

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАННОГО ТРАНСДЕРМАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЭСТРОГЕНОВ И ГОРМОНЫВЫДЕЛЯЮЩЕЙ ВНУТРИМАТОЧНОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МЕНОПАУЗАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

© И.Н. Медведева¹, К.С. Святченко^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курск;

² Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Курская городская поликлиника № 7» Комитета здравоохранения Курской области, Курск

Для цитирования: Медведева И.Н., Святченко К.С. Эффективность сочетанного трансдермального применения эстрогенов и гормонывыделяющей внутриматочной системы для коррекции менопаузальных расстройств // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69. – № 1. – С. 37–44. <https://doi.org/10.17816/JOWD69137-44>

Поступила: 26.12.2019

Одобрена: 17.01.2020

Принята: 10.02.2020

▪ **Цель** — определить эффективность комбинированного внутриматочного применения левоноргестрела (гормонывыделяющая внутриматочная система) и трансдермального введения эстрогенсодержащего препарата 17β-эстрадиола у женщин в пери- и постменопаузе в качестве менопаузальной гормональной терапии.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 62 пациентки в возрасте от 42 до 55 лет. В основную группу входили 33 женщины, которым в качестве менопаузальной гормональной терапии применяли гормонывыделяющую внутриматочную систему в сочетании с трансдермальным введением 17β-эстрадиола. Двадцати девяти женщинам контрольной группы был назначен таблетированный комбинированный двухфазный препарат, содержащий в качестве эстрогенного компонента микронизированный 17β-эстрадиол и в качестве гестагенной составляющей — дидрогестерон. Состояние пациенток оценивали в начале терапии, через 3, 6 и 12 мес.

Результаты исследования. На фоне терапии у пациенток основной группы уменьшились климактерические симптомы, улучшились липидограмма и биохимические показатели крови, характеризующие гепатобилиарную систему. У пациенток контрольной группы сопоставимо уменьшились климактерические симптомы, но отмечались изменения биохимических показателей, такие как гипертриглицеридемия, значимое повышение уровня билирубина и трансаминаз, в связи с чем терапия была отменена. Все пациентки, использующие левоноргестрел-рилизинг внутриматочную систему с трансдермальным 17β-эстрадиолом, хорошо переносили терапию, которая была эффективной, при этом отсутствовали значимые симптомы, в связи с которыми было бы необходимо отменить лечение. При применении этой менопаузальной гормональной терапии не было случаев рецидива гиперпластических процессов эндометрия, роста миоматозных узлов и увеличения распространенности эндометриоза. Пациентки контрольной группы в течение первых 3 мес. лечения отмечали «ациклические» кровянистые выделения, нагрубание и болезненность молочных желез, головные боли, обострение желчнокаменной болезни, что привело к снижению приверженности терапии.

Выводы. Применение эстрогенов трансдермально в сочетании с внутриматочным введением левоноргестрела — эффективный и безопасный метод, способствующий купированию климактерических симптомов, улучшению здоровья и качества жизни женщин в менопаузе.

▪ **Ключевые слова:** перименопауза; климактерический синдром; менопаузальная гормональная терапия.

EFFICIENCY OF THE COMBINATION OF TRANSDERMAL ESTROGENS AND A HORMONE-RELEASING INTRAUTERINE SYSTEM FOR THE CORRECTION OF MENOPAUSAL SYMPTOMS

© I.N. Medvedeva¹, K.S. Svyatchenko^{1, 2}

¹ Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russia;

² Kursk City Polyclinic No. 7, Kursk, Russia

For citation: Medvedeva IN, Svyatchenko KS. Efficiency of the combination of transdermal estrogens and a hormone-releasing intrauterine system for the correction of menopausal symptoms. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(1):37-44. <https://doi.org/10.17816/JOWD69137-44>

Received: December 26, 2019

Revised: January 17, 2020

Accepted: February 10, 2020

▪ **Hypothesis/aims of study.** The aim of this study was to assess the efficiency of Mirena (levonorgestrel-releasing intrauterine system) combined with EstroGel (17 β -estradiol transdermal gel) being applied in the test group of peri- and postmenopausal women as menopausal hormonal therapy.

