factor for the early development of comorbid conditions in reproductive-aged women. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 6: 54-59 (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.6.54-59>

Увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества, снижение показателей смертности, в том числе от онкологических заболеваний, — приоритетные цели в сфере здравоохранения Российской Федерации [1].

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются острой социально-экономической проблемой в современном мире. По данным официальной статистики, к концу 2019 г. более 3,9 млн населения России имели ЗНО. Необходимо отметить, что заболеваемость ЗНО у женщин репродуктивного возраста неуклонно растет. Наиболее распространенными локализациями онкологических заболеваний у женского населения страны являются органы репродуктивной системы (38,8%). Из них на долю рака молочной железы приходится 21,1%, тела матки — 7,8%, шейки матки — 5,0%, яичника — 4,1% [2].

Одним из основных методов лечения ЗНО женских половых органов является проведение оперативных вмешательств, включающих двустороннюю овариэктомию, что приводит к хирургической менопаузе. Кроме того, больным раком молочной железы, имеющим мутации в генах *BRCA1/2*, проведение двусторонней овариэктомии может быть рекомендовано в качестве риск-редуцирующей операции [3]. Симптомы хирургической менопаузы крайне негативно сказываются на качестве жизни женщин репродуктивного возраста, а также имеют социальные последствия — способствуют ухудшению микроклимата в семье и приводят к ограничению трудоспособности и социальной активности [4].

В связи с вышеизложенным улучшение качества жизни данной категории пациенток является край-

не важной задачей работников здравоохранения, социальной сферы и института семьи не только в Российской Федерации, но и во всем мире.

Хирургическая менопауза и химиотерапия — взаимоотношающие ятрогенные факторы риска метаболических нарушений

Характерные для хирургической менопаузы остро возникающий дефицит эстрогенов, повышение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), относительная гиперандрогения ассоциированы с изменением композиционного состава тела и метаболических показателей [5, 6]. Андрогены, особенно свободный тестостерон, способствуют накоплению висцерального жира, что приводит к перераспределению жировой ткани. По данным исследований, проведенных с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, было подтверждено, что постменопауза связана с увеличением висцерального жира вне зависимости от индекса массы тела [6, 7]. Еще одним изменением в композиционном составе тела, характерным для постменопаузы, является потеря мышечной массы, ведущая к саркопении, что, в свою очередь, ассоциировано с риском переломов, увеличением инвалидности и общей смертности [8].

Увеличение висцерального жира и уменьшение мышечной массы способствуют снижению скорости метаболизма, т.е. количества энергии, необходимого для поддержания жизненно важных функ-

ций организма. Безусловно, скорость метаболизма у всех людей индивидуальна и в среднем составляет 60–75% суточного расхода калорий [9, 10].

Было установлено, что ранняя менопауза (в возрасте до 45 лет) ассоциирована с развитием инсулинорезистентности и увеличением риска сахарного диабета (СД) на 32% по сравнению с менопаузой, наступившей в возрасте 50–54 года [11]. У пациенток с двусторонней овариэктомией в анамнезе риск СД выше на 57% по сравнению с женщинами с естественной менопаузой [12, 13].

Кроме того, риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) ассоциирован с более ранним возрастом наступления менопаузы, как естественной, так и хирургической [14]. Дополнительный ежегодный риск ишемической болезни сердца составляет 2% на каждый год более раннего наступления менопаузы. Установлено, что хирургическая менопауза связана с увеличением риска ССЗ на 20% по сравнению с женщинами с естественной менопаузой в том же возрасте [15, 16].

Острое выключение функции яичников способствует нарушению липидного профиля, которое проявляется повышением уровней общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов на 10–15% и снижением липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [17]. Необходимо отметить, что наиболее показательным критерием повышенного риска ССЗ выступает отношение общего холестерина к ЛПВП по сравнению с изолированным измерением общего холестерина [18].

