

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени
академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра акушерства и гинекологии Института профессионального образования

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
Институт профессионального образования
Кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО

Учебное пособие

С.В. ЮРЕНЕВА, А.Г. СЫРКАШЕВА, С.Г. ПЕРМИНОВА,
В.Ю. СМОЛЬНИКОВА, Е.В. МИТЮРИНА, О.В. РОГАЧЕВСКИЙ,
Г.Р. БАЙРАМОВА, С.В. ПАВЛОВИЧ, Г.Т. СУХИХ

ВЕДЕНИЕ ЖЕНЩИН В ПЕРЕХОДНОМ ПЕРИОДЕ И РАННЕЙ ПОСТМЕНОПАУЗЕ

УДК
ББК

Ведение женщин в переходном периоде и в ранней постменопаузе. Учебное пособие / Юренева С.В., Д.м.н. заместитель Директора института онкогинекологии и маммологии, проф. кафедры акушерства и гинекологии Института профессионального образования ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава РФ, А.Г. Сыркашева, С.Г. Перминова, В.Ю. Смольникова, Е.В. Митюрин, О.В. Рогаческий, Г.Р. Байрамова, С.В. Павлович, Г.Т. Сухих – М.: ИЗДАТЕЛЬСТВО, 2022. – 88 с.: ил.

Учебное пособие «Ведение женщин в переходном периоде и в ранней постменопаузе» подготовлено сотрудниками ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России и кафедры акушерства и гинекологии Института профессионального образования, кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ИПО ФГАУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, содержит материалы, отражающие современные представления по ведению женщин в переходном периоде и в ранней постменопаузе, подготовлено на основе обновленных российских и международных рекомендаций и протоколов. Особое внимание уделено соблюдению баланса пользы и риска менопаузальной гормональной терапии, назначаемой для лечения менопаузальных симптомов и профилактики хронических заболеваний. В пособии приведены перечень вопросов для самоконтроля, тестовые задания и ситуационные задачи.

Учебное пособие рекомендовано Ученым Советом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России для использования в рамках учебного процесса по программам высшего образования (программа ординатуры и аспирантуры) по специальности «Акушерство и гинекология», и программам дополнительного профессионального образования акушеров-гинекологов и врачей смежных специальностей.

Рецензенты:

Е.Н. Андреева – д.м.н., профессор, директор Института репродуктивной медицины, заведующая отделением эндокринной гинекологии, профессор кафедры эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва

Ю.Э. Доброхотова – д.м.н., профессор. Зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

Регистрационный № рецензии 000 от 00.00.2020 г. ФГАУ ФИРО или УМО

© Оформление, оригинал-макет, иллюстрации. Издательство «», 2022

© ФИО первого автора и др., 2022

ISBN.....

ВЕДЕНИЕ ЖЕНЩИН В ПЕРЕХОДНОМ ПЕРИОДЕ И РАННЕЙ ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Учебное пособие

Редакционно-издательский отдел

000000, г. Москва, ул.

тел. 8(000) 000-00-00

факс. 8(000) 000-00-00

E-mail: ...

Подписано в печатьг.

Формат 60x84 . Бумага офсетная.

Печать ризограф. Гарнитура «Times». Печ. лист.....

Тираж 1000 экз. Заказ №

Отпечатано в....

000000, Москва, ул.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ПЕРЕХОДНЫЙ ПЕРИОД И РАННЯЯ ПОСТМЕНОПАУЗА	7
Дефиниции и терминология.....	7
Эпидемиология.....	9
Этиология и патогенез менопаузальных расстройств.....	10
Клиника и риски менопаузальных расстройств.....	11
Диагностика.....	18
ГЛАВА 2. ВЕДЕНИЕ ЖЕНЩИН В ПЕРЕХОДНОМ ПЕРИОДЕ И РАННЕЙ ПОСТМЕНОПАУЗЕ	25
Менопаузальная гормональная терапия.....	25
Специальные вопросы.....	40
Контрацепция в перименопаузе.....	40
Кровотечения в постменопаузе на фоне МГТ.....	41
Негормональные методы лечения.....	42
Поддержание здорового образа жизни.....	44
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	47
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ	49
СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ	52
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	55
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	57
ПРИЛОЖЕНИЯ	65

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение продолжительности жизни современных женщин все чаще ставит во главу угла вопросы сохранения их здоровья, качества жизни, социальной активности и работоспособности в среднем возрасте. В 2020 году во всем мире число женщин, достигших менопаузы, составляло примерно 1 млрд., предположительно к 2050 году популяция таких женщин превысит 1,6 млрд. [1]. Важно, что эти женщины представляют значительную часть глобальных трудовых ресурсов. Так в 2020 году 657 млн. женщин в мире находились в возрасте 45–59 лет и примерно половина из них продолжали работать после наступления менопаузы [2]. Поэтому сохранение здоровья и конкурентноспособности на рынке труда женщин среднего возраста приобретает все большее не только медицинское, но и социально-экономическое значение.

От 75 до 85% женщин в переходный период и в ранней постменопаузе предъявляют жалобы на различные менопаузальные проявления, включая вазомоторные симптомы, психоэмоциональные нарушения и урогенитальные расстройства. В этот период формируются факторы риска для серьезных долгосрочных проблем со здоровьем: сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), переломов шейки бедра вследствие остеопороза, сахарного диабета, деменции, повышающих риск преждевременной смертности. Показано, что тяжесть вазомоторных симптомов (приливов и ночной потливости) коррелирует с повышенным риском ССЗ [3].

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) общепризнана наиболее эффективным методом лечения менопаузальных расстройств, хотя польза и риски этой терапии продолжают обсуждаться. МГТ купирует вазомоторные симптомы у 75% женщин, снижает риски перелома шейки бедра на 30%, случаи развития сахарного диабета — на 30%; сердечно-сосудистую смертность — на 12–54%, а общую смертность — на 31% у женщин в возрасте 50–59 лет [4–6]. Тем не менее, в настоящее время доля женщин, применяющих МГТ в Российской Федерации (РФ) от общего числа женщин в возрасте от 45 до 69 лет составляет всего 1,3%, что в 2,5 раза ниже, чем в странах Европейского Союза, и примерно в 5 раз ниже реальной потребности в этом лечении в данной популяции [7].

В данном Учебном пособии представлены рекомендации по ведению женщин в переходном периоде и ранней постменопаузе с менопаузальными расстройствами с уровнем доказательности, разработанные ведущими отечественными и зарубежными экспертами таких авторитетных организаций как Международное общество по менопаузе (IMS), Европейское общество по менопаузе и андропаузе (EMAS), Североамериканское общество по менопаузе (NAMS), Эндокринологическое общество США и Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ) [7–11].

В настоящее время на первый план выходят вопросы персонализации МГТ с учетом индивидуальных предпочтений и потребностей конкретной пациентки. Клиницисты должны осуществлять выбор МГТ в зависимости от возраста женщины, периода климактерия, клинического ответа на терапию, сопутствующих заболеваний с учетом динамического баланса пользы/риска терапии, чтобы ее преимущества перевешивали возможные риски.

ГЛАВА 1. ПЕРЕХОДНЫЙ ПЕРИОД И РАННЯЯ ПОСТМЕНОПАУЗА

Дефиниции и терминология

Менопауза — последняя самостоятельная менструация, устанавливается ретроспективно, спустя 12 месяцев аменореи. Наступление естественной менопаузы отражает истощение фолликулярного аппарата яичников и снижение образования в них половых стероидных гормонов. Менопаузе предшествует переходное состояние — период менопаузального перехода, который характеризуется ускоренной потерей ооцитов, изменением механизмов обратной связи половых стероидов, значительными гормональными колебаниями и нерегулярным менструальным циклом [12].

Определения менопаузального статуса

Определения сроков и характера менопаузы:

- Своевременная менопауза (45–55 лет).
- Ранняя менопауза (40–45 лет).
- Преждевременная менопауза (< 40 лет), вне зависимости от того была ли она естественной или наступила после какого-либо вмешательства. Клинические последствия преждевременной менопаузы значительно отличаются от таковых менопаузы, наступившей в возрасте > 40 лет.
- Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) — транзиторная или окончательная потеря функции яичников у женщин в возрасте < 40 лет. ПНЯ не является преждевременной менопаузой, поскольку у некоторых из этих женщин могут возобновиться менструации, овуляции и даже наступить самопроизвольная беременность.
- Поздняя менопауза (> 55 лет).

Физиология менопаузального перехода

Для адекватного ведения пациенток в переходном периоде и в ранней постменопаузе необходимо придерживаться общепринятой терминологии и критериев стадий старения репродуктивной системы STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop), разработанных в 2001 г. и пересмотренных в 2011 г. с учетом результатов крупных когортных исследований, проведенных в течение последующих 10 лет (STRAW+10) [13]. Критерии разработаны на основе изучения взаимосвязи между изменениями гормональных показателей и характеристик менструального цикла, они крайне важны для клинической практики при выборе лечения.

Стадии менопаузального перехода

Переход от репродуктивного к пострепродуктивному периоду жизни, который называют менопаузальным переходом, является значительной вехой в жизненном цикле женщины. Хронологическое старение и «старение» яичников — два взаимосвязанных, параллельных процесса, которые влияют на его темпы и продолжительность. За последние десятилетия несколько международных исследований характеристик менопаузального перехода предоставили хронологию репродуктивных (снижение овариального резерва) и гормональных изменений, сопровождающих этот процесс.

Менопаузальный переход начинается после поздней репродуктивной стадии (-3) и охватывает следующие стадии старения репродуктивной системы: ранний менопаузальный переход (-2), поздний менопаузальный переход (-1), последнюю менструацию /менопаузу (стадия 0) и раннюю постменопаузу (+1), согласно критериям STRAW+10 (Рис. 1) [13].

Критерии стадий репродуктивного старения

			ПМ
СТАДИЯ: -3 <i>«Поздний репродуктивный период»</i> <i>МЦ регулярный /незначительные изменения</i> <i>Нормальный ФСГ</i> <i>Овариальный резерв снижен</i>	СТАДИЯ: -2 <i>«Ранний переход к менопаузе»</i> <i>Стабильные колебания МЦ ≥ 7 дней</i> <i>Вариабельный (чаще высокий) ФСГ</i> <i>Овариальный резерв низкий</i>	СТАДИЯ: -1 <i>«Поздний переход к менопаузе»</i> <i>Периоды аменореи ≥ 60 дней</i> <i>Высокий ФСГ (>25 МЕ/л)</i> <i>Вероятны ВМС</i> <i>Овариальный резерв низкий</i>	СТАДИЯ: +1 <i>«Ранняя постменопауза»</i> <i>Менструации отсутствуют</i> <i>Высокий ФСГ</i> <i>Весьма вероятны ВМС</i> <i>Овариальный резерв от крайне низкого до неопределяемого</i>

Рис. 1. Репродуктивные стадии, охватывающие переходный период. Изменения характеристик менструального цикла и уровней половых гормонов, связанные с переходом к менопаузе, основаны на критериях STRAW+10. Овариальный резерв определяется как комбинация уровней ингибина В, АМГ в крови и ЧАФ по данным УЗИ. ПМ, последняя менструация; ВМС, вазомоторные симптомы.

Переходный период (период менопаузального перехода) вне зависимости от возраста женщины определяется с момента изменения длительности менструальных циклов, когда самые длинные и самые короткие циклы отличаются по своей продолжительности примерно на 7 дней (Рис. 1). Ранняя стадия переходного периода (стадия -2) характеризуется колебанием уровня ФСГ с тенденцией к его повышению в фолликулиновой фазе. Хотя эта фаза характеризуется нарушением роста фолликулов, значительной изменчивостью характера менструальных циклов и образования гормонов, многие из этих циклов сохраняют признаки активности желтого тела (т.е. являются овуляторными). Появление периодов аменореи ≥ 60 дней свидетельствует о наступлении поздней стадии переходного периода (стадия -1), которая может продолжаться у отдельных женщин от 1 года до 3 лет и часто сопровождается появлением первых вазомоторных симптомов. В клинической практике продолжает широко использоваться термин «перименопауза», которая помимо переходного периода включает также первый год постменопаузы [13].

Постменопауза подразделяется на раннюю и позднюю стадии. Ранняя постменопауза длится в течение 5–8 лет и состоит из 3 стадий (+1a,+1b,+1c). Стадия +1a соответствует

завершению 12-месячного периода аменореи, необходимого для подтверждения наступления менопаузы, и означает также завершение перименопаузы. Стадия +1b длится 1 год и завершается в момент стабилизации уровней ФСГ и эстрадиола. В этот период вероятность появления вазомоторных симптомов резко возрастает или они усиливаются. Стадия +1c представляет собой период стабилизации высокого содержания ФСГ и низкого уровня эстрадиола и может продолжаться от 3 до 6 лет [13].

Эпидемиология

Средний возраст наступления менопаузы во всем мире составляет 48,8 лет (95% ДИ 48,3–49,2) со значительными колебаниями этого показателя в зависимости от региона проживания женщин [14], в РФ он колеблется от 49 до 51 года [7].

По разным данным от 75% до 85% женщин в возрасте от 45 до 55 лет предъявляют жалобы на вазомоторные симптомы, в 28,5% случаев — средней или тяжелой степени выраженности [15]. Распространенность нарушений сна у женщин в перименопаузе колеблется от 39% до 47%, в постменопаузе — от 35% до 60% [16]. В РФ среди лиц в возрасте ≥ 50 лет остеопороз выявляется у 34% женщин, а частота остеопении составляет 43% [17]. У 15% женщин в перименопаузе и у 80% женщин в постменопаузе отмечаются те или иные симптомы генитоуринарного менопаузального синдрома [18], которые без лечения обычно прогрессируют и со временем не разрешаются спонтанно, в отличие, например, от вазомоторных симптомов.

Прогнозирование возраста наступления естественной менопаузы представляет большой интерес для клинициста и органов здравоохранения, потому что он может служить маркером «старения» яичников и состояния здоровья женщины [19]. Поздняя менопауза связана с увеличением продолжительности жизни, со снижением общей смертности и риска остеопороза, но с увеличением риска рака молочной железы и рака эндометрия. Ранняя естественная менопауза (до возраста 45 лет) коррелирует с повышением риска ССЗ и смертности от них, а также с более высоким риском диабета 2 типа. Однако из-за значительной межличностной вариабельности возраста естественной менопаузы, индивидуальных особенностей и разной продолжительности сроков менопаузального перехода, вопросы прогнозирования наступления менопаузы у отдельных женщин остаются сложными.

Факторы, влияющие на возраст естественной менопаузы

Ожирение и индекс массы тела (ИМТ). Повышение ИМТ, как правило, связано с более поздним началом переходного периода, но не с его продолжительностью [12]. Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) коррелирует с более длинными менструальными циклами и более низкими уровнями экскреции с мочой ЛГ, ФСГ, эстрогена, эстрадиола и метаболита прогестерона прегнандиола, отражающими изменение секреции половых гормонов в разные фазы менструального цикла [12]. У женщин с ожирением часто наблюдается более пологая траектория изменений уровней эстрадиола и ФСГ во время менопаузального перехода. По-видимому, уровни эстрадиола могут оставаться относительно постоянными до фазы позднего перехода и даже немного увеличиваться, прежде чем они резко уменьшаются в постменопаузе.

Курение связано с более ранним вступлением женщины в период менопаузального перехода и более короткой его продолжительностью [20].

Потребление алкоголя. Высокое потребление алкоголя коррелирует с более ранним возрастом естественной менопаузы и эта связь может носить двусторонний характер. В целом ме-

нопаузальный переход является периодом нестабильности в потреблении алкоголя [21] и его увеличение потенциально может быть обусловлено отрицательным влиянием депрессивных и других симптомов, вызванных гормональными изменениями во время менопаузального перехода [22].

Использование гормонального лечения в переходный период, включая комбинированные оральные контрацептивы (КОК), выделяющую левоноргестрел внутриматочную систему (ЛНГ–ВМС) и комбинированные эстроген-прогестагенные препараты для МГТ часто маскирует время естественного прекращения менструаций и может затруднить определение фактических сроков менопаузы.

Этиология и патогенез менопаузальных расстройств

Переходный период характеризуется постепенным снижением, а затем и «выключением» функции яичников, в результате чего развивается состояние гипергонадотропного гипогонадизма, связанное с изменением функции лимбической системы, нарушением секреции нейрогомонов, развитием инволютивных и атрофических процессов в репродуктивных и нерепродуктивных органах-мишенях [12].

Эстрогеновые рецепторы (ЭР) широко представлены в большинстве органов и тканей (подтверждено около 3600 эстрогеновых сигнальных путей), поэтому поддержание соответствующих уровней эстрогенов необходимо для их оптимального функционирования. Результаты многочисленных исследований последних лет доказали корреляцию эстрогенного дефицита с изменениями вазомоторной регуляции, композиционного состава тела, возникновением и/или прогрессированием остеопороза и других метаболических нарушений, а также эндотелиальной дисфункции, лежащих в основе развития будущих болезней, связанных со старением. Генетические, эпигенетические механизмы, а также нейроэндокринные факторы, ассоциированные с репродуктивным старением, играют важную роль в возникновении вазомоторных симптомов, остающихся одной из ключевых «загадок» менопаузы. Обнаружено несколько генетических вариантов ферментов, регулирующих метаболизм эстрогенов и активность ЭР, коррелирующих с наличием и/или тяжестью вазомоторной нестабильности. Доказано, что появление вазомоторных симптомов связано с изменениями активности центральных терморегуляторных механизмов при участии гипоталамических KNDy-нейронов, продуцирующих нейропептиды кисспептин, нейрокинин и динорфин, норадренергической и серотонинергической систем и нарушениями периферической сосудистой реактивности [23].