Study design, materials and methods. The study involved 62 patients aged 42 to 55 years. The main group included 33 women who were prescribed Mirena in combination with EstroGel. The control group consisted of 29 women who were prescribed a combined two-phase tablet preparation containing micronized 17 β -estradiol as an estrogen component and dydrogesterone as a gestagen component. The condition of the patients was evaluated at the beginning of therapy and after 3, 6 and 12 months.

Results. During therapy, patients in the main group decreased climacteric symptoms and improved lipid profile and blood biochemical parameters characterizing the hepatobiliary system. Patients in the control group had a comparable decrease in menopausal symptoms; however, there were changes in biochemical parameters, such as hypertriglyceridemia and a significant increase in bilirubin and transaminases, which required discontinuation of therapy. All the patients using Mirena in combination with EstroGel demonstrated good tolerability, efficiency of the therapy and no significant symptoms requiring its withdrawal. During the menopausal hormonal therapy, there were no cases of relapse of endometrial hyperplasia, growth of myomatous nodes and an increase in endometriosis prevalence. Patients in the control group during the first three months of therapy noted acyclic spotting, breast engorgement and tenderness, headaches, and exacerbation of cholelithiasis, which resulted in decreased adherence to therapy.

Conclusion. The use of estrogen transdermally in combination with the intrauterine administration of levonorgestrel is an effective and safe method that helps to relieve menopausal symptoms and to improve the health and quality of life of women with extragenital pathology, endometrial and mammary gland hyperplastic processes, endometriosis, and menometrorrhagia.

▪ **Keywords:** perimenopause; climacteric syndrome; menopausal hormone therapy.

Введение

Менопауза — период, связанный с угасанием функции репродуктивной системы. Поскольку средняя продолжительность жизни в России, согласно предварительной оценке Росстата, по итогам первого полугодия 2017 г. превысила 72 года, а наступление менопаузы в среднем происходит после 45 лет, то, следовательно, около 25–30 лет жизни женщины проходит в постменопаузе [1]. Несмотря на то что менопауза — естественный биологический процесс, в этот период могут возникать негативные патологические симптомы, здоровье женщины может ухудшаться, развиваются экстрагенитальные патологии. В связи с этим для улучшения качества жизни необходимо проводить коррекцию дефицита половых гормонов [2, 3].

Впервые гормональные препараты для женщин в менопаузе начали применять в США в 40–50-е годы XX в., и сейчас менопаузальную гормональную терапию (МГТ) широко используют за рубежом. К сожалению, в нашей стране частота использования МГТ составляет всего около 1 %, что обусловлено неосведомленностью и страхом осложнений как со стороны пациенток, так и со стороны врачей. Именно поэтому вопросы эффективности и безопасности применения МГТ остаются актуальными [4–7]. Согласно ре-

комендациям IMS (2016), «МГТ — это нестандартный режим лечения, назначенный стандартной женщине» [8]. Следует индивидуально подбирать режим и пути введения препаратов МГТ с учетом экстрагенитальных заболеваний, данных анамнеза и клинико-лабораторных обследований, выраженности климактерического синдрома. Применение пероральных форм МГТ может быть ограничено из-за нарушения процессов всасывания, при болезнях печени, поджелудочной железы, также у женщин с высоким риском развития венозного тромбоза, мигренью, артериальной гипертензией (>170/100 мм рт. ст.). В таких клинических ситуациях рекомендовано использование парентерального режима. Левоноргестрел-выделяющая внутриматочная система (ЛНГ-ВМС) обладает терапевтическими преимуществами при применении в менопаузальном периоде за счет лечебного эффекта при аномальных маточных кровотечениях и профилактике гиперпластических процессов эндометрия, а также ввиду наличия у препарата гестагенного компонента. ЛНГ-ВМС с трансдермальными эстрогенами расширяет возможность индивидуализации МГТ.

Цель данного исследования заключалась в определении целесообразности и эффективности комбинированного внутриматочного применения левоноргестрела с трансдермальным

использованием эстрогенсодержащего препарата 17 β -эстрадиола у женщин в пери- и постменопаузе в качестве МГТ.