Адьювантная химиотерапия способствует увеличению риска метаболического синдрома у больных ЗНО органов репродуктивной системы, в большей степени у пациенток репродуктивного возраста [19]. По данным Vicakli et al., у больных раком молочной железы после проведения 6 курсов адьювантной химиотерапии наблюдались статистически значимое увеличение количества висцерального жира, дислипидемия, а также увеличение соотношения объемов талии к бедрам [20]. Пациенткам, получающим терапию тамоксифеном, в еще большей степени необходимо уделять пристальное внимание липидному спектру в связи с тем, что тамоксифен увеличивает риск гипертриглицеридемии [18].

Помимо вышеперечисленного, дефицит эстрогенов ведет к увеличению проницаемости сосудистых стенок и чувствительности тканей к натрию, что способствует задержке жидкости в организме, клинически проявляющейся отеками нижних и верхних конечностей и лица, а также является одной из причин повышения артериального давления. Необходимо отметить, что у трети женщин дебют артериальной гипертензии ассоциирован с возрастом наступления естественной менопаузы, и такие проявления артериальной гипертензии, как тахикардия, нарушение сна, головные боли и боль в грудной клетке, считают клиническими проявлениями менопаузальных расстройств.

Данный факт подтверждает необходимость уделять пристальное внимание менопаузальным симптомам врачам различных специальностей для корректной дифференциальной диагностики и подбора соответствующей терапии.

Вазомоторные симптомы

Вазомоторные симптомы (ВС) являются одними из самых мучительных клинических проявлений климактерических расстройств, встречаются у 56–85% женщин. Учитывая неуклонный рост продолжительности жизни, ожидается, что к 2025 г. будет зарегистрировано более 1 млрд женщин во всем мире, испытывающих ВС [21]. ВС характеризуются внезапно наступающими приступами жара, сопровождающимися потливостью, ознобом, а также покраснением кожных покровов, особенно в области головы, шеи и груди. Продолжительность ВС крайне вариабельна и, по данным многочисленных исследований, в среднем составляет 7–10 лет [22].

К факторам, влияющим на выраженность и длительность ВС, можно отнести следующие: расовая и этническая принадлежность, курение, избыточная масса тела и ожирение, наличие в анамнезе предменструального синдрома, послеродовой депрессии и тревожно-депрессивных расстройств, а также низкий социальный статус и уровень образования [23–25].

Данные метаанализов показывают, что ВС не только снижают качество жизни женщин, но и влияют на их здоровье. Было установлено, что у пациенток, страдающих от ВС тяжелой степени, риск ССЗ возрастает на 50–77%. Для них характерны более высокие значения артериального давления, нарушение толерантности к глюкозе и липидного профиля (повышение общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов) [23, 26]. Наличие ВС увеличивает риск развития СД на 20%, что коррелирует с тяжестью ВС. Необходимо отметить, что именно ночная потливость, а не приливы жара, является ключевым фактором, связанным с повышенным риском СД [27]. Пациентки с тяжелыми симптомами менопаузы имеют повышенную активность симпатической нервной системы по сравнению с женщинами, у которых они отсутствуют, что может сопровождаться увеличением вариабельности сердечного ритма и способствовать возникновению одышки [28].

Обращает на себя внимание, что, несмотря на столь большую распространенность ВС, только 25% женщин обращаются за медицинской помощью. Данный факт ассоциирован со степенью выраженности ВС [29, 30]. Наиболее тяжелые и интенсивные проявления ВС характерны для пациенток с хирургической менопаузой, особенно у пациенток с онкологическими заболеваниями. Было установлено, что до 80% пациенток, получающих эндокринную терапию тамоксифеном или ингибиторами ароматазы, страдают от ВС [31]; наиболее выражены проявления ВС у получающих терапию тамоксифеном [32], что крайне негативно сказывается на качестве их жизни, способствует нарушению сна, развитию тревожно-депрессивных расстройств и невозможности продолжения своей профессиональной деятельности.