Перименопауза означает начало репродуктивного старения, однако возраст женщины на этот момент только на 47% определяется наследственными причинами и множество дополнительных факторов регулируют «переход к эндокринному старению» («endocrine aging transition») [24]. В последнее время активно изучаются различные, связанные с менопаузой эпигенетические изменения в головном мозге, благодаря проведению полногеномного эпигенетического анализа. Специфические эпигенетические изменения в сигнальных путях половых гормонов, нейротрансмиттера глутамата и мелатонина помогают понять происхождение некоторых связанных с перименопаузой симптомов, например, бессонницы. По-видимому, процессы нейроэндокринного старения в головном мозге предшествуют угасанию функции яичников и регулируются метилированием ДНК, что может определять продолжительность периода менопаузального перехода [24] Полагают, что для женщин в постменопаузе с тяжелыми и/или поздними вазомоторными симптомами характерно ускорение эпигенетического старения по

данным индикаторов так называемых «эпигенетических часов», представляющих совокупность эпигенетических «меток» ДНК, определяющих биологический возраст клетки, ткани или органа [25]. В настоящее время вазомоторные симптомы следует рассматривать как часть единого патофизиологического процесса нейроэндокринной и сосудистой дисрегуляции [26]. Недостаток эстрогенов приводит к существенным изменениям костного метаболизма с преобладанием костной резорбции над процессами ее формирования. Уменьшение с возрастом абсорбции кальция в кишечнике, дефицит витамина D и нарушение образования в почках активного 1,25-дигидроксивитамина D3 способствует развитию вторичного гиперпаратиреоза, что также усиливает костную резорбцию. Все эти изменения приводят к снижению прочности костной ткани, повышению риска переломов при минимальной нагрузке на скелет (низкоэнергетические переломы) [27-29].

Все структуры мочеполового тракта являются эстроген-зависимыми, поэтому в ответ на снижение уровня половых стероидов в них развиваются ишемия и атрофические изменения [30]. С 2014 г. для характеристики этих расстройств используется термин «генитоуринарный менопаузальный синдром» (ГУМС), предложенный NAMS и Международным обществом по изучению сексуального здоровья женщин (International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH)) [31]. ГУМС — симптомокомплекс, ассоциированный со снижением эстрогенов и других половых стероидов, включающий в себя изменения, возникающие в наружных половых органах, промежности, влагалище, уретре и мочевом пузыре [32].

Эстрогены — ключевые регуляторы метаболических процессов в организме, играют важную роль в контроле гомеостаза, что легло в основу концепции пожизненной эуэстрогемии (life-long euestrogenemia) [33]. Важно, что ЭР хорошо отвечают на эстрогены, назначенные после краткого периода абстиненции, однако после продолжительного состояния гипоэстрогемии так называемая «ре-эстрогенизация» с помощью экзогенных эстрогенов может оказаться невозможной или даже нанести вред.

Клиника и риски менопаузальных расстройств

Ключевые менопаузальные симптомы, развивающиеся вследствие изменений гормонального статуса женщин во время переходного периода и в ранней постменопаузе, включают вазомоторные симптомы (приливы и ночную потливость), различные проявления ГУМС и нарушения сна, в дополнение ко множеству других физических и психологических симптомов и признаков [12]. Продолжительность вазомоторных симптомов у некоторых женщин может достигать 7–10 лет и фактически, до четверти женщин в возрасте > 60 лет сообщают о продолжающихся приливах [34–36].

Вазомоторные симптомы

Приливы жара представляют собой резкий приток тепла к лицу и к верхней половине туловища, который может сопровождаться кратковременным подъемом центральной температуры тела, испариной, потоотделением и заканчиваться ознобом. Приливы могут манифестировать еще в перименопаузе и в таком случае возникают ближе к менструации на фоне падения уровня половых гормонов, усиление этих симптомов, как правило, происходит в ранней постменопаузе. Приливы возникают внезапно без видимых причин или провоцируются психологическими факторами, внезапным изменением температуры окружающей среды, теплым питьем и др. Субъективное восприятие прилива длится от нескольких секунд до 60 минут, в среднем, от 3 до 4 минут.

В последние годы результаты многих проспективных исследований свидетельствуют о возможном длительном сохранении вазомоторных симптомов у женщин, не получающих МГТ [34–36], и эту информацию необходимо донести до пациенток, настроенных на скорое прекращение приливов без всякого вмешательства. С учетом времени появления (с началом переходного периода), тяжести и продолжительности вазомоторных симптомов в исследованиях, выполненных в трех различных географических регионах мира (Австралии, Великобритании и США) были определены четыре сходные траектории развития этих нарушений в отдельных группах женщин [34–36]:

- раннее начало со снижением симптомов после последней менструации;
- начало в близкие к менопаузе сроки с более поздним снижением симптомов;
- ранние и длительно персистирующие частые приливы;
- длительно персистирующие, но редкие приливы.

Такие особенности клинических проявлений могут отражать различия нейро-регуляторных процессов и/или степень вазомоторной нестабильности в отдельных группах женщин. По мнению ряда экспертов, эти характеристики вазомоторных симптомов могут коррелировать с распространенностью хронических заболеваний старения, таких как нарушения сна, снижение когнитивной функции, ССЗ и остеопороз в будущем. Например, в исследовании Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) неблагоприятный профиль сердечно-сосудистого здоровья чаще встречался у женщин с ранним началом и длительно персистирующими вазомоторными проявлениями [37].

Растет число доказательств, свидетельствующих о необходимости лечения умеренных/тяжелых вазомоторных симптомов, поскольку выявлена четкая корреляция между временем их появления, тяжестью/продолжительностью и состоянием ментального, сердечно-сосудистого и метаболического здоровья в будущем [38–40].

Выраженность вазомоторных проявлений должна оцениваться пациенткой, она решает сама, насколько приливы нарушают ее повседневную жизнь, снижают работоспособность и качество жизни.

Психоэмоциональные менопаузальные расстройства

Психоэмоциональные расстройства, возникающие у многих женщин в пери- и ранней постменопаузе, весьма разнообразны и могут включать:

- лабильность настроения;
- депрессивное состояние;
- тревожность;
- раздражительность;
- повышенную возбудимость;
- агрессию;
- панические атаки.

Риск развития депрессии у женщин в переходный период и в ранней постменопаузе в 3 раза выше, чем в другие периоды жизни. Умеренные проявления депрессии выявляются примерно у 50% пациенток, которые обращаются за медицинской помощью вследствие менопаузальных симптомов [41]. Этиология депрессивных симптомов во время менопаузального перехода остается до конца неясной, хотя изменения уровней гормонов, нейромедиаторов и нейростероидов, мозгового кровотока, как и генетическая предрасположенность упоминаются среди

главных патогенетических факторов. Эпизоды депрессии и тяжелый предменструальный синдром в анамнезе, а также нарушение сна, приливы, проблемы с мочеиспусканием и сексуальная дисфункция являются ключевыми прогнозирующими факторами развития депрессии в переходный период («домино-эффект»).

Нарушения сна

Почти половина женщин во время менопаузального перехода предъявляют жалобы на нарушение сна, включающие:

- удлинение латентного периода сна (фаза засыпания);
- прерывистый сон;
- пробуждение ранее назначенного срока.

Нарушения сна могут быть вызваны частыми пробуждениями из-за ночных приливов или с психологическими проблемами, характерными для этого периода жизни, с ухудшением здоровья в целом, с появлением мышечно-суставной боли, других нарушений сна, например, сонных апноэ или синдрома беспокойных ног [42].

Гормональные изменения могут быть ответственны за распространенность нарушений сна в переходный период и в ранней постменопаузе, но негативное влияние оказывают также изменения и/или нарушения в других регулирующих системах (например, модификация циркадных ритмов), связанных со старением.

Нарушение качества и снижение необходимой продолжительности сна в среднем возрасте связаны с повышением риска ожирения, гипертонии, диабета, ишемической болезни сердца (ИБС) и деменции [43, 44]. Неполноценный сон ведет ко многим проблемам со здоровьем и снижает работоспособность женщин среднего возраста [16]. Поскольку сон жизненно важен для обучения и консолидации памяти его нарушение, вероятно, способствует «провалам в памяти», на которые часто жалуются женщины в переходном периоде и в постменопаузе.

Генитоуринарный менопаузальный синдром

Анкетирование женщин в постменопаузе в возрасте > 40 лет для выявления симптомов ГУМС с гинекологическим осмотром для обнаружения объективных признаков или без него, показал широкий разброс частоты возникновения сухости влагалища, раздражения, зуда и диспареунии, которая колебалась от 13% до 87% [18].

ГУМС может включать один из следующих симптомов и признаков или любую их комбинацию [32, 45]:

Генитальные симптомы

- вульвовагинальная сухость;
- вульвовагинальный зуд/жжение/ раздражение;
- влагалищные выделения.

Мочевые симптомы

- дизурия, т.е. болезненное или сопровождающееся дискомфортом (резь или жжение) мочеиспускание;
- частое мочеиспускание / неотложные позывы к мочеиспусканию;
- ноктурия (необходимость просыпаться из-за позывов к мочеиспусканию ≥ 1 раза за ночь);
- рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей.

Сексуальные симптомы

- снижение смазки/сексуального возбуждения;
- боль при сексуальных контактах (диспареуния);
- сниженный или отложенный оргазм;
- посткоитальное кровотечение.

В ответ на снижение уровня половых стероидов происходит резкое защелачивание влагалищной среды, параллельно могут возникать дисбиотические процессы в мочеполовом тракте и различные нарушения мочеиспускания.

Недержание мочи — непроизвольное выделение мочи является крайне тяжелой социальной и гигиенической проблемой при наличии объективных проявлений неконтролируемого мочеиспускания. Оценка распространенности нарушений мочеиспускания, как и других проявлений ГУМС затруднена в связи с их многообразием, а также с необходимостью применения специальных методов обследования.

Сексуальные нарушения

Закономерно, что о проявлениях ГУМС, таких как вагинальная сухость и диспареуния, чаще сообщают сексуально активные женщины [18].

Снижение уровня половых гормонов оказывает негативное воздействие на сексуальную функцию женщин вследствие многих взаимосвязанных причин: вазомоторные симптомы, нарушение сна, изменение пропорций тела, депрессивные проявления, сухость влагалища и диспареуния. Проявления вульвовагинальной атрофии (ВВА) вызывают значительный дискомфорт в сексуальной сфере [46].

Женская сексуальная дисфункция до сих пор остается распространенным и недостаточно диагностируемым нарушением, в особенности в переходном периоде и в постменопаузе и может включать следующие симптомы и признаки [47–49]:

- снижение сексуального интереса и готовности к сексуальным отношениям;
- расстройство сексуального возбуждения: сексуальное желание сохранено, но имеются трудности с возбуждением и его поддержанием во время половой активности.
- нарушение оргазма: постоянные или повторяющиеся трудности с достижением оргазма после достаточного сексуального возбуждения и продолжающейся стимуляции;
- диспареуния: постоянная или периодически повторяющаяся боль, возникающая до, во время или после полового контакта.

Согласно всем руководящим документам, о сексуальных нарушениях можно говорить только в том случае, если женщину беспокоит эта проблема, она испытывает дистресс и нарушается качество партнерских отношений. В настоящее время понятия «гипоактивное расстройство сексуального желания» (hypoactive sexual desire disorder (HSDD)) и «нарушение сексуального возбуждения» объединены в одну группу и определяются как «расстройство сексуального желания/возбуждения» [50].

Многие врачи связывают появление сексуальных нарушений в переходном периоде со снижением уровня андрогенов, однако естественная менопауза не приводит к резкому снижению уровня общего тестостерона, более того, вследствие значительного уменьшения содержания эстрогенов может развиваться относительная гиперандрогения [51].

Изменение массы и пропорций тела

Стабильное увеличение массы тела, примерно на 0,5 кг в год, отмечаемое у женщин среднего возраста, в большей мере определяется возрастом и негативным влиянием внешних факторов (передание, гиподинамия, хронический стресс, депрессия и др.). Однако накопление абдоминального / висцерального жира, маркером которого является значимое увеличение окружности талии (ОТ) даже у худых женщин, может быть связано с относительной гиперандрогенией [52, 53]. В постменопаузе абдоминальное ожирение отмечается в 5 раз чаще по сравнению с женщинами репродуктивного возраста.

Снижение когнитивной функции

Появление признаков снижения когнитивных способностей, особенно проблем с памятью, является важной причиной для беспокойства среди женщин среднего возраста, особенно в случае неблагоприятной наследственности по деменции [54]. До 2/3 пациентов с болезнью Альцгеймера составляют женщины и возможными причинами этого являются:

- большая продолжительность жизни;
- различия исходного когнитивного резерва;
- влияние генетических факторов;
- быстрая динамика функциональных/структурных изменений головного мозга с переходом от умеренного когнитивного расстройства до болезни Альцгеймера.

Некоторое снижение памяти и скорости когнитивных процессов в переходном периоде может быть связано с негативным влиянием вазомоторных симптомов, депрессией, постоянным чувством тревоги и особенно нарушением сна [55]. Следует успокоить женщину, что эти изменения скорее всего носят временный характер и когнитивная функция улучшится после купирования менопаузальных проявлений и стабилизации низкого уровня гормонов в постменопаузе. Однако нельзя забывать, что первые нейрофизиологические нарушения, связанные с развитием деменции в будущем, начинаются за 15–20 лет до появления отчетливых клинических симптомов и этот период как раз приходится на пери- и раннюю постменопаузу [56]. Результаты проспективного исследования с применением методов нейровизуализации показали, что специфический для женщин гипометаболический фенотип болезни Альцгеймера начинает развиваться еще в перименопаузе [57].

По предварительным оценкам распространенность болезни Альцгеймера может утроиться к 2050 г. Учитывая отсутствие эффективных методов лечения, следует уделять особое внимание превентивным стратегиям. Поскольку женщины в переходном периоде и в ранней постменопаузе часто посещают гинеколога, в связи с различными менопаузальными расстройствами, его роль в выявлении и коррекции факторов риска неуклонно растет. Этот период времени является оптимальным «окном» для терапевтического вмешательства с целью профилактики или замедления прогрессирования когнитивных нарушений и развития болезни Альцгеймера в будущем [57].

Постменопаузальный остеопороз

По данным Международного фонда остеопороза (International Osteoporosis Foundation) в настоящее время остеопорозом страдают более 200 млн. лиц во всем мире. Женщины в постменопаузе наиболее подвержены потере костной массы из-за снижения образования эстрогенов по сравнению со сверстниками-мужчинами.

Постменопаузальный остеопороз — системное заболевание скелета, которое характеризует-

ся нарушением архитектоники костной ткани и прогрессивным уменьшением минеральной плотности костной ткани (МПК), что приводит к снижению прочности кости и повышению риска переломов [28, 29].

Остеопороз часто называют «молчаливым убийцей», поскольку низкая МПК может долгое время не приводить к появлению каких-либо жалоб и пациентки часто не обращаются за медицинской помощью пока не произойдет перелом.

Симптомы остеопороза могут включать:

- острые или хронические боли в спине, которые усиливаются при стоянии и уменьшаются при принятии горизонтального положения;
- уменьшение роста, наступающее вследствие переломов (снижение роста на ≥ 2 см в течение 1–3 лет);
- переломы шейки бедра, тел позвонков, лучевой кости;
- наличие грудного кифоза («вдовий горб») за счет искривления позвоночника, уменьшения расстояния между реберными дугами и гребнями подвздошных костей.

Остеопороз увеличивает риск переломов и падений. Примерно половина от числа всех женщин сталкивается с низкоэнергетическими переломами хотя бы один раз в своей жизни. До четверти лиц в возрасте ≥ 50 лет умирают в течение первого года после перелома шейки бедра. Таким образом, остеопороз является крайне серьезной проблемой со здоровьем у женщин в постменопаузе [28, 29].

Мышечно-суставные боли

Боли в мышцах и суставах являются одними из самых частых симптомов у женщин среднего возраста [58]. Сложные взаимодействия генетических изменений, дефицита половых гормонов и процессов старения, наряду с механическими факторами и системным воспалением, обусловленным метаболическими нарушениями, способствуют развитию остеоартрита различных суставов. Метаболические нарушения, характерные для переходного периода и ранней постменопаузы, могут оказывать прямое и опосредованное негативное воздействие на здоровье суставов и обменные процессы в хряще, влияя на прогрессирование заболевания [59].

Саркопения — это снижения массы мышц в сочетании хотя бы с одним из двух дополнительных критериев, а именно, с уменьшением силы или работоспособности мышц [60]. Распространенность саркопии увеличивается с 37% у женщин в возрасте > 40 лет до 57% в возрасте > 50 лет, что позволяет предположить возможную связь между менопаузой и патогенезом этого заболевания.

Эстрогены способствуют сохранению массы мышц, благодаря широкой представленности в ней ЭР, непосредственно вовлеченных в метаболические процессы и косвенно воздействующих на образование соматотропного гормона, инсулин-подобного фактора роста-1 и провоспалительных цитокинов, а также участвуют в механизмах нейромышечного контроля [61], что в условиях эстрогенного дефицита может приводить к изменениям мышечной массы и силы, наряду с процессами старения.