Материалы и методы

На базе медицинского центра «Живица», Курск, проведено проспективное контролируемое рандомизированное исследование с целью оценки эффективности комбинированного применения ЛНГ-ВМС и 17 β -эстрадиола в качестве МГТ. В группу наблюдения были включены 62 пациентки в возрасте от 42 до 55 лет, средний возраст составил $46,84 \pm 3,35$ года. Из них 20 (32,26 %) женщин находились в перименопаузальном периоде и 42 (67,74 %) в постменопаузе. Критерии включения: возраст старше 41 года и младше 60 лет, различная степень выраженности менопаузальных расстройств и отягощенный экстрагенитальный и гинекологический анамнез, приверженность МГТ. Все женщины после получения в доступной форме полной информации о научном исследовании подписали информированное добровольное согласие. До начала исследования пациентки были разделены на две группы случайным образом.

В первую группу было включено 33 (53,23 %) женщины — 12 женщин в перименопаузе и 21 пациентка в постменопаузе. В качестве МГТ было назначено трансдермальное введение 17 β -эстрадиола в минимальной дозировке 2,5 г геля в сочетании с ЛНГ-ВМС. Введение эстрогенов осуществляли в циклическом и непрерывном режимах. При циклическом режиме в перименопаузе эстрогены применяли в течение 21 дня с 7-дневным перерывом на фоне постоянного внутриматочного действия левоноргестрела.

Вторую группу составили 29 (46,77 %) женщин, из которых 8 женщин находились в перименопаузе и 21 пациентка была в постменопаузе. Пациентки получали пероральный комбинированный двухфазный препарат, содержащий в качестве эстрогенного компонента микронизированный 17 β -эстрадиол и в качестве гестагенной составляющей — дидрогестерон.

Перед назначением МГТ все пациентки проходили стандартное обследование: физикальный осмотр, измерение веса, роста, артериального давления, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза на аппарате Philips HD 11 XE (Голландия) с помощью трансвагинального датчика С8-4v (4–8 МГц), маммография на цифровом маммографе Planmed

(Финляндия), денситометрия с использованием денситометра ультразвукового костного SONOST-3000 (ООО «Медоника», Россия), мазки на онкоцитологию, биохимический анализ крови с определением содержания общего белка, триглицеридов, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, холестерина, билирубина, глюкозы крови натощак, коагулограмма с определением протромбинового индекса, содержания фибриногена, активированного частичного тромбопластинового времени. Абсолютных противопоказаний для применения трансдермальных эстрогенов и ЛНГ-ВМС не было ни у одной женщины. Состояние пациенток оценивали в начале терапии, через 3, 6 и 12 мес. вышеописанным образом. Всем женщинам перед началом МГТ проведено консультирование, что повысило их приверженность терапии.

Обработку информации и вычисления осуществляли с использованием IBM PC-совместимого компьютера путем составления таблиц и диаграмм, расчета относительных и средних величин.

Результаты и обсуждение

Соматическая патология

Различная соматическая патология была выявлена у 47 (75,81 %) женщин, причем в большинстве случаев сочетались несколько нозологий, и только 15 (24,19 %) пациенток не имели какого-либо экстрагенитального заболевания. Преобладали такие болезни, как ожирение (44 — 70,97 %, в том числе 6 (13,63 %) женщин с индексом массы тела более 40 кг/м²), артериальная гипертензия (49 — 79,03 %), сахарный диабет 2-го типа легкой степени (11 — 17,74 %), хронический гастродуоденит в анамнезе (32 — 51,61 %), желчнокаменная болезнь (7 — 11,3 %). У 13 (20,97 %) пациенток зарегистрирован отягощенный тромбофилический анамнез. У 2 (3,22 %) женщин при денситометрии диагностирован остеопороз, у 7 (11,30 %) — выявлено снижение минеральной плотности костной ткани. Значимых различий в группах сравнения не наблюдалось (табл. 1).

Гинекологическая патология

При анализе гинекологической патологии (табл. 2) мы получили следующие данные: у 31 (50 %) женщины диагностирован эндометриоз различной степени распространенности, у 52 (83,87 %) пациенток выявлена миома матки

Таблица 1 / Table 1

Экстрагенитальная патология перед началом терапии
Extragenital pathology before starting therapy

Соматическая патология	Первая группа		Вторая группа		Всего	
	перименопауза	постменопауза	перименопауза	постменопауза	абс.	%
Ожирение	6	19	3	16	44	70,97
Артериальная гипертензия	7	19	5	18	49	79,03
Сахарный диабет	2	4	2	3	11	11,74
Хронический гастродуоденит	6	12	3	11	32	51,61
Желчнокаменная болезнь	1	2	2	2	7	11,3
Тромбофилический анамнез	0	6	3	4	13	20,97
Остеопороз и остеопения	0	4	0	5	9	14,52
Соматически здоровы	5	3	4	3	15	24,19