Нарушения сна

Жалобы на нарушение сна являются одними из наиболее часто регистрируемых симптомов у мено-

паузальных женщин. По данным Kravitz et al., нарушение сна ассоциировано с ВС и депрессией [29]. Более того, было установлено, что тревога – это наиболее значимый фактор, приводящий к нарушению сна [33]. А нарушение сна, в свою очередь, способствует развитию хронического стресса и, как следствие, ведет к возникновению тревожно-депрессивных расстройств.

Нарушения сна у женщин среднего возраста не всегда ассоциированы с гормональными изменениями вследствие менопаузы, а могут быть обусловлены психическими и соматическими заболеваниями. В связи с чем специалистам здравоохранения в первую очередь необходимо исключить органическую патологию и оценить все иные причины, приводящие к бессоннице.

Депрессия

Менопауза связана с тревожно-депрессивными расстройствами различной степени тяжести. Распространенность симптомов тревоги и депрессии в период менопаузы составляет 46,9 и 56,3% соответственно [24]. Было установлено, что тяжесть депрессии зависит от стадии менопаузы, наличия в анамнезе предменструального синдрома, послеродовой депрессии, а также социально-демографических показателей, таких как финансовое состояние, уровень образования и семейное положение [30]. Интересным является тот факт, что женщины с высоким уровнем личностной тревожности сообщают о более высоком уровне тревоги, депрессии и ВС.

Кроме того, обнаружено, что гистерэктомия увеличивает риск депрессивных расстройств на 20%, а гистерэктомия с одномоментной двухсторонней овариэктомией – на 44%, причем данный риск сохраняется более 5 лет после проведения оперативного лечения [34].

Безусловно, у пациенток с хирургической менопаузой, имеющих в анамнезе онкологические заболевания органов репродуктивной системы, показатели тревожности и депрессии будут выше [35]. Это обусловлено боязнью интимной близости, невозможностью реализации репродуктивной функции и утратой женственности, что является настоящей трагедией как для самой женщины, так и для членов ее семьи. Из-за чувства вины и невозможности помочь близкому человеку мужья пациенток с онкологическими заболеваниями начинают проявлять повышенную агрессию и жестокость, что еще больше способствует ухудшению межличностных отношений в семье. Все вышперечисленное приводит к кризису в отношениях и росту количества разводов [36].

Когнитивные нарушения

Нарушение концентрации внимания и памяти оказывает крайне негативное влияние на качество жизни женщин, а также на их профессиональную деятельность. Установлено, что память и когнитивные функции ухудшаются после менопаузы. Тревожно-депрессивные состояния и нарушение

сна связаны с более низкой скоростью обработки информации и нарушением памяти и внимания. Риск когнитивных нарушений и деменции выше у женщин, перенесших двустороннюю овариэктомию, и значимым предиктором выступает возраст на момент операции [37]. Проведение овариэктомии женщинам после естественной менопаузы не приводит к увеличению риска когнитивных нарушений. Напротив, овариэктомию у женщин моложе 46 лет увеличивает риск когнитивных нарушений и деменции в пожилом возрасте [38].

До 75% пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих химиотерапию или гормональную терапию, страдают от когнитивных нарушений. В связи с чем был предложен к использованию термин «chemobrain», что означает снижение когнитивной функции головного мозга вследствие химиотерапии [39]. Более того, было установлено, что у больных раком молочной железы, имеющих когнитивные нарушения, риск развития деменции в старческом возрасте увеличивается в 7–10 раз [40].

Наиболее частыми проявлениями когнитивной дисфункции являются нарушение памяти и концентрации внимания, а также замедление скорости мыслительных процессов, что в итоге приводит к трудностям при выполнении профессиональной деятельности, нарушению социального функционирования и резкому снижению качества жизни. Необходимо отметить, что нарушения когнитивных функций напрямую связаны с высоким уровнем депрессии, тревоги и астении.

Заключение

Проведенный анализ данных литературы позволяет заключить, что хирургическая менопауза и химиотерапия являются взаимоотягощающими ятрогенными факторами риска метаболических нарушений, приводящих к увеличению риска ССЗ и СД у пациенток с ЗНО органов репродуктивной системы.