В последние годы широко используется термин «остеосаркопения», отражающий сочетание нарушений остеогенеза/остеопороза и саркопии, что подтверждает наличие перекрестной взаимосвязи между метаболическими процессами в мышечной и костной тканях [62, 63]. Распространенность остеосаркопии повышается с возрастом,

чаще встречается у женщин и связана с повышением риска падений и переломов в старшем возрасте.

Поскольку эстрогены оказывают положительный эффект на развитие и поддержание нормального метаболизма в костной и мышечной тканях, менопауза характеризуется не только снижением МПК, но и качества/ количества скелетной мышечной ткани (Рис. 2) [64].

Доказан профилактический эффект гормональной терапии в отношении остеопороза, в то время как результаты влияния на саркопению все еще спорны, чтобы рекомендовать назначение эстрогенов для предотвращения потери мышечной ткани в постменопаузе. Однако анаболический эффект терапии эстрогенами на кости позволяет предположить сходное благоприятное воздействие на мышцы, особенно в комбинации с упражнениями на сопротивление [64].

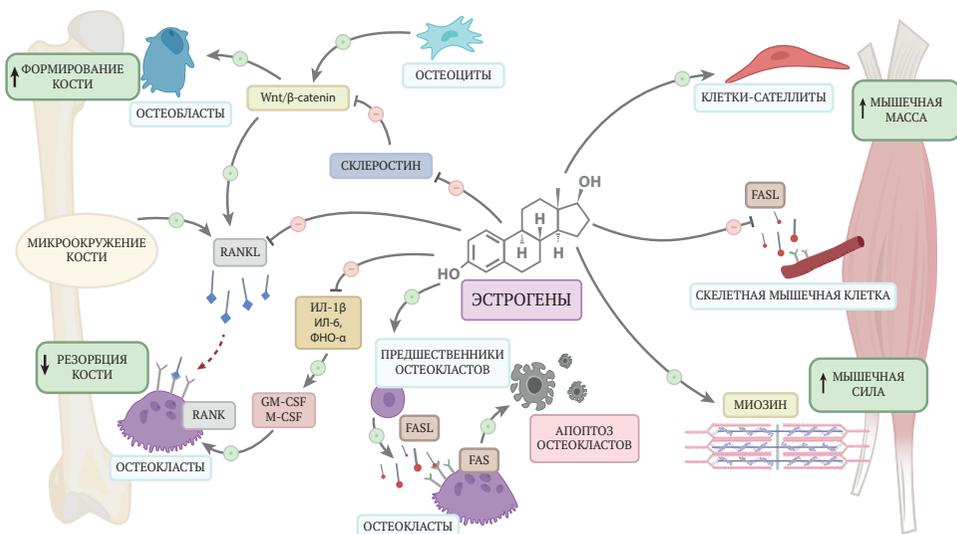


Рис. 2 Схематическое изображение эффектов эстрогенов на костную и мышечную ткань. GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор); FasL (Fas-лиганд); ИЛ, интерлейкин; M-CSF, macrophage colony-stimulating factor (макрофагальный колониестимулирующий фактор); RANK, receptor activator of nuclear factor- κ B; RANKL (RANK лиганд); TNF- α , tumor necrosis factor- α (фактор некроза опухоли- α (ФНО- α)) [64].

Диагностика

Диагностика менопаузальных расстройств включает опрос пациентки, направленный на выявление жалоб и сбор анамнеза, на получение информации о параметрах менструального цикла, особенностях и тяжести менопаузальных симптомов и признаков. Данные физикального осмотра, лабораторного и инструментального обследований помогают в установлении точного диагноза и связанных с менопаузой состояний.

Опрос пациентки

Результаты эпидемиологических и клинических исследований показывают, что большинство женщин испытывают более одного менопаузального симптома или признака, которые могут варьировать по времени появления, интенсивности и длительности.

- **Рекомендуется** при опросе пациентки обращать внимание на наличие следующих жалоб и признаков, характеризующих менопаузальные симптомы [7–11]:
 - вазомоторные (приливы, повышенная ночная потливость, ознобы);
 - психоэмоциональные (депрессия, раздражительность, повышенная возбудимость, нарушения сна, слабость, утомляемость, снижение памяти и концентрации внимания);
 - урогенитальные и сексуальные (зуд, жжение, сухость во влагалище, диспареуния, дизурия, снижение либидо);
 - скелетно-мышечные (миалгии, артралгии).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3).

- **Рекомендуется** у всех пациенток на этапе постановки диагноза использовать терминологию и систему критериев STRAW+10 для определения стадии репродуктивного старения [7, 13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Примечание: Процесс старения репродуктивной системы универсален, поэтому система критериев STRAW +10 применима у большинства женщин, за исключением пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПЯ), ПНЯ, после гистерэктомии, абляции эндометрия, а также использующих в настоящее время ЛНГ-ВМС или КОК.

Общий медицинский анамнез

Включает наличие ССЗ, артериальной гипертензии, сахарного диабета, венозной тромбоземболии (ВТЭ), заболеваний молочных желез, онкологических заболеваний, остеопороза, дисфункции щитовидной железы, аутоиммунных нарушений, мигрени, особенно с аурой, проблем с психическим здоровьем, а также получаемое в настоящее время медикаментозное лечение.

- **Рекомендуется** проводить тщательный сбор анамнестических данных у всех пациенток для выявления факторов риска ССЗ, остеопороза, онкологических заболеваний органов репродуктивной системы и молочной железы, а также других коморбидных состояний для разработки плана обследования и лечения [7, 10, 13].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Гинекологический анамнез.

Включает возраст менархе и менопаузы, тип менопаузы (естественная или ятрогенная, своевременная, ранняя или преждевременная), нарушение параметров менструального цикла (его частоты, периодичности, интенсивности менструальных кровотечений), доброкачественные и злокачественные гинекологические заболевания, клинические признаки гиперандрогении, предменструальный синдром в анамнезе и подробности любого гинекологического хирургического вмешательства, если таковое имело место.

Акушерский анамнез

Включает число беременностей, общую продолжительность лактации, число самопроизвольных выкидышей и аборт. В настоящее время осложнения беременности, такие как гестационный диабет, гипертензия беременных, преэклампсия, преждевременные роды и низкий, не соответствующий гестационному возрасту вес плода при рождении, относятся к специфическим факторам риска ССЗ у женщин и могут свидетельствовать о наличии ранней эндотелиальной дисфункции и/или латентного сосудистого заболевания или метаболического нарушения [65].

Образ жизни

Наиболее важные параметры образа жизни включают курение, злоупотребление алкоголем, уровень физической активности и характер питания.

Семейный анамнез

Включает информацию о наличии дислипидемии, остеопороза и переломов шейки бедра у ближайших родственников, сахарного диабета, ССЗ, ВТЭ, рака молочной железы (РМЖ), рака эндометрия, рака яичников и других онкологических заболеваний, деменции, а также тяжелых хронических заболеваний.

Физикальный осмотр

- **Рекомендуется** всем пациенткам проведение визуального осмотра наружных половых органов и бимануального влагалищного исследования для диагностики патологии вульвы, влагалища, шейки матки и органов малого таза [7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** всем пациенткам визуальное исследование и пальпация молочных желез для диагностики патологии молочной железы [7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Лабораторные и инструментальные методы обследования

Эндокринные параметры

В случае аменореи у женщин в возрасте < 45 лет прежде всего должны быть исключены беременность или гиперпролактинемия.

- **Рекомендуется** исследование уровня пролактина в крови у женщин для дифференциальной диагностики причин олигоменореи/аменореи, галактореи [7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** проводить гормональное обследование у пациенток в случае затруднений при определении стадии репродуктивного старения [7,10,11,66]:
 - исследование уровня ФСГ в сыворотке крови у женщин в возрасте < 45 лет с менопаузальными симптомами, при наличии аменореи или нерегулярных менструаций (цикл > 38 дней или < 24 дней, вариабельность цикла > 7 дней для женщин в возрасте < 42 лет или > 9 дней для женщин в возрасте 42–45 лет);
 - у женщин в возрасте < 45 лет с СПЯ, после абляции эндометрия или у женщин, нуждающихся в дифференциальной диагностике аменореи; у женщин в возрасте < 45 лет после гистерэктомии с сохранением придатков.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Примечание: исследование уровня ФСГ в сыворотке крови проводится дважды на 2–4 день менструального цикла в двух последовательных циклах, в случае аменореи — в любой день также дважды с перерывом 4–6 недель.

Поскольку проявления дисфункции щитовидной железы часто напоминают менопаузальные расстройства, необходимо оценить функцию щитовидной железы при наличии характерных признаков и симптомов, особенно в случае отсутствия ответной реакции на МГТ.

- **Рекомендуется** исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови для дифференциальной диагностики причин олигоменореи/аменореи, атипичных вазомоторных симптомов, нарушений сна, быстрой утомляемости и значительных колебаний веса [7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Гинекологическое обследование

Гинекологический осмотр и трансвагинальное УЗИ проводятся для исключения патологии эндометрия, матки, яичников и заболеваний органов малого таза [7, 10].

- **Рекомендуется** проведение всем пациенткам трансвагинального (или в сочетании с трансабдоминальным) ультразвукового исследования органов малого таза для выявления патологии органов малого таза [67].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Мазок с шейки матки на онкоцитологию (ПАП тест) обязателен в рамках скрининговой программы по профилактике рака шейки матки [7].

- **Рекомендуется** всем пациенткам проводить цитологическое исследование микропрепарата шейки матки (ПАП-тест) и определение ДНК вирусов папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска в отделяемом (соскобе) из цервикального канала методом ПЦР, количественное исследование для скрининга поражений шейки матки [7, 68].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Диагностика проявлений ГУМС

- **Рекомендуется** определение с помощью тест-полосок рН вагинального секрета для уточнения диагноза ВВА в сомнительных случаях [7].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** при наличии жалоб и клинических признаков ГУМС проводить молекулярно-биологическое исследование влагалищного отделяемого на микроорганизмы-маркеры бактериального вагиноза или микробиологическое (культуральное) исследование на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы для оценки микробиоты влагалища [7, 31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Состояние молочных желез

Программы, направленные на своевременное выявление и профилактику РМЖ, отличаются в различных странах в отношении возраста начала скрининга и сроков его прекращения.

- **Рекомендуется** проведение рентгеновской маммографии в двух проекциях для выявления патологии молочных желез у женщин в возрасте от 40 до 75 лет включительно 1 раз в 2 года; проведение УЗИ молочных желез — по показаниям [67, 69, 70].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Примечание: рентгеновская маммография и УЗИ молочных желез — это не альтернативные, а взаимодополняющие методики, использующиеся в современном алгоритме диагностики заболеваний молочных желез. УЗИ молочных желез является основным скрининговым методом для женщин в возрасте < 40 лет и дополнительным методом диагностики у женщин в возрасте > 40 лет. Для адекватной интерпретации результатов обследования, особенно при принятии решения о назначении МГТ и выработке плана для дальнейшего наблюдения за пациенткой используется стандартизированная шкала оценки результатов маммографии, УЗИ и МРТ по степени риска наличия злокачественных образований молочной железы — BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) с оценкой маммографической плотности (A-D), разработанная Американской коллегией радиологов (ACR).

Заключение по системе BI-RADS:

- 0 категория — неуточненное состояние, которое требует дальнейшего обследования;
- 1 категория — результат отрицательный (без изменений);
- 2 категория — доброкачественные изменения;
- 3 категория — вероятно доброкачественные изменения;
- 4, 5 категории — высокая вероятность малигнизации;
- 6 категория — малигнизация, подтвержденная морфологически с помощью биопсии.

Маршрутизация пациенток в зависимости от заключения по системе BI-RADS:

- 0 категория — направляется на консультацию врача-онколога для дальнейшего обследования;
- 1, 2 категория — наблюдение врачом акушером-гинекологом;
- 3 категория — направляется в онкологический диспансер для верификации диагноза;
- 4, 5, 6 категории — наблюдение врачом онкологом.

Группа авторов клинических рекомендаций РООГ от 2021 г. [7], основываясь на действующих приказах МЗ РФ, после анализа положений отечественных и зарубежных клинических рекомендаций [69, 70], сформулировала следующую позицию с целью оптимизации ведения пациенток, получающих МГТ, и снижения вероятности пропуска РМЖ в интервалах между проведением скрининговой маммографии.

- **Рекомендуется** назначение ежегодной рентгеновской маммографии в двух проекциях, начиная с возраста 40 лет, и ежегодного УЗИ молочных желез в возрасте < 40 лет с оценкой по шкале BI-RADS и классификации маммографической плотности (A-D) АСР при приеме менопаузальной (заместительной) гормональной терапии для выявления патологии молочных желез.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Остеопороз

- **Рекомендуется** при наличии низкоэнергетических переломов в анамнезе/факторов риска остеопороза проведение рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) с целью оценки величины МПК [28, 71].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

Примечания: Для оценки МПК используются критерии ВОЗ по интерпретации результатов ДЭРА у женщин:

- норма — показатели Т-критерия от +2,5 до –1 стандартных отклонений от пиковой костной массы;
- остеопения — показатели Т-критерия от –1 до –2,5 стандартных отклонений;
- остеопороз — показатели Т-критерия \leq 2,5 стандартных отклонений;
- тяжелый остеопороз — показатели Т-критерия \leq 2,5 стандартных отклонений при наличии в анамнезе \geq 1 перелома.

- **Рекомендуется** при наличии факторов риска остеопороза, низкоэнергетических переломов в анамнезе, в случае ожирения исследование уровня 25-ОН витамина D крови для выявления его недостаточности/дефицита [7].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5).

- **Рекомендуется** женщинам в постменопаузе при наличии факторов риска остеопороза проводить оценку индивидуальной 10-летней вероятности переломов (опросник FRAX) [72].

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 1).

Оценка состояния здоровья/выявление факторов риска и сопутствующих заболеваний

Измерение антропометрических показателей, уровня артериального давления (АД) и оценка сердечно-сосудистого риска должны быть выполнены в соответствии с национальными и международными рекомендациями [7, 10, 66].

Антропометрические показатели

Рекомендуется измерение веса и роста с целью подсчета индекса массы тела (ИМТ) по формуле: вес (кг)/рост(м²); ОТ (норма < 80 см) и соотношения ОТ/ОБ (окружность бедер) (норма < 0,8). Наибольшее значение для выявления абдоминального/висцерального ожирения имеет измерение ОТ в динамике.

Показатель ИМТ не отражает композиционный состав тела и локальное распределение жира. Согласно совместному заявлению Международного общества по атеросклерозу (International Atherosclerosis Society (IAS)) и Рабочей группы экспертов по висцеральному ожирению, входящих в состав независимой, междисциплинарной организации International Chair on Cardiometabolic Risk (ICCR), величина ОТ является наилучшим прогнозирующим фактором для связанных с ожирением нарушений по сравнению с ИМТ и должна стать рутинным базовым показателем для оценки состояния здоровья пациентов в клинической практике [73].

Уровень АД

Артериальное давление должно быть измерено дважды во время визита к врачу и подсчитано среднее значение систолического и диастолического АД. Распространенность гипертензии удвоилась за последние более чем 30 лет, существует острая необходимость в разработке инновационных подходов для снижения глобального бремени гипертензии в качестве фактора, напрямую связанного с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [74].

Метаболический синдром/ожирение

За последние два десятилетия результаты исследования SWAN внесли неоценимый вклад в наше понимание того, что уже в переходный период закладываются многие клинические показатели здоровья и общего благополучия женщин на долгую перспективу, поскольку помимо влияния старения как такового, гормональные изменения в этот период (гипоэстрогения плюс

относительная гиперандрогения) приводят к формированию важнейших факторов риска ССЗ, включая центральное/ висцеральное ожирение [75].

Наличие абдоминального ожирения, как ключевого признака, и 2-х из дополнительных критериев, к которым относятся: инсулинорезистентность (ИР), повышение уровня триглицеридов, снижение содержания липопротеинов высокой плотности холестерина (ЛПВП-ХС) и артериальная гипертензия является основанием для диагностирования метаболического синдрома (МС) [76].

В контексте сохранения здоровья женщин в постменопаузе в последние годы значительно повысился интерес к проблеме так называемого «метаболически здорового ожирения» (МЗО). Этот термин характеризует лиц с ожирением, не имеющих нарушения толерантности к глюкозе, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии и др., что подразумевает отсутствие повышенного кардиометаболического риска, несмотря на наличие ожирения [77]. Однако в крупных наблюдательных проспективных исследованиях женщины с МЗО постепенно переходили в категорию «метаболически нездоровых» лиц [78, 79].

Оценка сердечно-сосудистого риска

Профилактика атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (arterios-clerotic cardiovascular disease (ASCVD)) нуждается в интегрированном междисциплинарном подходе и роль акушера-гинеколога в этом вопросе возрастает [80, 81].

У всех женщин в пери- и постменопаузе, которые обращаются за медицинской помощью по поводу менопаузальных симптомов, необходимо регулярно оценивать риск фатальных и нефатальных ССЗ в течение последующих 10 лет на основании специально разработанной Европейским обществом кардиологов (ESC) системы стратификации риска SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), которая была обновлена в 2021 г. (SCORE2) у лиц в возрасте 40–69 лет без исходных ССЗ или диабета [82].