Таблица 2 / Table 2

Гинекологическая патология, выявленная у женщин до начала терапии
Gynecological pathology before starting therapy

Гинекологическая патология	Первая группа		Вторая группа		Всего	
	перименопауза	постменопауза	перименопауза	постменопауза	абс.	%
Эндометриоз	12	7	6	6	31	50
Миома матки	10	17	7	18	52	83,87
Гиперплазия эндометрия	6	17	5	10	38	61,29
Фиброзно-кистозная мастопатия	11	20	8	19	58	93,55
Урогенитальные расстройства	0	8	2	9	19	30,65
Атрофические изменения слизистой влагалища	0	15	3	14	32	51,61

Таблица 3 / Table 3

Степень выраженности симптомов климактерия до начала терапии
Severity of menopausal symptoms before starting therapy

Климактерический синдром	Первая группа		Вторая группа		Всего	
	перименопауза	постменопауза	перименопауза	постменопауза	абс.	%
Легкой степени	1	12	1	9	23	57,5
Средней степени	0	3	0	7	10	25
Тяжелой степени	0	4	0	3	7	17,5

небольших размеров, у 38 (61,29 %) — в анамнезе зафиксированы гиперпластические процессы эндометрия, у 11 (17,74 %) из которых данная патология носила рецидивирующий характер; фиброзно-кистозная мастопатия встречалась у 58 (93,55 %), атрофические изменения эпителия по онкоцитологическим мазкам — у 32 (51,61 %) женщин, урогенитальные расстройства обнаружены у 19 (30,65 %) пациенток. Как видно из табл. 2, у пациенток основной и контрольной групп гинекологический анамнез был отягощен (без значимых различий в группах сравнения).

Климактерический синдром

Климактерический синдром (КС), неблагоприятно влияющий на качество жизни, присутствовал у 40 (64,52 %) женщин (табл. 3). Эти пациентки жаловались на «приливы» (35 — 87,5 %), повышенное потоотделение (33 — 82,5 %), нарушение сна (25 — 62,5 %), повышенную нервную возбудимость (29 — 72,5 %), головокружение (11 — 27,5 %), головную боль (8 — 20 %), сухость слизистой влагалища (30 — 75 %), учащенное сердцебиение (32 — 80 %), снижение либидо (38 — 95 %).

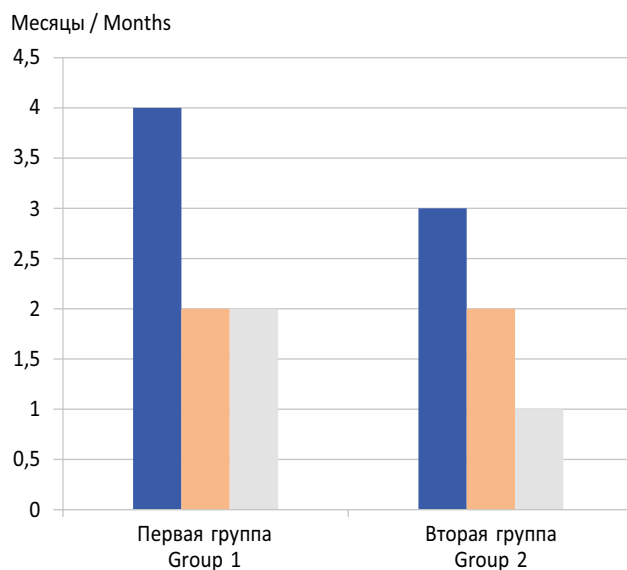
Динамика симптомов климактерического синдрома на фоне терапии

Через месяц терапии все пациентки с легкой и средней степенью тяжести КС отметили значительное уменьшение симптомов, а через 3 мес. их полное купирование. Из 7 (17,5 %) пациенток, которые обратились с КС тяжелой степени, на фоне терапии нейровегетативные проявления уменьшились до легкой степени у 2 женщин из первой группы и у 1 пациентки из второй группы, до средней степени тяжести — у остальных 4 женщин групп сравнения (рис. 1). Таким образом, полученные данные еще раз подтверждают высокую эффективность МГТ в лечении КС независимо от режима и пути введения гормональных препаратов.