Необходимо также подчеркнуть, что клинические проявления ВС и нарушения сна носят более тяжелый и интенсивный характер у пациенток, находящихся на терапии тамоксифеном. Тревожно-депрессивные расстройства у пациенток с хирургической менопаузой, имеющих в анамнезе онкологические заболевания органов репродуктивной системы, являются часто регистрируемыми симптомами, обусловленными невозможностью реализации репродуктивной функции, ухудшением межличностных отношений и физическими ограничениями в повседневной деятельности. Кроме того, хирургическая менопауза ассоциирована с когнитивными нарушениями и увеличенным риском деменции, особенно у пациенток, получающих химиотерапию или гормональную терапию, что крайне негативно сказывается на качестве их жизни.

Учитывая вышперечисленное, в данной группе пациенток крайне важными являются своевременная диагностика и адекватный подбор комплексного лечения, направленного на коррекцию ранних и отдаленных последствий дефицита половых гормонов.

Литература/References

1. Указ Президента Российской Федерации от 07.05. 2018 № 204 (ред. от 19.07.2018) «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года». Справочно-правовая система «Консультант Плюс». [Decree of the President of the Russian Federation of 07.05. 2018 No. 204 (ed. From 19.07.2018) "On national goals and strategic objectives of the development of the Russian Federation for the period until 2024." Legal reference system "Consultant Plus". (in Russian)].
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. 252с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shahzadova A.O., ed. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). M., 2020; 252 p. (in Russian)].
3. Vermeulen R.F.M., Korse C.M., Kenter G.G., Brood-van Zanten M.M.A., van Beurden M. Safety of hormone replacement therapy following risk-reducing salpingo-oophorectomy: systematic review of literature and guidelines. *Climacteric*. 2019; 22(4): 352-60. <https://dx.doi.org/10.1080/13697137.2019.1582622>.
4. Marchetti C., De Felice F., Voccia S., Sassu C., Di Donato V., Perniola G. et al. Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A meta-analysis. *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. 2018; 132: 111-5. <https://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.09.018>.
5. Delamater L., Santoro N. Management of the perimenopause. *Clin. Obstet. Gynecol*. 2018; 61(3): 419-32. <https://dx.doi.org/10.1097/GRF.0000000000000389>.
6. Dehghan A., Vasan S.K., Fielding B.A., Karpe F. A prospective study of the relationships between change in body composition and cardiovascular risk factors across the menopause. *Menopause*. 2021; 28(4): 400-6. <https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001721>.
7. Schorr M., Dichtel L.E., Gerweck A.V., Valera R.D., Torriani M., Miller K.K. et al. Sex differences in body composition and association with cardiometabolic risk. *Biol. Sex Differ*. 2018; 9(1): 28. <https://dx.doi.org/10.1186/s13293-018-0189-3>.
8. Sipilä S., Törmäkangas T., Sillanpää E., Aukee P., Kujala U.M., Kovanen V. et al. Muscle and bone mass in middle-aged women: role of menopausal status and physical activity. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020; 11(3): 698-709. <https://dx.doi.org/10.1002/jcsm.12547>.
9. Razmjou S., Abdulnour J., Bastard J.-P., Fellahi S., Doucet É., Brochu M. et al. Body composition, cardiometabolic risk factors, physical activity, and inflammatory markers in premenopausal women after a 10-year follow-up: a MONET study. *Menopause*. 2018; 25(1): 89-97. <https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000951>.
10. Geisler C., Braun W., Pourhassan M., Schweitzer L., Glüer C.-C., Bosp-Westphal A. et al. Gender-Specific Associations in age-related changes in resting energy Expenditure (REE) and MRI Measured Body Composition in Healthy caucasians. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci*. 2016; 71(7): 941-6. <https://dx.doi.org/10.1093/gerona/glv211>.
11. Yazdkhasti M., Tourzani Z.M., Roozbeh N., Hasanpour V., Saeieh S.E., Abdi F. The association between diabetes and age at the onset of menopause: a systematic review protocol. *Syst. Rev*. 2019; 8(1): 80. <https://dx.doi.org/10.1186/s13643-019-0989-5>.
12. Chiang C.H., Chen W., Tsai I.J., Hsu C.Y., Wang J.H., Lin S.Z. et al. Diabetes mellitus risk after hysterectomy. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(4): e24468. <https://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000024468>.
13. Pandeya N., Huxley R.R., Chung H.-F., Dobson A.J., Kuh D., Hardy R. et al. Female reproductive history and risk of type 2 diabetes: A prospective analysis of 126 721 women. *Diabetes Obes. Metab*. 2018; 20(9): 2103-12. <https://dx.doi.org/10.1111/dom.13336>.