Лечение факторов риска ASCVD рекомендуется у казалось бы здоровых лиц без диабета, заболеваний почек, дислипидемии или гипертензии (SCORE2 >7,5% для лиц в возрасте < 50 лет и SCORE2 >10% для лиц в возрасте 50–69 лет свидетельствует о повышении риска), особенно это важно для лиц, проживающих в странах с высоким риском ССЗ (РФ относится к таким странам в Европе) (*Приложение 1*). Стратификация риска SCORE2 подходит для широкого практического использования в качестве экспресс-оценки степени риска ССЗ с целью выбора рекомендаций или стартовой терапии.

Оптимизация сердечно-сосудистого здоровья женщин среднего возраста остается приоритетом для всех клиницистов, о чем свидетельствует совместный документ Американской кардиологической ассоциации (АНА) и Американской коллегии акушеров-гинекологов (ACOG) [81]. В 2020 году эксперты АНА опубликовали еще один важный документ — «Научное заявление о сердечно-сосудистом риске в период менопаузального перехода» [83]. В документе подчеркивается важность контроля за здоровьем женщины в среднем возрасте и период менопаузального перехода рассматривается в качестве «критического окна» для применения ранних профилактических вмешательств с целью поддержания здоровья и снижения риска ССЗ.

ГЛАВА 2. ВЕДЕНИЕ ЖЕНЩИН В ПЕРЕХОДНОМ ПЕРИОДЕ И РАННЕЙ ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Ведение женщин в переходном периоде и ранней постменопаузе требует комплексного подхода с использованием гормональных или негормональных методов лечения менопаузальных расстройств, а также неспецифических профилактических мер, включающих адекватную физическую активность, сбалансированное питание и ведение здорового образа жизни в целом. Наиболее эффективным методом лечения вазомоторных симптомов в переходный период и в ранней постменопаузе является МГТ и рассмотрение возможности ее назначения должно стать частью общей стратегии ведения женщин в этот период жизни. В настоящее время все ведущие Международные общества по менопаузе, Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ) и Эндокринологическое общество США, занимающиеся, в том числе, проблемами здоровья женщин среднего возраста, рекомендуют придерживаться так называемой «временной» гипотезы: начинать МГТ у женщин в возрасте < 60 лет и при длительности постменопаузы < 10 лет, когда соотношение пользы/риска МГТ является наиболее благоприятным в отношении купирования менопаузальных симптомов [7–11]. Важно, что назначение эстрадиола может замедлить прогрессирование атеросклероза только в том случае, если терапия начата вскоре после менопаузы [83, 84].

Необходимо помнить о различном влиянии МГТ в зависимости от типа, дозы, состава препарата, длительности использования и возраста женщины на момент начала терапии. Некоторые эффекты монотерапии эстрогенами и комбинированной эстроген-гестагенной терапии имеют существенные отличия, важнейшее значение имеет также путь введения гормонов (пероральный и парентеральный) [5, 6].

Сложный баланс пользы/рисков МГТ в отношении здоровья женщин определяется, в том числе, наличием хронических заболеваний, которые могут потенциально изменить этот баланс [85]. Поэтому для клинициста важно учитывать возможности использования МГТ у женщин с коморбидными состояниями (с ожирением, гипертензией, дислипидемией, диабетом, ВТЭ и др.)

Менопаузальная гормональная терапия

Цели применения МГТ у женщин в перименопаузе и постменопаузе:

Частично восполнить дефицит половых гормонов, используя минимально-оптимальные дозы гормональных препаратов, способные улучшить общее состояние женщин, купировать климактерические симптомы, обеспечить профилактику поздних обменных нарушений.

В РФ зарегистрированы пероральные препараты МГТ с включением стандартных (2 мг), низких (1 мг) и ультранизких (0,5 мг) доз эстрогенного компонента в форме эстрадиола или эстрадиола валерата. В перименопаузе используются в циклическом режиме стандартные и низкие дозы эстрогенов в составе МГТ, в постменопаузе — низкие и ультранизкие дозы эстрогенов в монофазном режиме. Перечень лекарственных средств, зарегистрированных в РФ, представлен в *Приложении 2*.

Индивидуальный выбор МГТ

Индивидуальный подход к каждой пациентке является приоритетным при выборе тактики лечения менопаузальных расстройств. Учитывая современную концепцию персонализации МГТ, врач при выборе терапии должен соблюдать следующие принципы [7, 10, 11, 66]:

- Учитывать профиль безопасности составляющих компонентов используемого препарата.
- Персонифицировать МГТ с учетом факторов риска ССЗ, РМЖ и постменопаузального остеопороза, наличия коморбидных состояний у женщины, что включает:
 - подбор минимальной эффективной дозировки;
 - определение лекарственной формы препарата МГТ;
 - использование режима терапии с учетом возраста, стадии репродуктивного старения (STRAW +10) и желаний/потребностей пациентки.
- Применение МГТ требует периодической коррекции дозы гормонов в зависимости от стадии репродуктивного старения, возраста, эффективности и переносимости лечения, что позволяет:
 - эффективно купировать симптомы климактерического синдрома;
 - уменьшить/отсрочить развитие отдаленных последствий дефицита эстрогенов;
 - снизить возможные риски и нежелательные явления на фоне проводимой терапии.

Комплексное обследование перед назначением МГТ

- Рекомендуется проведение комплексного обследования женщин перед назначением МГТ для выявления противопоказаний и/или риска возможных нежелательных явлений, которое включает [7, 10,11, 66]:
 - ультразвуковое исследование органов малого таза;

Примечание: при толщине эндометрия < 4 мм у женщин в пери- и постменопаузе МГТ не противопоказана; ≥ 5 мм — в фазе менопаузального перехода назначаются прогестагены в течение 12–14 дней и проводится контрольное УЗИ органов малого таза на 5–7 день менструально-подобного кровотечения или на фоне его отсутствия через 7 дней после окончания приема гестагенов; > 5 мм в постменопаузе — рекомендовано проводить гистероскопию и раздельное диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала для уточнения состояния эндометрия.

- обследование молочных желез: визуальный осмотр, пальпация, рентгеновская маммография в двух проекциях, УЗИ молочных желез;

Примечание: обследование молочных желез проводится согласно возрасту (маммография, начиная с возраста 40 лет, и УЗИ молочных желез в возрасте < 40 лет с оценкой рисков по шкале BI-RADS и с учетом маммографической плотности по классификации ACR); перед назначением МГТ рекомендуется проводить обследование молочных желез дополнительно, если после предыдущего обследования прошло более полугода или оно ранее не проводилось. При наличии узловых образований молочных желез, и/или категории по шкале BI-RADS, отличной от 1 или 2 и/или при высокой маммографической плотности (ACR:D) и/или других значимых факторов риска РМЖ рекомендована консультация врача-маммолога (врача-онколога) для определения наличия или отсутствия противопоказаний для применения МГТ [7].

- измерение АД;
- общий (клинический) анализ крови;
- анализ крови биохимический общетерапевтический (уровень глюкозы / гликированного гемоглобина в крови натощак; общий белок; билирубин, креатинин) и анализ крови для вы-

явления нарушений липидного обмена (уровень общего холестерина крови, липопротеинов низкой плотности холестерина (ЛПНП-ХС), ЛПВП-ХС, триглицеридов);

Примечания: при подозрении на наличие МС или нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), сахарного диабета 2 типа рекомендуется проведение перорального 2-часового глюкозотолерантного теста, как надежного индикатора НТГ. Традиционно ЛПВП-ХС врачи расценивают как «хороший холестерин», однако не следует опираться только на его уровни при оценке состояния липидного профиля женщин в постменопаузе [87], поскольку этот показатель последовательно не отражает хорошее сердечно-сосудистое здоровье у женщин среднего возраста; более того, обнаружена положительная корреляция между уровнем ЛПВП-ХС и кальцификацией аорты у женщин с низким содержанием эстрадиола [88].

- цитологическое исследование микропрепарата шейки матки ПАП-тест;

Примечание: в случае выявления патологии по данным цитологического исследования микропрепарата шейки матки перед назначением МГТ показано дополнительное обследование и лечение.

- оценку риска венозных тромбозных осложнений (ВТЭО).

Примечание: для оценки риска и определения необходимости профилактики ВТЭО следует использовать шкалу PADUA, которая служит прогностическим инструментом для выявления риска тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) [89]. О высоком риске и необходимости профилактики ВТЭ свидетельствует сумма баллов (Padua Prediction Score) ≥ 4 . В этом случае требуется консультация смежных специалистов и назначение МГТ не целесообразно.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

- **Рекомендуется** проведение ряда дополнительных обследований перед назначением МГТ женщинам при соответствующих данных анамнеза и показаниях [7,10,11, 66, 86]:
- УЗИ печени и биохимический общетерапевтический анализ крови (определение активности АЛТ, АСТ, ГГТ в крови);
- колоноскопия;
- коагулограмма (комплексное исследование гемостаза, позволяющее оценить состояние разных звеньев свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем крови) (ориентировочное исследование системы гемостаза) и определение концентрации Д-димера в крови; определение полиморфизма G20210A протромбина в гене фактора II свертывания крови; молекулярно-генетическое исследование мутации G1691A в гене фактора V (фактора Лейдена).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

- **Рекомендуется** женщинам, принимающим МГТ, ежегодно оценивать соотношение польза/риск для решения вопроса о продолжении МГТ [7, 10, 11, 66, 86].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Показания для назначения МГТ и рекомендации

В настоящее время показаниями для назначения МГТ являются:

- = вазомоторные симптомы;
- = симптомы ГУМС;
- = профилактика остеопороза;
- = преждевременная и ранняя менопауза (спонтанная или хирургическая).

- **Рекомендуется** назначение МГТ женщинам в перименопаузе и постменопаузе для лечения: вазомоторных симптомов умеренной и тяжелой степени, симптомов ГУМС и связанной с ними сексуальной дисфункции, существенно снижающих качество жизни, профилактики постменопаузального остеопороза. [7, 10, 11, 66, 86].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Примечание: Все режимы системной МГТ, включая монотерапию пероральными эстрогенами (в том числе, в низких и ультранизких дозах) или их комбинацию с прогестагенами, а также трансдермальные формы гормонов являются эффективной терапией связанных с менопаузой умеренных / тяжелых вазомоторных симптомов (снижение на 85–90%) и сопутствующих проявлений (нарушение сна, раздражительность, трудности с концентрацией внимания, снижение качества жизни и др.).

Генитоуринарный синдром

- **Рекомендуется** назначение локальной/системной МГТ женщинам для купирования проявлений ГУМС [7, 10, 11, 32].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Примечания: Системная МГТ, применяемая для лечения вазомоторных проявлений, может быть недостаточно эффективной для купирования симптомов ГУМС, в таком случае требуется дополнительное назначение локальной терапии эстрогенами. У женщин с жалобами исключительно на симптомы ГУМС (сухость влагалища, дискомфорт при половой жизни, диспареуния) используется локальная гормональная терапия препаратами эстриола, либо сочетание эстриола, лактобацилл и прогестерона. В этих случаях отсутствуют ограничения по длительности менопаузы и возрасту женщин. В РФ для локального (вагинального) применения зарегистрированы препараты эстриола в различных дозах: от 0,5 до 0,03 мг как в виде монотерапии, так и в сочетании с лактобактериями, а также комбинации лиофилизированной культуры лактобактерий, 0,2 мг эстриола и 2,0 мг прогестерона (*Приложение 2*). Локальная (вагинальная) терапия эстрогенами в низких дозах предпочтительна для женщин в пери- и в постменопаузе с жалобами только на симптомы ГУМС [90-92]. В зависимости от тяжести симптомов гормональные препараты могут использоваться совместно с лубрикантами. Симптомы ГУМС и выраженность атрофических изменений мочеполового тракта имеют прогрессирующее течение и, как правило, возобновляются через 1–3 месяца после прекращения

гормональной терапии [93]. Длительные наблюдения (6–24 мес.) показывают отсутствие влияния локальных эстрогенов на эндометрий, поэтому не требуется дополнительного использования прогестагенов. По данным наблюдательных исследований локальные эстрогены не повышают риск ВТЭО, РМЖ, ССЗ, гиперплазии и рака эндометрия [94].

Эстриол интравагинально не имеет возрастных ограничений и может быть назначен женщинам в возрасте > 60 лет. В начале лечения препараты используются ежедневно в терапевтической дозе в течение 2–4 недель (терапия насыщения), по мере улучшения — 2 раза в неделю длительно (поддерживающая терапия). Лечение ГУМС должно рассматриваться как долговременная терапия, так как ограничений для перерывов и возобновления приема этих препаратов нет.

Синергическое действие компонентов комбинированных локальных препаратов может быть эффективным для профилактики рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей, возникающих в постменопаузе на фоне атрофических изменений слизистой влагалища и нарушений состава микрофлоры [95, 96].

- **Не рекомендуется** назначать препараты тестостерона (для лечения женщин с когнитивными, сердечно-сосудистыми, метаболическими нарушениями и сексуальной дисфункцией) [10, 97, 98].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств –1).

Примечание: В РФ препараты тестостерона для лечения климактерических симптомов не зарегистрированы. Согласно данным систематического обзора и мета-анализа РКИ 2019 года препараты тестостерона могут быть эффективны для лечения женщин в постменопаузе, у которых после биопсихосоциальной оценки диагностировано снижение сексуального влечения [97]. Эффективность в отношении улучшения общего самочувствия, скелетно-мышечного и когнитивного здоровья, а также показатели безопасности требуют дальнейшего изучения [97, 98].

Постменопаузальный остеопороз

- **Рекомендуется** назначение МГТ женщинам в перименопаузе и постменопаузе для профилактики постменопаузального остеопороза [7, 10, 17, 28, 71].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Примечание: Назначение МГТ для профилактики остеопороза показано женщинам в перименопаузе, а также женщинам в постменопаузе в возрасте < 60 лет и длительностью менопаузы < 10 лет. МГТ является эффективным методом предотвращения потери костной массы, которая наиболее выражена в первые 3–5 лет постменопаузы, а также способствует сохранению качества кости и межпозвонковых дисков у женщин в постменопаузе. Эффективность МГТ доказана в отношении снижения риска переломов в популяции женщин в постменопаузе. Снижение риска остеопоротических переломов зависит от длительности приема и возраста женщины на момент начала МГТ и сохраняется в течение продолжительного времени после прекращения лечения. Мониторинг эффективности терапии осуществляется с помощью ДЭРА и проводится 1 раз в 1–2 года.

Преждевременная недостаточность яичников и ранняя менопауза

- **Рекомендуется** назначение комбинированной эстроген-гестагенной терапии в циклическом режиме для восполнения дефицита эстрогенов (заместительная гормональная терапия (ЗГТ) в случае ПНЯ и ранней менопаузы; двусторонней овариэктомии в молодом возрасте [99–103].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Примечание: Целью ЗГТ в этой популяции женщин является достижение средних значений концентрации эстрадиола в плазме крови, характерных для женщин с сохраненным, регулярным менструальным циклом. Показаниями к назначению ЗГТ являются: лечение симптомов эстрогенного дефицита, улучшение качества жизни, профилактика остеопороза и других связанных с возрастом заболеваний. Начинать ЗГТ следует как можно раньше после постановки диагноза ПНЯ при отсутствии противопоказаний и продолжать, по крайней мере, до возраста естественной менопаузы (50–51 года).

Пациенткам с ПНЯ могут потребоваться более высокие дозы эстрадиола в составе ЗГТ для купирования менопаузальных симптомов и профилактики постменопаузального остеопороза: 2–4 мг/сут в составе пероральных препаратов, 1,5–3 мг/сут эстрадиола гемигидрата в составе 0,06% накожного геля (2,5–5,0 г), 1–1,5 мг/сут эстрадиола гемигидрата в составе 0,1% накожного геля (1,0–1,5 г) (Приложение 2). Учитывая благоприятный профиль безопасности трансдермальных эстрогенов и необходимость длительного лечения, следует отдавать предпочтение парентеральному пути введения эстрогенов в составе ЗГТ [103]. При длительном применении ЗГТ при ПНЯ есть возможность перехода на непрерывную монофазную терапию при необходимости.

- **Не рекомендуется** назначать МГТ женщинам при отсутствии четких показаний для ее применения, т.е. значимых симптомов или физических последствий дефицита эстрогенов [7, 10, 11, 66].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств 5).

Относительные противопоказания

- **Рекомендуется** врачу-акушеру-гинекологу учитывать наличие относительных противопоказаний к МГТ с целью оценки рисков лечения для решения вопроса о возможности ее назначения, а также для индивидуального подбора типа, режима, дозы и пути введения МГТ [7, 10, 11, 66, 86]:

- возраст пациентки и длительность постменопаузы;
- стадия репродуктивного старения по STRAW +10;
- ожирение (ИМТ > 30 кг/м²);
- резистентность к инсулину, сахарный диабет;
- наличие в анамнезе холелитиаза, холецистита, холецистэктомии;
- хронические заболевания печени и почек;
- мигрень;

- дислипидемия;
- неконтролируемая гипертензия;
- курение;
- наличие миомы матки, эндометриоза;
- отягощенный семейный анамнез по ВТЭ;
- отягощенный акушерский анамнез (гипертензия беременных, преэклампсия, гестационный диабет);
- повышенный риск РМЖ;
- коллагенозы;
- эпилепсия.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Примечание: назначение МГТ возможно при наличии миомы матки не более 2–3 узлов (с межмышечным или субсерозным расположением) диаметром не более 3 см при условии проведения УЗИ матки и придатков не реже 1 раза в 6 месяцев на фоне МГТ. При обнаружении роста/увеличения количества или изменения структуры миоматозных узлов МГТ необходимо отменить [104].