Наличие кровянистых выделений

При анализе характеристики менструальной функции у женщин в перименопаузе и кровянистых выделений у женщин в постменопаузе были получены следующие данные.

В первой группе «ациклические» кровянистые выделения и обильные менструации отмечены у большинства пациенток — у 11 (91,67 %) из 12 обследованных в перименопаузе. В тече-



- До начала терапии (тяжелая степень климактерического синдрома)
Before therapy (severe climacteric syndrome)
- Через месяц после старта менопаузальной гормональной терапии (средняя степень климактерического синдрома)
One month after starting menopausal hormone therapy (moderate climacteric syndrome)
- Через месяц после старта менопаузальной гормональной терапии (легкая степень климактерического синдрома)
One month after starting menopausal hormone therapy (mild climacteric syndrome)

Рис. 1. Динамика климактерического синдрома тяжелой степени через месяц после начала менопаузальной гормональной терапии

Fig. 1. Dynamics of severe menopausal syndrome one month after the start of menopausal hormone therapy

ние первых 3 мес. терапии «ациклические» нерегулярные выделения наблюдали у 6 (50 %) женщин, через 6 мес. — у 2 (16,67 %), через год они сохранились у 1 (8,33 %) пациентки. Об уменьшении кровопотери во время менструации сообщили все пациентки уже при первом осмотре через 3 мес. Аменорея через год зарегистрирована у 5 (41,67 %) женщин. Все пациентки первой группы, которые находились в постменопаузе, с началом терапии не отмечали кровянистых выделений, более того, у женщин с гиперплазией эндометрия в анамнезе не выявлено ни одного случая рецидива с начала терапии.

Во второй группе из 8 женщин в перименопаузе у 5 (62,5 %) наблюдались обильные менструации. В течение первых 3 мес. у 3 (37,5 %) пациенток данные жалобы сохранились, через 6 мес. 2 (25 %) пациентки жаловались на «ациклические» мажущие кровянистые выделения. Две (9,52 %) пациентки из второй группы, находившиеся в постменопаузе, в первые месяцы приема отмечали скудные

кровянистые выделения, через 6 мес. симптомы исчезли.

Таким образом, применение трансдермального 17 β -эстрадиола в сочетании с ЛНГ-ВМС эффективно и целесообразно для женщин с менометроррагиями и метроррагиями с эндометриозом и гиперпластическими процессами эндометрия в анамнезе.

Влияние на минеральную плотность костной ткани

Известно, что первой линией терапии постменопаузального остеопороза является МГТ. Однако адекватно оценить это с помощью денситометрии можно только через 1,5–3 года терапии. У 9 женщин, у которых до начала МГТ зафиксировано снижение минеральной плотности костной ткани по данным ультразвуковой остеоденситометрии и биохимическим показателям крови (кальций общий и ионизированный, фосфор, щелочная фосфатаза), мы определяли содержание биохимического маркера формирования кости — остеокальцина, концентрация которого в крови отражает метаболическую активность остеобластов костной ткани. Результаты исследования показали высокую эффективность МГТ в профилактике и лечении остеопороза, при этом значимые различия в сравниваемых группах отсутствовали.

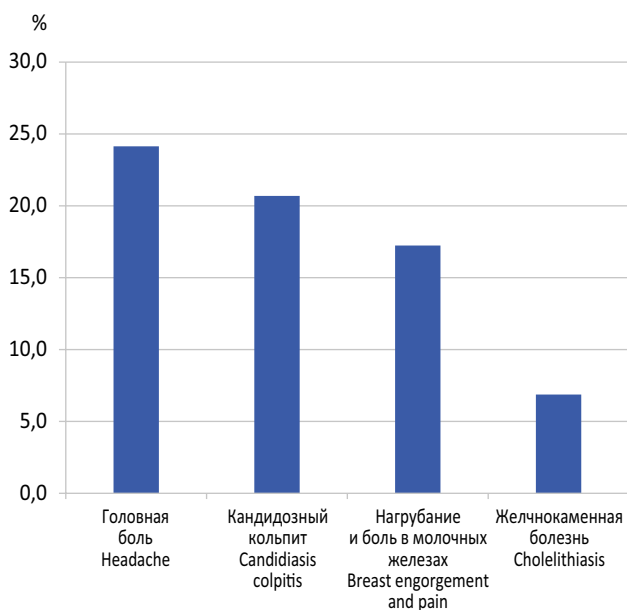


Рис. 2. Осложнения пероральной менопаузальной гормональной терапии в контрольной группе