14. Юренева С.В., Ермакова Е.И. Оценка эффективности альтернативных методов лечения менопаузальных симптомов у женщин в постменопаузе. *Медицинский совет*. 2017; 19(1): 76-80. [Yureneva S.V., Ermakova E.I. Evaluating the effectiveness of alternative treatments for menopausal symptoms in postmenopausal women. *Medical Council*. 2017; 19(1): 76-80. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2017-2-76-80>.
15. Zhu D., Chung H.-F., Dobson A.J., Pandeya N., Brunner E.J., Kuh D. et al. Type of menopause, age of menopause and variations in the risk of incident cardiovascular disease: pooled analysis of individual data from 10 international studies. *Hum. Reprod*. 2020; 35(8): 1933-43. <https://dx.doi.org/10.1093/humrep/deaa124>.
16. Dam V., van der Schouw Y.T., Onland-Moret N.C., Groenwold R.H.H., Peters S.A.E., Burgess S. et al. Association of menopausal characteristics and risk of coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis. *Int. J. Epidemiol*. 2019; 48(4): 1275-85. <https://dx.doi.org/10.1093/ije/dyz016>.
17. Anagnostis P., Bützer J., Cano A., Ceausu I., Chedraui P., Durmusoglu F. et al. Menopause symptom management in women with dyslipidemias: An EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2020; 135: 82-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.03.007>.
18. Fredslund S.O., Gravholt C.H., Laursen B.E., Jensen A.B. Key metabolic parameters change significantly in early breast cancer survivors: an explorative PILOT study. *J. Transl. Med*. 2019; 17(1): 105. <https://dx.doi.org/10.1186/s12967-019-1850-2>.
19. Якушевская О.В., Юренева С.В., Протасова А.Е., Шабалова О.В. Альтернативная и комбинированная терапия менопаузальных расстройств после радикального лечения рака молочной железы. *Акушерство и гинекология*. 2021; 5: 72-8. [Yakushevskaya O.V., Yureneva S.V., Protasova A.E., Shabalova O.V. Alternative and complementary therapy for menopausal disorders after radical treatment for breast cancer. *Obstetrics and Gynecology*. 2021; 5: 72-8. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.5.72-78>.
20. Bicakli D.H., Varol U., Degirmenci M., Tunali D., Cakar B., Durusoy R. et al. Adjuvant chemotherapy may contribute to an increased risk for metabolic syndrome in patients with breast cancer. *J. Oncol. Pharm. Pract*. 2016; 22(1): 46-53. <https://dx.doi.org/10.1177/1078155214551315>.
21. Zhang L., Ruan X., Cui Y., Gu M., Mueck A.O. Menopausal symptoms and associated social and environmental factors in midlife chinese women. *Clin. Interv. Aging*. 2020; 15: 2195-208. <https://dx.doi.org/10.2147/CIA.S278976>.
22. Bansal R., Aggarwal N. Menopausal hot flashes: A concise review. *J. Midlife Health*. 2019; 10(1): 6-13. https://dx.doi.org/10.4103/jmh.JMH_7_19.
23. Thurston R.C., Aslanidou Vlachos H.E., Derby C.A., Jackson E.A., Brooks M.M., Matthews K.A. et al. Menopausal vasomotor symptoms and risk of incident cardiovascular disease events in SWAN. *J. Am. Heart Assoc*. 2021; 10(3): e017416. <https://dx.doi.org/10.1161/JAHA.120.017416>.
24. Jaeger M. de B., Miná C.S., Alves S., Schuh G.J., Wender M.C., Manfro G.G. Negative affect symptoms, anxiety sensitivity, and vasomotor symptoms during perimenopause. *Rev. Bras. Psiquiatr*. 2020; 43: 277-84. <https://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0871>.
25. Pinkerton J.V., Santen R.J. Managing vasomotor symptoms in women after cancer. *Climacteric*. 2019; 22(6): 544-52. <https://dx.doi.org/10.1080/13697137.2019.1600501>.
26. Choi Y., Chang Y., Kim B.K., Kang D., Kwon M.J., Kim C.W. et al. Menopausal stages and serum lipid and lipoprotein abnormalities in middle-aged women. *Maturitas*. 2015; 80(4): 399-405. <https://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.12.016>.
27. Gray K.E., Katon J.G., LeBlanc E.S., Woods N.F., Bastian L.A., Reiber G.E. et al. Vasomotor symptom characteristics: are they risk factors for incident diabetes? *Menopause*. 2018; 25(5): 520-30. <https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001033>.
28. Muka T., Oliver-Williams C., Colpani V., Kunutsor S., Chowdhury S., Chowdhury R. et al. Association of vasomotor and other menopausal symptoms with risk of cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11(6): e0157417. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0157417>.
29. Kravitz H.M., Janssen I., Bromberger J.T., Matthews K.A., Hall M.H., Ruppert K. et al. Sleep trajectories before and after the final menstrual period in the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Curr. Sleep Med. Reports*. 2017; 3(3): 235-50. <https://dx.doi.org/10.1007/s40675-017-0084-1>.