Абсолютные противопоказания

- **Не рекомендуется** назначение МГТ пациенткам при наличии у них следующих заболеваний/состояний (абсолютные противопоказания) [7, 10, 11]:
- кровотечение из половых путей неясного генеза;
- рак молочной железы (диагностированный, подозреваемый или в анамнезе);
- диагностированные или подозреваемые эстрогензависимые злокачественные новообразования (эндометрия, яичников, матки);
- острые и хронические заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации функциональных проб печени), в том числе злокачественные опухоли печени;
- тромбозы (артериальные и венозные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз глубоких вен);
- тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, ишемические или геморрагические цереброваскулярные нарушения;
- наличие миомы матки с субмукозным расположением узла;
- наличие полипа эндометрия;
- аллергия к компонентам МГТ;
- кожная порфирия;
- прогестагензависимые новообразования (например, менингиома) (для гестагенов).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Примечание: При наличии у пациентки миомы матки с субмукозным расположением узла или полипа эндометрия рекомендовано оперативное лечение (гистерорезектоскопия, миомэктомия или гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание, гистерорезектоскопия, полипэктомия, соответственно).

Режимы, дозы и пути введения гормональных препаратов

- **Рекомендуется** индивидуальный подбор режима и пути введения препаратов МГТ пациенткам с учетом выраженности симптомов, персонального и семейного анамнеза, стадии репродуктивного старения по критериям STRAW+10, результатов обследования, наличия коморбидных состояний, предпочтений и ожиданий женщины для обеспечения высокой эффективности, безопасности терапии и приверженности лечению [7, 9, 10, 11, 66].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Примечание: Препараты для МГТ включают широкий спектр лекарственных форм, путей и способов их введения, которые определяют баланс пользы/риска терапии (Приложение 2). Целесообразно начинать МГТ с минимальной эффективной дозы препарата, затем по мере увеличения возраста женщины и длительности постменопаузы рекомендуется переоценка показаний и рассмотрение возможности снижения дозы.

- **Рекомендуется** назначение монотерапии эстрогенами в непрерывном режиме женщинам с удаленной маткой, вне зависимости от фазы климактерия, для лечения климактерических симптомов и/или профилактики остеопороза [7, 9-11, 66] (*Приложение 2А*).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Примечание: необходимо учитывать показания к гистерэктомии и объем операции (тотальная или субтотальная). Монотерапия эстрогенами показана только при тотальной гистерэктомии. В случае высокой надвлагалищной ампутации матки, а также пациенткам после гистерэктомии с наружным генитальным эндометриозом в анамнезе, показано назначение комбинированной эстроген-гестагенной терапии или тиболона [7, 9–11, 105].

- **Рекомендуется** назначение монотерапии прогестагенами женщинам в периоде менопаузального перехода для профилактики гиперпластических процессов эндометрия и регуляции менструального цикла [7, 8, 66, 106] (*Приложение 2В*).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Примечание: используется микронизированный прогестерон в дозе 200–400 мг в сутки; дидрогестерон в дозе 10–20 мг в сутки. Прогестерон и его производные назначаются на срок не менее 10–14 дней. Левоноргестрел в форме внутриматочной терапевтической системы (ЛНГ-ВМС) имеет показание к использованию в качестве гестагенного компонента МГТ. В период менопаузального перехода ЛНГ-ВМС имеет преимущества для использования у женщин, нуждающихся в контрацепции, а также при наличии обильных маточных кровотечений, не связанных с органической патологией матки.

- **Рекомендуется** назначение комбинированной эстроген-гестагенной терапии (фиксированные сочетания) в циклическом режиме женщинам с интактной маткой в перименопаузе, но не ранее 6 месяцев после последней менструации, для лечения климактерических симптомов и профилактики постменопаузального остеопороза [7, 9–11, 66] (*Приложение 2С*).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Примечание: следует информировать женщину о том, что препараты для МГТ не обладают контрацептивным эффектом. В перименопаузе используются стандартные (2 мг) и низкие дозы (1 мг) эстрадиола в комбинации с прогестагеном.

Для трансдермальной МГТ используется стандартная доза — 1,5 мг эстрадиола 0,06% кожного геля (2,5 г геля); 1,0 мг эстрадиола 0,1% кожного геля (1,0 г геля) ежедневно в непрерывном режиме или 50 мкг/сут эстрадиола — трансдермальная терапевтическая система (накожный пластырь) 1 раз в 7 дней. При назначении трансдермального пути введения эстрогенов в качестве прогестагенного компонента используются микронизированный прогестерон (перорально или вагинально) в дозе 200-300 мг в сутки или дидрогестерон перорально 10–20 мг в сутки в зависимости от ИМТ. Прогестерон и его производные назначаются на срок не менее 10–14 дней.

- **Рекомендуется** назначение монофазной комбинированной низкодозированной эстроген-гестагенной терапии в непрерывном режиме женщинам с интактной маткой в постменопаузе для лечения климактерических симптомов и профилактики постменопаузального остеопороза [7, 9–11, 66, 107].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Примечание: Непрерывный монофазный режим МГТ назначается не ранее чем через 12 месяцев после последней менструации. Для пероральной МГТ используется низкая доза эстрогена — 1 мг эстрадиола, при недостаточном клиническом эффекте через 1–2 месяца после начала лечения доза может быть увеличена до стандартной (2 мг) (в Приложении 2С представлены зарегистрированные в РФ комбинированные формы пероральных препаратов и возможные схемы применения трансдермальных форм эстрогенов).

- **Рекомендуется** назначение монофазной комбинированной ультранизкодозированной эстроген-гестагенной терапии в непрерывном режиме женщинам с интактной маткой в постменопаузе для лечения климактерических симптомов [7, 9–11].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Примечание: Для пероральной МГТ женщинам в постменопаузе используется ультранизкая доза эстрогена – 0,5 мг эстрадиола в составе препарата В РФ зарегистрированы следующие комбинированные формы пероральных препаратов: эстрадиол 0,5 мг/дидрогестерон 2,5 мг; эстрадиола 0,5мг/дроспиренон 0,25мг. Для трансдермальной МГТ используется низкая доза — 0,75 мг/сут эстрадиола 0,06% в составе кожного геля (1,25 г геля); 0,5 мг/сут эстрадиола 0,1% в составе кожного геля (0,5 г геля) (*Приложение 2С*).

При назначении трансдермального пути введения эстрогенов в качестве гестагенного компонента дополнительно используются микронизированный прогестерон (перорально или вагинально) в дозе 100 мг в сутки; дидрогестерон 10 мг в сутки; внутриматочная система с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС).

Переход с низкодозированного на ультранизкодозированный препарат

Через 3–5 лет приема низкодозированной комбинированной МГТ в монофазном режиме возможен переход на ультранизкодозированный препарат (*Приложение 3А*), в случае недостаточного эффекта можно вернуться к низкодозированной МГТ (*Приложение 3В*). С другой стороны, потребность в лечении может возникнуть спустя несколько лет постменопаузы, если женщины не желают мириться с продолжающимися вазомоторными симптомами, снижающими качество жизни и работоспособность, таким женщинам можно стартовать с ультранизкой дозы МГТ [108].

МГТ на сегодняшний день является самым эффективным лечением менопаузальных расстройств и в случае длительного сохранения вазомоторных симптомов преимущества терапии, как правило, перевешивают риски, поэтому согласно современным установкам не следует накладывать произвольные ограничения на ее длительность. В этом отношении удобство переключения пациентки с низкодозированного на ультранизкодозированный препарат трудно переоценить.

Пути введения препаратов

Вследствие отсутствия первичной стадии печеночного метаболизма трансдермальные формы эстрогенов имеют более благоприятный профиль безопасности в отличие от эквивалентных доз пероральных форм эстрогенов: не повышается риск ВТЭ и желчекаменной болезни, ниже риск серьезных сердечно-сосудистых событий (инфаркта, инсульта) [109–111].

В Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPES) — четырехлетнем рандомизированном двойном-слепом, плацебо-контролируемом исследовании проводилось прямое сравнение биоэквивалентных доз пероральных эстрогенов (конъюгированные эквинные эстрогены в дозе 0,45 мг/день) и трансдермального эстрадиола (накожный пластырь, в дозе 50 мг/день) в комбинации с назначаемым ежемесячно в циклическом режиме микронизированным прогестероном в дозе 200 мг/день в течение 12 дней [112]. По сравнению с плацебо на фоне МГТ снижалась тяжесть менопаузальных симптомов и сохранялась плотность костной ткани, но были отмечены определенные различия эффективности изучаемых форм эстрогенов в отношении настроения/тревоги, сна, сексуальной функции и накопления белка β -амилоида в определенных структурах головного мозга (Рис. 3).

• **Рекомендуется** отдавать предпочтение трансдермальному пути введения препаратов эстрогенов у женщин с климактерическими симптомами при наличии коморбидных состояний [7–11, 113, 114]:

- болезни печени, поджелудочной железы, синдром мальабсорбции;
- расстройства коагуляции, повышенный риск венозного тромбоза;
- гипертриглицеридемия до и на фоне пероральных препаратов;
- артериальная гипертензия ($> 170/100$ мм рт. ст.);
- гиперинсулинемия;
- повышенный риск развития желчекаменной болезни;
- мигрень;
- ожирение;
- курение.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Примечание. Влияние МГТ на функциональное состояние артерий является комплексным, она способствует улучшению контроля сердечной деятельности со стороны вегетативной нервной системы и служит профилактикой возрастных изменений стрессорной реактивности и эндотелиальной функции у здоровых женщин в перименопаузе и в ранней постменопаузе при правильном выборе терапии [115].

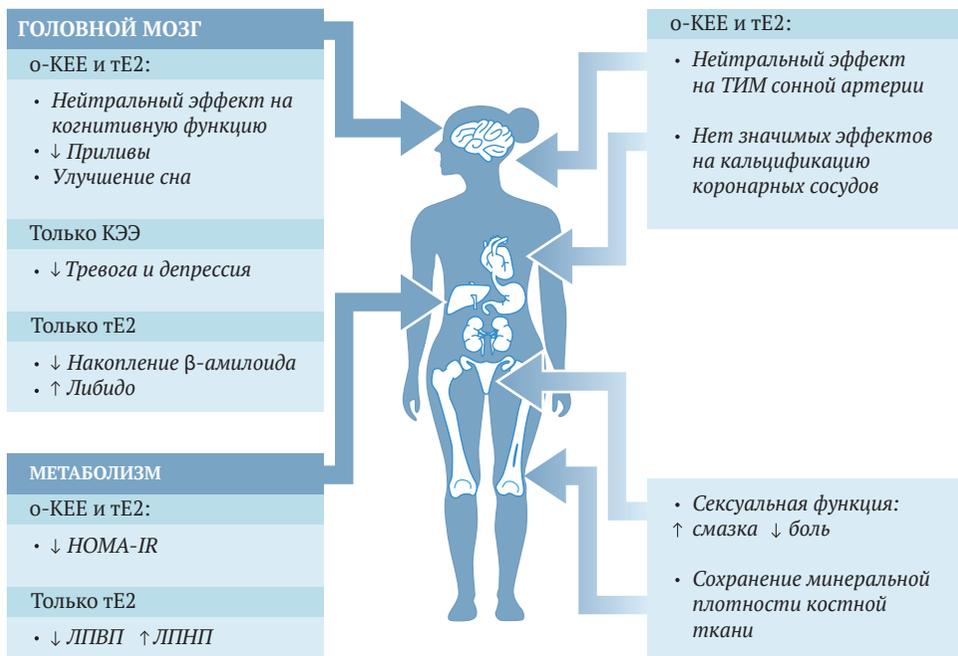


Рис.3. KEEPS: Интегрированные эффекты менопаузальной гормональной терапии [112]. О-КЭЭ, оральные конъюгированные эquinные эстрогены; тЕ2, трансдермальный эстрадиол, ЛПВП-ХС, липопротеины высокой плотности холестерин; ЛПНП-ХС — липопротеины низкой плотности холестерин.

Роль прогестагенов

Все прогестагены обладают общими свойствами вызывать секреторные изменения эндометрия, а значит, предотвращать развитие гиперплазии эндометрия или гормонально-зависимого рака эндометрия, но имеет значение доза и продолжительность лечения. Прогестагены, такие как микронизированный прогестерон и синтетические прогестины, способны преобразовать эндометрий на стадии пролиферации под влиянием эстрогенов в секреторный эндометрий [116]. Клиницисты должны знать о необходимой дозе и продолжительности терапии для каждого прогестагена, выбранного для проведения гормональной терапии (*Приложение 2В*).

Кроме того, важно учитывать свойства прогестагена в составе МГТ. Микронизированный прогестерон, дидрогестерон, дроспиренон и ряд других прогестагенов, кроме защитного влияния на эндометрий могут обладать и другими благоприятными эффектами. Например, дроспиренон в комбинации с эстрадиолом обладает подтвержденной способностью снижать уровень АД, препятствовать задержке жидкости, улучшать ряд метаболических параметров [117]. Микронизированный прогестерон и дидрогестерон в наименьшей степени ассоциированы с повышением риска РМЖ [118, 119], а также обладают более благоприятным профилем безопасности в отношении риска ВТЭ в сравнении с другими прогестагенами в составе МГТ [120]. В исследовании Vinogradova и соавт. самый высокий риск ВТЭ отмечался при использовании комбинации КЭЭ с медроксипрогестерона ацетатом (МПА), что согласуется с ранее полученными в исследовании WHI данными, где применялся этот препарат [110]. Сосудистые побочные эффекты некоторых прогестинов могут быть связаны с их андрогенным или глюкокортикоидным влиянием, например, МПА способен потенцировать прокоагулянтные эффекты тромбина за счет своего глюкокортикоидного эффекта.

Таким образом, обнаружены определенные различия в свойствах отдельных прогестагенов относительно РМЖ, сохранения костной ткани, профиля липидов и метаболизма глюкозы. Теоретически для пациенток, которые обеспокоены повышением риска РМЖ и ССЗ микронизированный прогестерон может быть наилучшим выбором [121].

Тиболон

В качестве МГТ в ряде стран (в том числе в РФ) используется синтетический стероид тиболон (по АТХ – другие эстрогены). При пероральном приеме препарата образуются три активных метаболита: два — с эстрогеноподобной активностью и третий — со слабой гестагеноподобной и андрогеноподобной активностью. Препарат используется для лечения климактерических симптомов у женщин в постменопаузе (эффективность 2,5 мг тиболона эквивалентна таковой 1–1,5 мг эстрадиола), не ранее чем через 12 месяцев после последней менструации или сразу после двусторонней овариэктомии, для профилактики и лечения остеопороза у женщин с высоким риском переломов при непереносимости или противопоказаниях к применению других лекарственных средств, а также для терапии сексуальной дисфункции, благодаря метаболиту с андрогеноподобной активностью. Дополнительным преимуществом препарата является отсутствие пролиферативной активности в отношении эндометрия и молочных желез, а также значимого влияния на рост миоматозных узлов. Тиболон в наименьшей степени ассоциирован с повышением риска РМЖ [118–119], а также обладает благоприятным профилем безопасности в отношении риска ВТЭ [7, 10, 122, 123].

Мониторирование эффективности и безопасности МГТ

- **Рекомендуется** мониторирование эффективности лечения и выявление нежелательных эффектов на фоне МГТ через 1–2 месяца после начала лечения. Далее каждые 6 месяцев в течение первого года терапии, затем 1 раз в год [7–11, 66, 86].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Примечание: Наблюдение за пациентками, принимающими МГТ включает следующие методы обследования:

- УЗИ матки и придатков (не реже 1 раза в год; для пациенток с миомой матки не реже 1 раза в 6 месяцев);
- рентгеновскую маммографию в двух проекциях в возрасте > 40 лет и УЗИ молочных желез в возрасте < 40 лет с оценкой по шкале BI-RADS ежегодно;
- общетерапевтический биохимический анализ крови (глюкоза, гликированный гемоглобин, креатинин, общий белок, билирубин, липидограмма (уровень общего холестерина крови, ЛПНП-ХС, ЛПВП-ХС, триглицериды);
- общий (клинический) анализ крови;
- ТТГ (по показаниям);
- коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) и определение концентрации Д-димера в крови (по показаниям);
- исследование уровня 25-ОН витамина D в крови (по показаниям);
- определение полиморфизма G20210A протромбина в гене фактора II свертывания крови; молекулярно-генетическое исследование мутации G1691A в гене фактора V (мутация Лейдена) (по показаниям);
- рентгеноденситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости с использованием ДЭРА (по показаниям).

Потенциальные риски МГТ

Рак молочной железы

Потенциальная связь между использованием МГТ и РМЖ больше всего волнует пациенток и клиницистов и продолжает изучаться [124].