Fig. 2. Complications of oral menopausal hormone therapy in the control group

Оценка безопасности

За период наблюдения все пациентки первой группы отмечали хорошую переносимость, эффективность терапии и отсутствие значимых симптомов, требующих отмены лечения. Не было ни одного случая рецидива гиперпластических процессов эндометрия, роста миоматозных узлов и увеличения распространенности эндометриоза.

У пациенток второй группы были выявлены некоторые побочные эффекты. У 5 (17,24 %) женщин наблюдались нагрубание и болезненность молочных желез, у 7 (24,14 %) пациенток — головные боли, у 2 (6,87 %) — обострилась желчнокаменная болезнь, в том числе у 1 женщины диагностирован билиарный сладж. При обследовании влагалищных мазков у 6 (20,69 %) женщин из второй группы обнаружен кандидозный кольпит (рис. 2).

По данным УЗИ органов малого таза и маммографии, которые были проведены через год от начала терапии, патологических изменений, связанных с приемом МГТ, в обеих группах выявлено не было.

При исследовании онкоцитологических мазков установлено отсутствие атрофических изменений слизистой у 30 (93,75 %) женщин из 32, имевших их до начала терапии.

Клинико-лабораторное обследование показало, что у пациенток первой группы через 6 мес. улучшились показатели липидограммы и биохимические показатели, характеризующие гепатобилиарную систему. Во второй группе у 2 (6,90 %) пациенток диагностирована гипертриглицеридемия, у 1 (3,45 %) — значимое повышение билирубина, в связи с чем терапия была отменена, у 4 (13,79 %) — повысился уровень трансаминаз.

При проведении МГТ у пациенток второй группы прогестагены поступали в системный кровоток. При системном использовании прогестагенов их доза должна быть достаточно высокой, чтобы обеспечить надежную защиту эндометрия, однако при этом могут возникнуть побочные эффекты. Таким образом, поскольку уровень прогестагена в крови при внутриматочном использовании ниже, чем при применении оральных прогестагенов, побочные эффекты в этом случае менее выражены, что является дополнительным преимуществом использования данного метода у женщин с патологией гепатобилиарной системы.

Кроме того, при применении ЛНГ-ВМС в качестве гестагенного компонента гормо-

нальной заместительной терапии нет необходимости в ежедневном приеме таблетированных средств, что существенно повышает комплаентность.

Заключение

Исследование показало, что независимо от пути введения МГТ одинаково эффективна для купирования климактерического синдрома и профилактики остеопороза. Однако существует ряд преимуществ использования трансдермального 17 β -эстрадиола в сочетании с ЛНГ-ВМС, что позволяет расширить возможности для индивидуализации и безопасности МГТ. Данная схема МГТ высокоэффективна у женщин с метроррагиями и гиперпластическими процессами эндометрия в анамнезе, что согласуется с данными Кокрейновского систематического обзора (2015), в котором при применении ЛНГ-ВМС зафиксированы более высокие показатели по сравнению с терапией пероральными прогестагенами для лечения аномальных маточных кровотечений [9]. Эксперты Эндокринологического общества по менопаузальным расстройствам считают, что ЛНГ-ВМС является эффективным средством для профилактики гиперплазии и рака эндометрия, особенно у женщин с ожирением [10].

Таким образом, МГТ способна повысить качество жизни, улучшить состояние у женщин с КС даже тяжелой степени и сопутствующими изменениями в организме, вызванными дефицитом половых гормонов. Эстрогены трансдермально в сочетании с внутриматочным введением левоноргестрела представляют собой эффективное и безопасное средство, способствующее не только исчезновению климактерических симптомов, но и улучшению здоровья и соответственно качества жизни женщин, имеющих в анамнезе экстрагенитальную патологию, гиперпластические процессы эндометрия и молочной железы, эндометриоз, менометроррагии.