30. Maki P.M., Kornstein S.G., Joffe H., Bromberger J.T., Freeman E.W., Athappilly G. et al. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: summary and recommendations. *Menopause*. 2018; 25(10): 1069-85. <https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000001174>.
31. Marino J.L., Saunders C.M., Emery L.I., Green H., Doherty D.A., Hickey M. How does adjuvant chemotherapy affect menopausal symptoms, sexual function, and quality of life after breast cancer? *Menopause*. 2016; 23(9): 1000-8. <https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000664>.
32. Forbes J.F., Sestak I., Howell A., Bonanni B., Bundred N., Levy C. et al. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387(10021): 866-73. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01129-0](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01129-0).
33. Freeman E.W., Sammel M.D., Gross S.A., Pien G.W. Poor sleep in relation to natural menopause: a population-based 14-year follow-up of midlife women. *Menopause*. 2015; 22(7): 719-26. <https://dx.doi.org/10.1097/GME.0000000000000392>.
34. Wilson L., Pandeya N., Byles J., Mishra G. Hysterectomy and incidence of depressive symptoms in midlife women: the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* 2018; 27(4): 381-92. <https://dx.doi.org/10.1017/S2045796016001220>.
35. Jones J.M., Fitch M., Bongard J., Maganti M., Gupta A., D'Agostino N. et al. The needs and experiences of post-treatment adolescent and young adult cancer survivors. *J. Clin. Med.* 2020; 9(5): 1444. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm9051444>.
36. Беляев А.М., Чулкова В.А., Семизлазова Т.Ю., Рогачев М.В., ред. Онкопсихология для врачей-онкологов и медицинских психологов. Руководство. 2-е изд. Санкт-Петербург; 2018. [Belyaev A.M., Chulkova V.A., Semizlazova T.Yu., Rogachev M.V., ed. *Oncopsychology for oncologists and medical psychologists. Guide*. 2nd edition. St. Petersburg; 2018. (in Russian)].
37. Miller V.M., Jayachandran M., Barnes J.N., Mielke M.M., Kantarci K., Rocca W.A. Risk factors of neurovascular ageing in women. *J. Neuroendocr.* 2020; 32(1): e12777. <https://dx.doi.org/10.1111/jne.12777>.
38. Koebele S.V., Mennenga S.E., Hiroi R., Quhuis A.M., Hewitt L.T., Poisson M.L. et al. Cognitive changes across the menopause transition: A longitudinal evaluation of the impact of age and ovarian status on spatial memory. *Horm. Behav.* 2017; 87: 96-114. <https://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2016.10.010>.
39. Novick A.M., Scott A.T., Neill Epperson C., Schneck C.D. Neuropsychiatric effects of tamoxifen: Challenges and opportunities. *Front. Neuroendocrinol.* 2020; 59: 100869. <https://dx.doi.org/10.1016/j.yfrne.2020.100869>.
40. Yang Y., Hendrix C.C. Cancer-related cognitive impairment in breast cancer patients: influences of psychological variables. *Asia-Pac. J. Oncol. Nurs.* 2018; 5(3): 296-306. https://dx.doi.org/10.4103/apjon.apjon_16_18.