Полученные в крупномасштабном РКИ WHI данные не показали повышения риска заболевания у женщин, начавших впервые применять МГТ, а именно, в течение 5–7 лет после начала терапии. Согласно результатам WHI, повышенный риск РМЖ существует в случае ее применения > 5 лет, причем определенной комбинации гормонов (КЭЭ и МПА). Фактический риск РМЖ на фоне МГТ низок и оценивается как < 0,1% в год или < 1 случая на 1000 женщин-лет среди пользователей МГТ, что ниже риска, связанного со многими эндогенными факторами, такими как повышенная плотность молочных желез или ожирение, и факторами образа жизни (гиподинамия и высокое потребление алкоголя). Как отмечалось выше, МГТ, включающая микронизированный прогестерон или дидрогестерон, ассоциирована с меньшим риском с РМЖ с сравнении с другими прегестагенами [10, 119].

Венозная тромбоземболия

Вопросы безопасности МГТ в отношении повышения риска ВТЭ остаются объектом внима-

ния клиницистов. Согласно данным мета-анализа доступных РКИ риск ВТЭ является достаточно весомым у женщин, начавших МГТ в возрасте < 60 лет в течение 10 лет постменопаузы (ОР, 1,74; 95% ДИ, 1, 11–2,73) [125].

В последних рекомендациях Международного общества по менопаузе подчеркивается, что абсолютный риск ВТЭ у женщин в возрасте < 60 лет в целом низок [10]. Риски для ВТЭ включают наследственный риск (семейные протромботические мутации) и конституциональные риски, такие как старший возраст, ожирение и ВТЭ события в анамнезе. Возраст — важный фактор риска ВТЭ, который увеличивается в геометрической прогрессии после 50 лет.

Перед назначением МГТ следует тщательно оценить личный и семейный анамнез ВТЭ и клинические характеристики конкретной пациентки для правильного выбора режима терапии. Как отмечалось выше, у женщин с повышенным риском ВТЭ, трансдермальные эстрогены являются более безопасным выбором по сравнению с пероральными препаратами, особенно в комбинации с микронизированным прогестероном [121].

Цель исследования Early Versus Late Postmenopausal Treatment With Estradiol (ELITE) состояла в оценке «временной» гипотезы влияния гормонального лечения у женщин в ранней постменопаузе (<6 лет) и поздней постменопаузе (≥ 10 лет) на сердечно-сосудистые результаты [126]. Участницы рандомизированно были разделены на 2 группы для получения перорального 17 β -эстрадиола (1 мг/день) или плацебо. Женщины в группе эстрадиола с интактной маткой дополнительно получали прогестерон (45 мг) в виде вагинального геля (один раз в день в течение 10 дней каждого 30-дневного цикла). Участницы в группе плацебо с интактной маткой получали плацебо вагинального геля в циклическом режиме. На фоне такого режима терапии количество случаев ВТЭ было низким и не было обнаружено различия между группами женщин, получавших гормональное лечение или плацебо в течение всего периода наблюдения (в среднем, 5 лет) [126].

Ишемический инсульт

Традиционные факторы риска для инсульта включают возраст, гипертензию, диабет и гиперлипидемию. Изменения в коагуляции, особенно в генерации тромбина могут представлять дополнительный риск у женщин в постменопаузе. Однако женщины с повышенным риском инсульта не демонстрируют дополнительное повышение риска при использовании низкой дозы трансдермального эстрогена, в отличие от дозо-зависимого повышения риска при использовании пероральных форм эстрогенов. Кроме того, не следует использовать прогестины определенных классов, например, производные норpregнанового ряда, способствующие повышению риска ишемического инсульта, как было показано в ряде наблюдательных исследований [111]. Случаи инсульта были редкими событиями в исследовании ELITE, где применялся низкодозированный пероральный 17 β -эстрадиол (1 мг/день) в комплексе с вагинальной формой прогестерона у женщин с интактной маткой и не различались по частоте между изучаемыми группами женщин [112, 126].

Женщины с повышенным сердечно-сосудистым риском

Результаты нескольких небольших РКИ подтверждают благоприятное влияние назначенной в ранней постменопаузе низкодозированной МГТ на сердечно-сосудистые риски у более молодых женщин в постменопаузе с низким или умеренным риском ССЗ (*Приложение 1А и В*) [112, 126, 127]. Однако женщины с повышенным сердечно-сосудистым риском требуют особого внимания и возможного выбора в пользу негормональной терапии.

В исследовании ELITE изучалась способность МГТ замедлять прогрессирующее субкли-

нического атеросклероза у женщин в ранней постменопаузе (< 6 лет) по сравнению с ее началом спустя ≥ 10 лет постменопаузы [126, 127]. Было показано, что МГТ замедляет прогрессирование атеросклероза (толщины интимы-медии (ТИМ) сонной артерии), у женщин в ранней постменопаузе, но имеет нейтральный или даже отрицательный эффект у женщин с продолжительностью постменопаузы ≥ 10 лет.

Общеизвестные сердечно-сосудистые факторы риска включают возраст, гипертензию, курение, гиперлипидемию и диабет. Например, МС, представляющий группу взаимосвязанных клинических нарушений, включающих ожирение, НТГ, ИР, гипертензию и дислипидемию диагностируется примерно у 35% женщин в возрасте от 50 и 59 лет, что дополнительно увеличивает риск ССЗ [76, 128].

У женщин с МС и с избыточным весом /ожирением трансдермальные формы эстрогенов оказывают благоприятное влияние на параметры ИР, не увеличивают уровни триглицеридов и предпочтительны по сравнению с пероральными эстрогенами. Курящие женщины подвержены повышенному риску ССЗ, поэтому трансдермальные эстрогены у них также являются препаратами первого выбора.

Эксперты EMAS подготовили специальные рекомендации по ведению и лечению женщин в постменопаузе с диабетом [129]. На основании результатов выполненных в США и во Франции крупномасштабных наблюдательных (в течение 12–15 лет) исследований, подтверждается, что МГТ обладает профилактическим эффектом и снижает риск возникновения новых случаев СД 2 типа на 20–35%. Это связано с благоприятными эффектами эстрогенов на важнейшие метаболические параметры: снижение абдоминального жира, усиление окисления липидов, повышение расхода энергии и улучшение чувствительности к инсулину в результате прямого влияния на рецепторы в печени, в мышцах и в жировой ткани.

Эксперты EMAS считают, что МГТ может назначаться женщинам с СД 2 типа с менопаузальными расстройствами после тщательной оценки индивидуального риска ССЗ. В переходном периоде и в ранней постменопаузе при наличии СД 2 типа и низком риске ССЗ предпочтение следует отдать пероральным эстрогенам, а трансдермальные препараты лучше назначать женщинам с уже существующими факторами риска ССЗ, например, с ожирением или повышением уровня триглицеридов [129]. При назначении комбинированного режима МГТ (у женщин с маткой) следует остановить выбор на прогестагенах с нейтральным воздействием на метаболические процессы (микронизированный прогестерон).

Таким образом, благоприятные сердечно-сосудистые эффекты E2 ограничены теми женщинами, которые еще не имеют клинически выраженного атеросклероза. Полученные в исследовании KEEPS [112] и ELITE [126, 127] данные, наряду с результатами последующего наблюдения за участницами исследования WHI свидетельствуют о сердечно-сосудистой безопасности МГТ при назначении терапии женщинам в ранней постменопаузе для лечения вазомоторных симптомов [130].

Решение вопроса о продолжении МГТ

- **Рекомендуется** проведение мониторинга терапии пациенток на фоне МГТ с целью оценки эффективности, переносимости и безопасности, а также необходимости ее продолжения [7–11, 66, 86].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5).

Примечание: после назначения МГТ оценка эффективности и переносимости терапии проводится через 1-2 месяца после начала лечения, далее в течение первого года терапии — каждые 6 месяцев, затем — 1 раз в год. Решение о продолжении МГТ принимается совместно с хорошо информированной пациенткой и ее врачом, с учетом конкретных целей лечения и объективной оценки текущих индивидуальных преимуществ и рисков терапии. Нет никаких причин накладывать жесткие ограничения на продолжительность МГТ [108]. Данные наиболее важных РКИ свидетельствуют в поддержку безопасности терапии, по крайней мере, в течение 5 лет у здоровых женщин, начавших ее в возрасте < 60 лет [112,126]. Эксперты NAMS в 2015 г. опубликовали заявление о возможном продолжении использования МГТ в минимальной эффективной дозе у женщин в возрасте > 65 лет для лечения персистирующих приливов при условии, что пациентка получила подробную информацию о возможных рисках и находится под тщательным врачебным наблюдением [131].

Пока нет консенсуса, каким образом лучше прекращать прием МГТ: постепенная (переход с низко- на ультранизкую дозу эстрогена) (Приложение 3А) или резкая отмена. У некоторых женщин ультранизкая доза гормонального препарата способна поддерживать общее благополучие и адекватно купировать симптомы, поэтому они предпочитают получать такое лечение до момента его полного завершения [8].

Специальные вопросы

Контрацепция в перименопаузе

Во многих рекомендациях по ведению женщин в переходном периоде рекомендуется обсудить важную проблему контрацепции. Согласно медицинским критериям приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ возраст женщины в качестве единственного фактора не может служить противопоказанием для использования доступных контрацептивных методов [132].

- **Рекомендуется** использовать надежную контрацепцию в течение 2 лет после последней менструации у женщин в возрасте < 50 лет и в течение 1 года постменопаузы в возрасте > 50 лет [133, 134].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Примечания. У женщин, использующих КОК, могут возникнуть трудности с подтверждением наступления менопаузы. В таких случаях следует остановить прием гормонального средства, как правило, на 2–3 месяца (женщина должна применять негормональный метод контрацепции), в течение которых необходимо несколько раз измерить уровень ФСГ (> 25–30 МЕ/л) или констатировать наличие аменореи и/или менопаузальных симптомов.

ЛНГ-ВМС — обоснованный выбор метода контрацепции в переходный период, вследствие его высокой надежности. Кроме того, некоторые женщины могут иметь артериальную гипертензию, ИР, СД 2 типа или ВТЭ в анамнезе, что ограничивает использование эстроген-содержащих контрацептивных средств. Удобство применения ЛНГ-ВМС состоит в том, что нет необходимости прерывать контрацепцию, а просто следует добавить эстрогены при появлении менопаузальных симптомов (контрацепция, встроенная в режим МГТ), что расширяет возможность индивидуализации терапии с применением различных доз и пути ведения эстрогенов.

Показания к переводу пациенток с КОК на МГТ представлены в *Приложении 3* [135].

Кровотечения в постменопаузе на фоне МГТ

Наиболее частыми причинами кровотечений на фоне МГТ являются [7]:

- низкая приверженность терапии;
- лекарственные взаимодействия;
- доброкачественные новообразования (полипы эндометрия);
- экстрагенитальная патология.

Подробный перечень возможных причин кровотечений на фоне МГТ представлен в *Приложении 4* [135].

У женщин в постменопаузе кровянистые выделения (чаще скудные) могут отмечаться в первые 6 месяцев начала приема монофазной комбинированной МГТ. Кровотечения, возникшие на фоне приема МГТ требуют обследования.

Данные научных исследований свидетельствуют о том, что риск развития рака эндометрия (РЭ) у женщин в постменопаузе с кровотечением из половых путей на фоне МГТ (кровотечения прорыва) значительно ниже в сравнении с женщинами, не получающими гормональную терапию. Результаты крупного мета-анализа данных > 40 000 женщин показали, что риск РЭ в постменопаузе у женщин, принимавших МГТ, был значительно ниже по сравнению с теми, кто не получал этой терапии: 7% и 12% соответственно ($p < 0,001$) [136].

Это подтверждают и данные анализа долгосрочного риска развития РЭ Датского медицинского регистра, опубликованные в 2020 г. Анализ, включивший данные > 43 000 женщин с кровотечениями в постменопаузе, показал, что риск РЭ среди женщин, принимавших МГТ, составил 3,2% спустя 1 год и 3,6% спустя 5 лет после возникновения эпизода кровотечения, тогда как риск для женщин, не принимавших МГТ, составил 5,1% и 5,65%, соответственно [137].

В любом случае женщины, имеющие незапланированные кровотечения на фоне приема комбинированной МГТ в циклическом или непрерывном режиме, должны быть тщательным образом обследованы (*Приложение 5*).

- **Рекомендуется** проведение ультразвукового исследования органов малого таза всем пациенткам с аномальными маточными кровотечениями (АМК) в постменопаузе на фоне МГТ [138].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Примечание: Толщина эндометрия < 5 мм у пациенток с АМК на фоне непрерывного комбинированного режима МГТ у женщин в постменопаузе без факторов риска РЭ является порогом, свидетельствующим о низкой вероятности патологии эндометрия. При отсутствии факторов риска РЭ и М-эхо < 5 мм допустима выжидательная тактика.

- **Рекомендуется** всем пациенткам с АМК в постменопаузе на фоне монофазного (непрерывного) комбинированного режима МГТ при толщине эндометрия ≥ 5 мм проведение патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала эндометрия, полученного путем биопсии или раздельного диагностического выскабливания полости матки и цервикального канала (в зависимости от результатов ультразвукового исследования и наличия факторов риска развития РЭ) для исключения патологии эндометрия под контролем гистероскопии (при возможности) [139–141].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Примечание. Гистероскопию с раздельным диагностическим выскабливанием полости матки и цервикального канала с патолого-анатомическим исследованием соскоба эндометрия проводят при продолжающемся кровотечении в течение > 6 месяцев (при условии предварительного обследования перед назначением МГТ и отсутствии факторов риска развития РЭ), при М-эхо < 5 мм и наличии факторов риска РЭ; при подозрении на очаговую патологию эндометрия по данным УЗИ [138,142].

Негормональные методы лечения

- **Рекомендуется** применение альтернативных негормональных методов лечения у женщин, имеющих противопоказания к МГТ (включая пациенток с гормонально-зависимыми онкологическими заболеваниями) или не желающих использовать МГТ для купирования климактерических расстройств [7, 10, 143–145].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Примечания: Снижение массы тела связано с уменьшением количества и степени тяжести вазомоторных симптомов. Использование когнитивно-поведенческой терапии способствует снижению тяжести, но не количества вазомоторных симптомов. Акупунктура является эффективным средством коррекции вазомоторных симптомов. Согласно Кокрановскому систематическому обзору от 2014 года, недостаточно данных об эффективности физических упражнений с целью коррекции вазомоторных симптомов, что подтверждается и в других РКИ [146]. Однако умеренные физические нагрузки у женщин в пери- и постменопаузе оказывают положительное влияние на качество жизни, улучшают когнитивные и физические функции, значительно снижают смертность. По данным ряда РКИ, йога, медитация, релаксация и управляемое дыхание не оказывают значимого эффекта на выраженность вазомоторных симптомов [147].

- **Рекомендуется** применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) у женщин с климактерическим синдромом, имеющих противопоказания к МГТ, в том числе, у пациенток с гормон-зависимыми злокачественными новообразованиями, или не желающих использовать МГТ, с целью купирования вазомоторных, психоэмоциональных симптомов и улучшения сна [148].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Примечания: препараты группы СИОЗС и СИОЗСН достоверно облегчают вазомоторные симптомы и улучшают сон, но они не имеют зарегистрированных показаний к применению при климактерическом синдроме в РФ. К СИОЗС относятся препараты: пароксетин (10–20 мг/сут), циталопрам (10 мг/сут), эсциталопрам (10–20 мг/сут) и флуоксетин (10 мг/сут), к СИОЗСН – венлафаксин (37,5–150 мг/сут). Длительность терапии этими препаратами составляет 3–6 месяцев. Вопрос о продолжении терапии решается индивидуально. В начале лечения обычно требуется постепенное увеличение дозы препарата с целью минимизации побочных эффек-

тов. Прекращение лечения также должно проводиться постепенно со снижением дозы в течение не менее чем 2 недель во избежание появления симптомов отмены.

- **Рекомендуется** женщинам, имеющим противопоказания к применению МГТ или при отказе от ее проведения, назначение полипептидов эпифиза [шишковидной железы] крупного рогатого скота (по АТХ- Прочие препараты, применяемые в гинекологии) для лечения климактерических симптомов. [149, 150].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Примечание: Полипептиды эпифиза [шишковидной железы] крупного рогатого скота стимулируют продукцию пептидов, блокирующих структуры гипоталамуса, участвующие в возникновении вазомоторных симптомов. Препарат не оказывает влияния на уровни эстрадиола и гонадотропинов в крови, а также на толщину эндометрия у женщин в постменопаузе. В настоящее время опубликованы результаты двух РКИ по изучению эффективности и безопасности препарата на основе полипептидов эпифиза у женщин с климактерическим синдромом в постменопаузе. В одном открытом сравнительном наблюдательном исследовании препарат продемонстрировал высокую эффективность в купировании климактерических симптомов тяжелой степени в комбинации с МГТ без необходимости повышения дозы гормонов. Требуются дальнейшие долгосрочные, более крупные исследования по изучению эффективности и безопасности терапии полипептидами эпифиза климактерического синдрома у женщин в постменопаузе.

- **Рекомендуется** лекарственные препараты корневищ цимицифуги кистевидной при наличии у женщин противопоказаний к МГТ или иных факторов, препятствующих ее назначению, для терапии вазомоторных симптомов легкой и средней степени тяжести [151, 152].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Примечание: экстракт корневищ цимицифуги кистевидной не является фитострогеном в классическом его понимании и действует через рецепторы серотонина, дофамина и норадреналина в головном мозге. Согласно данным систематического обзора и мета-анализа экстракт корневищ цимицифуги более эффективен в лечении вазомоторных симптомов, чем плацебо, хотя эффект менее выражен, чем у МГТ.