Литература

1. Российский статистический ежегодник: статистический сборник. – М.: Госкомстат России, 2018. – 694 с. [Rossiyskiy statisticheskiy ezhegodnik: statisticheskiy sbornik. Moscow: Goskomstat Rossii; 2018. 694 p. (In Russ.)]
2. Пестрикова Т.Ю., Даниленко И.А., Ковалева Т.Д., Волошенко В.Х. Применение левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы «Мирена» в лечении гиперпластических процессов эндометрия у женщин

в перименопаузальном периоде // *Consilium Medicum*. – 2007. – Т. 9. – № 6. – С. 32–35. [Pestrikova TYu, Danilenko IA, Kovaleva TD, VoloshenkoVKh. Primeneniye levonorgestrelsoderzhashchey vnutrimatochnoy sistemy "Mirena" v lechenii giperplasticheskikh protsessov endometriya u zhenshchin v perimenopauzal'nom periode. *Consilium Medicum*. 2007;9(6):32-35. (In Russ.)]

3. Шестакова И.Г., Хамошина М.Б., Кайгородова Л.А. Дифференцированный подход к назначению левоноргестрелвыделяющей внутриматочной системы // *Доктор.Ру*. – 2014. – № 8-2. – С. 5–11. [Shestakova IG, Khamoshina MB, Kaygorodova LA. Varying approach to using levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Doktor.ru*. 2014;(8-2):5-11. (In Russ.)]
4. Иловайская И.А., Войташевский К.В. Молодильные яблоки XXI столетия // *StatusPraesens*. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак. – 2015. – № 5. – С. 80–86. [Ilovayskaya IA, Voytashevskiy KV. Molodil'nyye yabloki XXI stoletiya. *StatusPraesens*. *Ginekologiya. Akusherstvo. Besplodnyi brak*. 2015;(5):80-86. (In Russ.)]
5. Сметник В.П. Заместительная гормонотерапия в климактерии // *StatusPraesens*. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак. – 2011. – № 2. – С. 50–54. [Smetnik VP. Zamestitel'naya gormonoterapiya v klimakterii. *StatusPraesens*. *Ginekologiya. Akusherstvo. Besplodnyi brak*. 2011;(2):50-54. (In Russ.)]
6. Ярмолинская М.И., Тарасова М.А., Высочина Д.А. Гормональная заместительная терапия с внутриматочным применением левоноргестрела у женщин с генитальным эндометриозом // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2008. – Т. 57. – № 2. – С. 17–23. [Yarmolinskaya MI, Tarasova MA, Vysochina DA. Gormonal'naya zamestitel'naya terapiya s vnutrimatochnym primeneniym levonorgestrela u zhenshchin s genital'nyim endometriozom. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2008;57(2):17-23. (In Russ.)]
7. Wildemeersch D. Why perimenopausal women should consider to use a levonorgestrel intrauterine system. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(8):659-661. <https://doi.org/10.3109/09513590.2016.1153056>.
8. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2015;19(2):109-150. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>.
9. Lethaby A, Hussain M, Rishworth JR, Rees MC. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(4):CD002126. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002126.pub3>.
10. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of symptoms of the menopause: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):3975-4011. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2236>.

■ Информация об авторах (*Information about the authors*)

Ирина Николаевна Медведева — канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии. Факультет последипломного образования, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск. <https://orcid.org/0000-0002-4763-5375>. **E-mail:** medirina2011@mail.ru.

Ксения Сергеевна Святченко — аспирант кафедры акушерства и гинекологии. Факультет последипломного образования, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск; врач — акушер-гинеколог женской консультации. ОБУЗ «Курская городская поликлиника № 7», Курск. <https://orcid.org/0000-0003-1999-3519>. **E-mail:** ksenia.ksmu@gmail.com.

Irina N. Medvedeva — MD, PhD, Associate Professor. The Department of Obstetrics and Gynecology, the Faculty of Postgraduate Education, Kursk State Medical University, Kursk, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-4763-5375>. **E-mail:** medirina2011@mail.ru.

Kseniya S. Svyatchenko — MD, Postgraduate Student. The Department of Obstetrics and Gynecology, the Faculty of Postgraduate Education, Kursk State Medical University, Kursk, Russia; Women's Consultation, Kursk City Polyclinic No. 7, Kursk, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-1999-3519>. **E-mail:** ksenia.ksmu@gmail.com.