Поступила 02.06.2021
 Принята в печать 09.06.2021
 Received 02.06.2021
 Accepted 09.06.2021

Сведения об авторах:

Шабалова Ольга Валерьевна, аспирант отделения гинекологической эндокринологии, ФГБУ «НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(906)724-36-61. E-mail: olga.shabalova93@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5957-4584. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Юренева Светлана Владимировна, д.м.н., в.н.с. отделения гинекологической эндокринологии, ФГБУ «НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(916)179-74-00. E-mail: syureneva@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2864-066X. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Ермакова Елена Ивановна, к.м.н., с.н.с. отделения гинекологической эндокринологии, ФГБУ «НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(916)848-37-46. E-mail: ermakova.health@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6629-051X. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Хохлова Светлана Викторовна, д.м.н., заведующая онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии, ФГБУ «НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(903)170-98-02. E-mail: s_hohlova@oparina4.ru. ORCID: 0000-0002-4121-7228. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Гарданова Жанна Робертовна, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России; заведующая кафедрой психотерапии, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Тел.: +7(926)538-00-83. E-mail: zanna7777@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-9796-0846. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Якушевская Оксана Владимировна, к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, ФГБУ «НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(495)531-44-44. E-mail: aluckyone777@gmail.com. ORCID: 0002-7430-1207. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:

Olga V. Shabalova, graduate student, Department of Gynecological Endocrinology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(906)724-36-61. E-mail: olga.shabalova93@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5957-4584. 4 Oparina str., Moscow, 117997, Russia.

Svetlana V. Yureneva, Dr. Med. Sci., Leading Researcher, Department of Gynecological Endocrinology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(916)179-74-00. E-mail: syureneva@gmail.com. ORCID: 0000-0003-2864-066X. 4 Oparina str., Moscow, 117997, Russia.

Elena I. Ermakova, PhD, Senior Researcher, Department of Gynecological Endocrinology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(903)170-98-02. E-mail: s_hohlova@oparina4.ru. ORCID: 0000-0002-4121-7228. 4 Oparina str., Moscow, 117997, Russia.

Svetlana V. Khokhlova, Dr. Med. Sci., Head of Oncology Department of Antitumor Drug Therapy, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(903)170-98-02. E-mail: s_hohlova@oparina4.ru. ORCID: 0000-0002-4121-7228. 4 Oparina str., Moscow, 117997, Russia.

Zhanna R. Gardanova, Dr. Med. Sci., Professor, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Psychotherapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(926)538-00-83. E-mail: zanna7777@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-9796-0846. 4 Oparina str., Moscow, 117997, Russia.

Oksana V. Yakushevskaya, PhD, Researcher, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(495)531-44-44. E-mail: aluckyone777@gmail.com. ORCID: 0002-7430-1207. 4 Oparina str., Moscow, 117997, Russia.