- **Рекомендуется** назначение лекарственных препаратов бета-аланина женщинам при наличии у них противопоказаний к МГТ или иных факторов, препятствующих назначению МГТ для терапии вазомоторных симптомов легкой и средней степени тяжести [153].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2).

- **Рекомендуется** использование негормональных лубрикантов, ведение половой жизни, а также регулярное использование увлажнителей пролонгированного действия у женщин с симптомами ГУМС [154-156].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Поддержание здорового образа жизни

В связи с увеличением продолжительности жизни сохранение здоровья женщин в среднем и старшем возрасте приобретает все большее значение. Поскольку при появлении менопаузальных расстройств в переходном периоде женщины чаще посещают гинекологов, чем врачей других специальностей, весомость их рекомендаций по ведению здорового образа жизни значительно возрастает.

Традиционно считается, что ССЗ у женщин развиваются позднее, чем у мужчин, благодаря защитному влиянию эстрогенов. Однако наблюдавшееся до 1990-х годов снижение показателей ежегодной, связанной с ИБС смертности у женщин в возрастных группах от 35 до 54 лет приостановилось, а после 2000 года они фактически начали повышаться [157]. Механизмы повышения риска инфаркта миокарда у более молодых женщин остаются до конца неясными, тем выше значимость модифицируемых факторов образа жизни для снижения риска ССЗ [158].

Период менопаузального перехода представляет критическое «окно возможностей» для принятия важных мер неспецифической профилактики хронических заболеваний, включающих адекватную физическую активность, правильное питание и ведение здорового образа жизни в целом. Чрезвычайно важен также регулярный скрининг на наличие ССЗ или онкологических заболеваний [12, 83].

Еще в 2013 году эксперты Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association (AHA)) / Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology (ACC)) разработали специальные рекомендации по соблюдению здорового образа жизни, позволяющие снизить риски ССЗ, инсульта, СД 2 типа и направленные на улучшение здоровья в целом [159]:

- соблюдение качественной диеты: средиземноморской (Mediterranean diet) или так называемой DASH-диеты (Dietary Approaches to Stop Hypertension-type diet), включающей фрукты, овощи, цельные зерна, орехи, бобовые, рыбу, обезжиренные молочные продукты, отказ от красного мяса и злоупотребления алкоголем; ограничение потребления насыщенных жиров, трансжирных кислот, сладостей, подслащенных напитков и двууглекислого натрия;
- аэробная физическая активность средней интенсивности в течение примерно 150 мин/нед. или энергичные упражнения в течение 75 мин/нед., разделенные на 3–4 занятия. При этом рекомендованная интенсивность аэробной активности должна учитывать физическое состояние лиц старшего возраста.

Результаты многих крупных наблюдательных исследований последних лет, проведенных в том числе в женской популяции, подтверждают актуальность рекомендаций АНА/АСС [159].

Физическая активность. Показано снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности примерно на 40% у физически активных женщин, при этом занятия не обязательно должны быть слишком интенсивными, главное делать это регулярно и с положительными эмоциями. [160, 161]. Никогда не поздно повысить свою физическую активность и эту информацию необходимо донести до женщин. В одном исследовании было обнаружено, что лица, начавшие вести активный образ жизни между 40 и 60 годами характеризовались снижением сердечно-сосудистой и общей смертности на 30–40% по сравнению со сверстниками, которые вели сидячий образ жизни [162].

Диета. В крупномасштабном исследовании (n=702 308) было показано, что несбалансированное питание (высокое потребление соли, сладких напитков, мясных продуктов и недостаточное потребление орехов и семян, морепродуктов с омега-3 жирными кислотами, овощей и

фруктов) в 45% случаев могло способствовать повышению смертности от кардиометаболических причин [163]. Согласно результатам исследования Здоровья медсестер (Nurses' Health Study (NHS) (n=10 670, возраст 30–55 лет), женщины, предпочитающие «здоровую» диету в среднем возрасте с большей (на 40%) вероятностью доживут до возраста ≥ 70 лет без серьезных возрастных хронических заболеваний [164].

Снижение массы тела на 5-10%, хотя этого добиться непросто, может привести к повышению чувствительности к инсулину, оказать положительное влияние на углеводный обмен в целом и быть достаточным для коррекции многих нарушений, ассоциированных с ИР, причем не только сердечно-сосудистых, и служить профилактикой некоторых форм рака [165, 166].

Отказ от курения имеет приоритетное значение. Менопауза у курящих женщин наступает на 2–4 года раньше, что может сопровождаться повышением рисков для здоровья, обусловленных эстрогенным дефицитом. Результаты крупномасштабных исследований показывают, что даже незначительное / умеренное, но длительное курение, значимо коррелирует с внезапной кардиальной смертью у женщин, которая примерно в 2 раза выше по сравнению с некурящими сверстницами и этот риск возрастает на 8% в течение каждых 5-ти лет курения [167].

Нарушение сна ведет к значительным проблемам со здоровьем, повышает риск многих заболеваний и расстройств, а также снижает качество жизни женщин среднего возраста в целом [16, 168].

В крупном проспективном когортном исследовании UK Biobank (n=283 443) было показано, что в течение, в среднем, 8, 9 лет наблюдения (2,5 млн. пациентов-лет) характеристики здорового сна коррелировали со снижением общей и сердечно-сосудистой смертности, а также от онкологических заболеваний на 24–42%. [169]. Это выдвигает на первый план важность «здорового» сна у лиц среднего возраста, что может помочь сохранить здоровье и снизить риск преждевременной смерти.

Когнитивная поведенческая терапия и улучшение гигиены сна играют огромную роль при его нарушениях у женщин в переходный период и в ранней постменопаузе, независимо от имеющихся расстройств настроения и/или вазомоторных признаков. При наличии вазомоторных симптомов, в первую очередь, следует рассмотреть возможность назначения МГТ с учетом профиля пользы/риска терапии.

Сохранение когнитивной функции приобретает все большее значение, в связи с повышением продолжительности жизни женщин. В ходе двух проспективных исследований подсчитывался суммарный балл, характеризующий здоровый образ жизни, включающий отказ от курения, умеренную/интенсивную физическую нагрузку ≥ 150 мин/нед., низкое потребление алкоголя, следование Mediterranean-DASH Diet и поддержание когнитивной активности в старшем возрасте (когнитивный тренинг) с целью замедления развития нейродегенеративных изменений в головном мозге. Повышение суммарного балла коррелировало с существенным снижением риска развития болезни Альцгеймера [170].

Эффекты МГТ на когнитивную функцию сложны и согласно действующим рекомендациям Международного общества по менопаузе [10], пока недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать эту терапию для профилактики когнитивных нарушений. Тем не менее появляется все больше доказательств благоприятного влияния эстрогенов на метаболические процессы и

структуру специфических отделов головного мозга по данным клинических исследований и нейровизуализации [171–173].

Появление когнитивных жалоб в переходном периоде может служить важным аргументом в пользу назначения МГТ по одобренным показаниям в качестве важной составляющей образа жизни современных женщин.

Профилактика онкологических заболеваний приобретает особую значимость у женщин в постменопаузе, поскольку их частота по мере старения повышается. Самыми распространенными формами рака у женщин являются: рак молочной железы, кишечника, эндометрия, яичников и легких. Возможная профилактика этих форм рака включает не только регулярный скрининг, но и изменения образа жизни [165, 166].

В США примерно 18% от всех случаев рака и около 16% связанных с ним случаев смерти связаны с избыточным весом, гиподинамией, злоупотреблением алкоголем и/или с несбалансированным питанием. Многие случаи рака можно предотвратить, следуя рекомендациям Американского общества по борьбе с раком (American Cancer Society (ACS)), касающимся диеты и физической активности [174].

В исследовании WHI у женщин в постменопаузе каждые 10 лет наличия избыточной массы тела/ожирения во взрослой жизни коррелировали с увеличением риска РМЖ на 5 % и рака эндометрия на 17% [175]. Обнаружена значимая связь между МС и риском РМЖ [176]. Поскольку распространенность этих заболеваний увеличивается во всем мире, есть потребность в своевременном вмешательстве с применением экономически выгодных мер, таких как снижение веса и увеличение физической активности.

Рак эндометрия — форма рака, наиболее тесно связанная с ожирением. Целенаправленная, пусть даже небольшая ($\geq 5\%$) потеря массы тела у женщин в постменопаузе, коррелирует со снижением риска рака эндометрия, особенно при наличии ожирения [166, 177].

Злоупотребление алкоголем — третий главный модифицируемый фактор риска развития семи форм рака после курения и избыточной массы тела /ожирения [174]. Снижение потребления алкоголя относится к мерам ранней профилактики РМЖ, которого больше всего боятся женщины.

Таким образом, прекращение курения и сокращение потребления алкоголя является важной стратегией для снижения онкологической заболеваемости. Диетические рекомендации включают повышение потребления продуктов с низким содержанием насыщенных жиров, высоким содержанием клетчатки, сокращение потребления красного мяса, и должны применяться в комплексе с повышением аэробных физических занятий. Фактически эти рекомендации повторяют таковые кардиологического сообщества и могут оказывать комплексное благоприятное влияние на здоровье женщин среднего возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение продолжительности жизни современных женщин все чаще ставит во главу угла вопросы сохранения их здоровья, качества жизни, социальной активности и работоспособности в среднем возрасте. Многие из них продолжают работать после наступления менопаузы и не хотят мириться с изменением социального статуса, материального благополучия из-за снижения самооценки и конкурентоспособности на рынке труда при появлении менопаузальных расстройств.

Менопаузальные вазомоторные симптомы являются значимой социально-экономической и медицинской проблемой, так как почти 80% женщин в переходном периоде и 65% женщин в ранней постменопаузе предъявляют жалобы на приливы и/или ночную потливость. К тому же, в это время закладывается основа для развития ССЗ, остеопороза, метаболических нарушений и деменции, повышающих риск преждевременной смерти.

Один из основополагающих принципов ведения женщин в переходном периоде и в ранней постменопаузе: МГТ является самой эффективной терапией для лечения вазомоторных симптомов и проявлений ГУМС [7, 10, 11, 66, 86]. Кроме того, она имеет доказанное профилактическое влияние в отношении риска остеопороза и переломов у женщин в постменопаузе. К нецелевым преимуществам (off-target benefits) МГТ относятся: снижение колебаний настроения, нарушений сна, сексуальной дисфункции и, в целом, улучшение качества жизни.

За последние годы доверие к МГТ постепенно восстанавливается после разрушительного воздействия публикации результатов исследования WHI в 2002 году, которые в последующем были по большей части опровергнуты. В WHI использовался только один препарат (конъюгированные эквинные эстрогены в виде монотерапии или в комбинации с медроксипрогестерона ацетатом у женщин с интактной маткой) в относительно высокой дозе у женщин, начавших терапию, в среднем, в возрасте 63 лет и спустя 13 лет от начала менопаузы. Женщины с вазомоторными симптомами практически не были включены в WHI, поэтому принятие решения при выборе лечения у женщин с умеренными/тяжелыми вазомоторными симптомами не может быть сделано исключительно на его результатах. В настоящее время мы можем опираться на данные РКИ с хорошим дизайном последних лет (например, KEEPS и ELITE) и крупные наблюдательные исследования, выполненные в Финляндии, Дании, в других странах Европы и США, в том числе по дальнейшему наблюдению за участницами WHI в течение 18 лет в целом [130].

Ключевые выводы по вопросам использования МГТ у женщин в переходном периоде и в ранней постменопаузе включают [4]:

- Рекомендуется проведение комплексного обследования женщин перед назначением МГТ для выявления противопоказаний и/или риска возможных нежелательных явлений; следует учитывать возраст пациентки, длительность постменопаузы и стадию репродуктивного старения по STRAW +10.
- Определение наиболее подходящего типа, дозы, состава препарата, пути введения и продолжительности терапии у конкретной женщины может минимизировать риски МГТ в результате снижения дозы, изменения типа прогестагена или перехода на трансдермальные пути введения эстрогенов. С течением времени необходима периодическая переоценка изменений состояния здоровья женщины, ожидаемых пользы и риска, а также цели терапии.
- Согласно современным рекомендациям гинекологи должны назначать МГТ только по показаниям (лечение вазомоторных симптомов, купирование проявлений ГУМС и профилактика остеопороза, преждевременная и ранняя менопауза), а не с целью профилактики болезней

старения, в том числе ССЗ. Однако принимая во внимание результаты представленных в данном Учебном пособии исследований, назначая МГТ для терапии вазомоторных симптомов гинекологи могут рассчитывать на дополнительный «бонус» в виде профилактического влияния на суррогатные маркеры и события ССЗ.

Следует помнить, что только своевременное вмешательство *на ранних стадиях формирования эндотелиальной дисфункции* может нивелировать возникающие нарушения, этим объясняется растущий интерес кардиологов к периоду менопаузального перехода [83]. Накопленные за последние годы клинические данные указывают на снижение общей смертности у женщин, начинающих МГТ до 60 лет или в течение 10 лет постменопаузы. При правильном выборе режима терапии может быть снижен риск ИБС, переломов вследствие остеопороза и отмечаться протективный эффект в отношении деменции.

Поскольку у ряда женщин происходит возвращение вазомоторных симптомов и проявлений ГУМС после прекращения МГТ, а также наблюдается ускорение потери костной массы, нет никаких причин накладывать жесткие ограничения на продолжительность терапии при ежегодной переоценке баланса пользы / риска терапии.

Согласно последним рекомендациям Международного общества по менопаузе, «МГТ — это не стандартный режим лечения, назначенный стандартной женщине. Польза и риски терапии значительно отличаются в зависимости от конкретных обстоятельств и проведенные за прошлое десятилетие исследования помогли понять, что риски могут быть минимизированы, а преимущества — максимизированы с помощью выбора оптимального режима терапии, назначенного в оптимальное время» [10], с этим согласны и отечественные эксперты [7]. Рекомендации по ведению здорового образа жизни, которые гинеколог может дать своей пациентке в период менопаузального перехода, могут оказаться весьма своевременными и ценными. При принятии решения об использовании МГТ необходимо рассмотреть полный спектр ее возможных эффектов, наряду с желаемыми результатами и предпочтениями пациенток.

Клиницисты должны уметь оценивать научную силу имеющихся доказательств до рассмотрения возможности применения результатов исследований в своей практике.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВАЗОМОТОРНЫЕ СИМПТОМЫ МЕНОПАУЗЫ ВОЗНИКАЮТ В

- A. позднем репродуктивном периоде
- B. раннем периоде менопаузального перехода
- C. позднем периоде менопаузального перехода
- D. поздней постменопаузе
- E. ранней постменопаузе

2. К ВАЗОМОТОРНЫМ СИМПТОМАМ МЕНОПАУЗЫ ОТНОСЯТСЯ

- A. потливость
- B. ознобы
- C. депрессия
- D. приливы жара
- E. нарушения сна

3. ПОКАЗАНИЯМИ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ МГТ ЯВЛЯЮТСЯ

- A. профилактика постменопаузального остеопороза
- B. лечение вазомоторных симптомов
- C. улучшение качества сна
- D. изменение массы и пропорций тела
- E. лечение симптомов сексуальной дисфункции

4. АБСОЛЮТНЫМИ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯМИ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ МГТ ЯВЛЯЮТСЯ

- A. курение
- B. кровотечение из половых путей неясного генеза
- C. рак молочной железы в анамнезе
- D. наличие полипа эндометрия
- E. ожирение III степени

5. СЛЕДУЕТ ОТКАЗАТЬСЯ ОТ НАЗНАЧЕНИЯ МГТ В СЛУЧАЕ,
ЕСЛИ У ПАЦИЕНТКИ ДИАГНОСТИРОВАЛИ

- A. сахарный диабет 2 типа
- B. дислипидемию
- C. миому матки с субмукозным расположением узла
- D. кожную порфирию
- E. язву желудка

6. «ВРЕМЕННАЯ ГИПОТЕЗА», КОТОРОЙ ПРИДЕРЖИВАЮТСЯ
ПРИ НАЗНАЧЕНИИ МГТ, ПОДРАЗУМЕВАЕТ НАЧАЛО ТЕРАПИИ
ПРИ ВОЗРАСТЕ ПАЦИЕНТКИ НЕ СТАРШЕ

- A. 52 лет
- B. 55 лет
- C. 50 лет

- D. 60 лет
- E. 65 лет

7. РЕКОМЕНДУЕМЫМИ ИССЛЕДОВАНИЯМИ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ МГТ ЯВЛЯЮТСЯ

- A. цитологическое исследование микропрепарата шейки матки
- B. ультразвуковое исследование малого таза
- C. комплексное уродинамическое исследование
- D. рентгеновская маммография в двух проекциях
- E. МРТ головного мозга

8. ПАЦИЕНТКЕ В ПЕРИОДЕ МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА ДЛЯ РЕГУЛЯЦИИ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА И ПРОФИЛАКТИКИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫМ БУДЕТ НАЗНАЧЕНИЕ

- A. монотерапии эстрогенами
- B. монотерапии прогестагенами
- C. комбинированной МГТ в циклическом режиме
- D. комбинированной МГТ в непрерывном режиме
- E. фитоэстрогенов

9. ПАЦИЕНТКЕ С ИНТАКТНОЙ МАТКОЙ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫМ БУДЕТ НАЗНАЧЕНИЕ

- A. монотерапии эстрогенами
- B. монотерапии прогестагенами
- C. комбинированной МГТ в циклическом режиме
- D. комбинированной МГТ в непрерывном режиме
- E. фитоэстрогенов

10. ПАЦИЕНТКЕ С ИНТАКТНОЙ МАТКОЙ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫМ БУДЕТ НАЗНАЧЕНИЕ

- A. монотерапии эстрогенами
- B. монотерапии прогестагенами
- C. комбинированной МГТ в циклическом режиме
- D. комбинированной МГТ в непрерывном режиме
- E. фитоэстрогенов

11. ОБЯЗАТЕЛЬНЫМИ ИССЛЕДОВАНИЯМИ ПРИ НАБЛЮДЕНИИ ЗА ПАЦИЕНТКОЙ, ПРИНИМАЮЩЕЙ МГТ, ЯВЛЯЮТСЯ

- A. ультразвуковое исследование органов брюшной полости
- B. определение уровня половых гормонов в крови
- C. ультразвуковое исследование органов малого таза
- D. денситометрия жировой ткани
- E. цитологическое исследование микропрепарата шейки матки

12. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ МГТ ПОСЛЕ ЕЕ НАЗНАЧЕНИЯ ПРОВОДИТСЯ ЧЕРЕЗ

- A. 1–2 недели
- B. 3–4 недели
- C. 1–2 месяца
- D. 6 месяцев
- E. 12 месяцев

13. АЛЬТЕРНАТИВНЫМИ МЕТОДАМИ ЛЕЧЕНИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ИМЕЮЩИХСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯХ К НАЗНАЧЕНИЮ МГТ ЯВЛЯЮТСЯ

- A. снижение массы тела
- B. прием мультивитаминов
- C. когнитивно-поведенческая терапия
- D. клинический гипноз
- E. силовые упражнения

14. ЗОЛОТЫМ СТАНДАРТОМ ДИАГНОСТИКИ ОСТЕОПОРОЗА ЯВЛЯЕТСЯ

- A. компьютерная томография костей таза
- B. остеоденситометрия поясничного отдела позвоночника и шейки бедра (DEXA)
- C. рентгенологическое исследование костно-суставной системы кистей и стоп
- D. магнитно-резонансная томография костей таза
- E. сцинтиграфия костей скелета

15. МОДИФИЦИРУЕМЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА ОСТЕОПОРОЗА И ПЕРЕЛОМОВ КОСТЕЙ ЯВЛЯЮТСЯ

- A. гипогонадизм
- B. дефицит витамина Д
- C. европеоидная раса
- D. наследственность
- E. низкая физическая активность

Ответы на тестовые задания

Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа
1	C	9	C
2	A, B, D	10	D
3	A, B, E	11	C, E
4	B, C, D	12	C
5	C, D	13	A, C, D
6	D	14	B
7	A, B, D	15	B, E
8	B		

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача №1

На прием к гинекологу обратилась пациентка 49 лет с жалобами на приливы жара, сопровождающиеся повышенной потливостью, боли в суставах и мышцах, плаксивость, частую немотивированную усталость, прогрессивное снижение памяти. Вышеуказанные жалобы беспокоят пациентку последние 12 месяцев. Последняя менструация 8 месяцев назад. Самостоятельно принимала препараты фитострогенов без значительного улучшения состояния. ИМТ = 30кг/м². Хронические заболевания: Аутоиммунный тиреоидит. Наследственность: у матери — гипертоническая болезнь, умерла от инсульта.

1. Поставить предварительный диагноз.
2. Провести дифференциальную диагностику.
3. Назначить лечение.

Задача №2

На прием к гинекологу обратилась пациентка 43 лет с жалобами на отсутствие самостоятельной менструации в течение 1,5 лет, приливы жара, сопровождающиеся потливостью (до 10 раз в сутки), нервозность, плаксивость, потерю интереса к сексу. Вышеуказанные жалобы беспокоят пациентку в течение последних 2-х лет, после прекращения менструации - ухудшение состояния. С указанными жалобами к гинекологу обратилась впервые.

Не обследована. Из анамнеза: курит по 10 сигарет в день в течение 15 лет. Хронические заболевания: ХОБЛ, хронический гастрит. Менопауза у матери в 45 лет, перелом шейки бедра в 65 лет.

1. Поставить диагноз, определить стадию репродуктивного старения согласно критериям STRAW +10.
2. Назначить и обосновать вид терапии и предпочтительный способ доставки лекарственных средств.
3. С учетом данных семейного анамнеза назначить дообследование.

Задача №3

На прием к гинекологу обратилась пациентка 47 лет с жалобами на приливы жара до 20 эпизодов в сутки, сопровождающиеся потливостью, нарушения сна, ознобы по ночам, приступы сердцебиения, тревожность, раздражительность. Два месяца назад перенесла оперативное вмешательство в объеме экстирпации матки с придатками по поводу быстрорастущей миомы матки. Данные гистологического исследования - лейомиома матки, желтое тело в правом яичнике. Пациентка самостоятельно принимала препарат, содержащий изофлавоны сои, без эффекта. Соматически не отягощена.

1. Поставить диагноз.
2. Назначить и обосновать лечение.
3. Дать рекомендации по реабилитации.

Задача №4

На прием к гинекологу обратилась пациентка 58 лет с жалобами на сухость, жжение и дискомфорт во влагалище, невозможность жить половой жизнью из-за болезненных ощущений.

Вышеуказанные жалобы беспокоят в течение 2-х лет, в последние 6 месяцев ухудшение состояния. Врачом по месту жительства был назначен крем с метилурацилом без эффекта. Последняя самостоятельная менструация в возрасте 49 лет. Соматически неотягощена. Осмотр в зеркалах безболезненный. При осмотре: слизистая половых губ и влагалища атрофичная, сухая, бледная, с петехиями. Шейка матки не эрозирована. Матка обычных размеров, безболезненна при пальпации. Придатки четко не пальпируются. Показатель pH влагалища — 5,8.

1. Поставить предварительный диагноз.
2. Назначить дообследование.
3. Назначить лечение.

Задача №5

На прием к гинекологу обратилась пациентка 44 лет с жалобами на нарушения менструального цикла (задержки менструации). Менструальный цикл ранее 28–30 дней, в настоящее время 26–50 дней. Вышеуказанные жалобы отмечаются в течение последних 6 месяцев. Обследования: уровень ФСГ в сыворотке крови 14 МЕ/л, по данным УЗИ органов малого таза снижение овариального резерва, миома матки небольших размеров с интрамуральным расположением узла. Наследственность: у матери — ампутация матки в возрасте 49 лет по поводу рецидивирующей гиперплазии эндометрия.

1. Определить стадию репродуктивного старения согласно критериям STRAW +10.
2. Назначить и обосновать лечение.
3. Дать рекомендации по дальнейшему наблюдению.

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ

Задача №1

1. Перименопауза. Климактерический синдром. Аутоиммунный тиреоидит. Ожирение I степени. Отягощенная наследственность по ССЗ.
2. Необходимо дообследование на этапе дифференциальной диагностики аменореи, причины вазомоторных симптомов, усталости, эмоциональной нестабильности: определение уровня ТТГ, пролактина в сыворотке крови.
3. Рекомендуется назначение комбинированной эстроген-гестагенной терапии в циклическом режиме для лечения климактерических симптомов и профилактики постменопаузального остеопороза.

Задача №2

1. Ранняя менопауза. Ранний постменопаузальный период (Стадия +1a согласно STRAW +10). Климактерический синдром. ХОБЛ. Хронический гастрит. Отягощенный анамнез по остеопорозу.
2. Рекомендуется назначение комбинированной эстроген-гестагенной терапии в непрерывном режиме для лечения климактерических симптомов и профилактики постменопаузального остеопороза. С учетом наличия хронического заболевания ЖКТ с возможным нарушением процессов всасывания лекарственных веществ, а также курения предпочтительным способом доставки эстрогенов в данном случае является трансдермальный, гестагенов - интравагинальный.

3. Рекомендуется с учетом наличия факторов риска остеопороза (отягощенная наследственность, курение) проведение рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости с использованием ДЭРА с целью оценки МПК.

Задача №3

1. Ятрогенная (хирургическая) менопауза. Климактерический синдром.
2. Рекомендуется назначение монотерапии эстрогенами в непрерывном режиме для лечения климактерических симптомов и профилактики постменопаузального остеопороза с учетом показаний для оперативного вмешательства и данных гистологического заключения.
3. Пациентке следует рекомендовать регулярные физические занятия, следование принципам здорового питания для улучшения качества жизни, снижения смертности от ССЗ и общей смертности

Задача №4

1. Постменопауза. ГУМС.
2. Необходимое дообследование должно включать: онкоцитологическое исследование соскоба с шейки матки, кольпоскопическое исследование, определение индекса созревания эпителия влагалища, ультразвуковое исследование органов малого таза.
3. Рекомендуется назначение локальной МГТ, поскольку пациентка предъявляет жалобы только на симптомы ГУМС (эстриол интравагинально в начале лечения ежедневно в терапевтической дозе в течение 2–4 недель, по мере улучшения — 2 раза в неделю длительно).

Задача №5

1. Ранняя фаза менопаузального перехода (Стадия-2 согласно STRAW +10).
2. Рекомендуется назначение монотерапии прогестагенами для регуляции менструального цикла и профилактики гиперпластических процессов эндометрия. Предпочтительный режим-циклический, длительность приема прогестагенов в каждом цикле не менее 10–14 дней.
3. Пациентке рекомендуется прийти на прием через 1–2 месяца после начала терапии для оценки ее эффективности и переносимости. Дальнейшее наблюдение каждые 6 месяцев в течение первого года терапии, затем 1 раз в год при отсутствии жалоб. С учетом стадии репродуктивного старения при появлении вазомоторных и других климактерических симптомов рекомендуется прийти на прием для коррекции терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АМГ — антимюллеровый гормон.
АМК — аномальное маточное кровотечение.
АД — артериальное давление.
ВВА — вульвовагинальная атрофия.
ВМС — вазомоторные симптомы.
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения.
ВПЧ — вирус папилломы человека.
ВТЭ — венозная тромбоэмболия.
ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения.
ГЭ — гиперплазия эндометрия.
ГГТ — гамма-глотамилтрансфераза.
ГУМС — генитоуринарный менопаузальный синдром.
ДЭРА — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия.
Е2 — эстрадиол.
Е2В — эстрадиола валерат.
ЗГТ — заместительная гормональная терапия.
ИБС — ишемическая болезнь сердца.
ИМТ — индекс массы тела.
ИР — инсулинорезистентность.
КЭЭ — конъюгированные эвнинные эстрогены.
КОК — комбинированные оральные контрацептивы.
ЛНГ-ВМС — внутриматочная система с левоноргестрелом.
ЛПВП-ХС — липопротеины высокой плотности холестерина.
ЛПНП-ХС — липопротеины низкой плотности холестерина.
МЗО — метаболически здоровое ожирение.
МГТ — менопаузальная гормональная терапия.
МЗ РФ — министерство здравоохранения Российской Федерации.
МПА — медроксипрогестерона ацетат.
МПК — минеральная плотность костной ткани.
МРТ — магнитно-резонансная томография.
МС — метаболический синдром.
ОБ — окружность бедер.
ОТ — окружность талии.
НТГ — нарушение толерантности к глюкозе.
ПМ — последняя менструация.
ПТГ — паратиреоидный гормон.
ПНЯ — преждевременная недостаточность яичников.
ПЦР — полимеразная цепная реакция.
РКИ — рандомизированное контролируемое исследование.
РМЖ — рак молочной железы.
РФ — Российская Федерация.
РОАГ — Российское общество акушеров-гинекологов.
РЭ — рак эндометрия.
СД 2 типа — сахарный диабет 2 типа.
СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.
СИОЗСН — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.
СПЯ — синдром поликистозных яичников.
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.
ТГВ — тромбоз глубоких вен.
ТТГ — тиреотропный гормон.
ТЭЛА — тромбоз эмболия легочной артерии.
УЗИ — ультразвуковое исследование.
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.
ХС — холестерин.
ЭР — эстрогеновые рецепторы.

ACR — American College of Radiology (Американская коллегия радиологов).

ACS — American Cancer Society (Американское общество по борьбе с раком).

EMA (European Medical Agency) — комитет Европейского агентства по надзору в сфере лекарственных средств.

EMAS — European Menopause and Andropause Society (Европейское общество по менопаузе и андропаузе).

ESHRE — European Society of Human Reproduction and Embryology (Европейское общество по вопросам репродукции человека и эмбриологии).

IMS — International Menopause Society (Международное общество по менопаузе).

ISSWSH — International Society for the Study of Women's Sexual Health (Международное общество по изучению сексуального здоровья женщин).

FRAX — шкала оценки 10-летнего риска переломов.

HRQoL — health-related quality of life (качество жизни, связанное со здоровьем).

NAMS (North American Menopause Society) — Североамериканское общество по Менопаузе.

STRAW (Stages of Reptoductive Ageing Workshop) — классификация стадий репродуктивного старения.

SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) — шкала оценки сердечно-сосудистого риска смерти от сердечно-сосудистого заболевания.

SWAN — Study of Women's Health Across the Nation.

WHI (Womens Health Initiative) — рандомизированное контролируемое исследование «Инициатива во имя здоровья женщин».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. United Nations Population Division. World population prospects 2019. New York: United Nations Population Division; 2020 [cited 2020 Nov 27]. Available from: <https://population.un.org/wpp/DataQuery/>.
2. Rees M, Bitzer J, Cano A, et al. Global consensus recommendations on menopause in the workplace: A European Menopause and Andropause Society (EMAS) position statement. *Maturitas* 2021;151:55-62. doi: 10.1016/j.maturitas.2021.06.006.
3. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Vasomotor menopausal symptoms and risk of cardiovascular disease: a pooled analysis of six prospective studies. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223(6):898.e1-898.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2020.06.039.
4. Langer RD, Hodis HN, Lobo RA, Allison MA. Hormone replacement therapy – where are we now? *Climacteric* 2021;24(1):3–10. doi: 10.1080/13697137.2020.1851183.
5. Zhang G-Q, Chen J-L, Luo Y, et al. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. *PLoS Med* 2021;18(8): e1003731. doi: 10.1371/journal.pmed.1003731.
6. Genazzani AR, Monteleone P, Giannini A, Simoncini T. Hormone therapy in the postmenopausal years: considering benefits and risks in clinical practice. *Hum Reprod Update* 2021;27(6):1115–1150. doi: 10.1093/humupd/dmab026.
7. Клинические рекомендации РОАГ. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. 2021. Одобрено Минздравом РФ, 2021.
8. 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. doi: 10.1210/je.2015.2236.
9. Armeni E, Lambrinoudaki I, Ceausu I, et al. Maintaining postreproductive health: A care pathway from the European Menopause and Andropause Society (EMAS). *Maturitas* 2016;89:63–72. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.04.013.
10. Baber RJ, Panay N, Fenton A, and the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:109–50. doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166.
11. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2017; 24(7): 728-53. doi.org/10.1097/GME.0000000000000921.
12. Santoro N, Rocca C, Peters BA, Neal-Perry G. The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(1):1-15. doi: 10.1210/clinem/dgaa764.
13. Harlow SD, Gass M, Hall JE et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric* 2012;15(2):105–114. doi:10.3109/13697137.2011.650656.
14. Schoenaker DAJM, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol* 2014; 43(5):1542–1562. doi: 10.1093/ije/dyu09415.
15. Iliodromiti S, Wang W, Lumsden MA, et al. Variation in menopausal vasomotor symptoms outcomes in clinical trials: a systematic review. *BJOG* 2020;127(3):320-333. doi: 10.1111/1471-0528.15990.
16. Proserpio P, Marra S, Campana C, et al. Insomnia and menopause: a narrative review on mechanisms and treatments. *Climacteric* 2020; 23(6):539-549. doi: 10.1080/13697137.2020.1799973.
17. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы Эндокринологии* 2017;63(6):392-426. doi.org/10.14341/probl2017636392-426.
18. Mili N, Paschou SA, Armeni A, et al. Genitourinary syndrome of menopause: a systematic review on prevalence and treatment. *Menopause* 2021;28(6):706-716. doi: 10.1097/GME.0000000000001752.
19. Huvärinen M, Karvanen J, Aukee P, et al. Predicting the age at natural menopause in middle-aged women. *Menopause* 2021;28(7):792-799. doi: 10.1097/GME.0000000000001774.
20. Paramsothy P, Harlow SD, Nan B, et al. Duration of the menopausal transition is longer in women with young age at onset: the multiethnic Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2017;24(2):142–149. doi: 10.1097/GME.0000000000000736.
21. Peltier MR, Verplaetse TL, Roberts W, et al. Changes in excessive alcohol use among older women across the menopausal transition: a longitudinal analysis of the study of women's health across the nation. *Biol Sex Differ* 2020;11:37. doi: 10.1186/s13293-020-00314-7.
22. Peltier MR, Verplaetse TL, Mineur YS, et al. Sex differences in stress-related alcohol use. *Neurobiol Stress* 2019; 10:100149. doi: 10.1016/j.yjnstr.2019.100149.
23. Юренева С.В., Аверкова В.Г. Вазомоторные симптомы в менопаузе: центральные триггеры, эффекторы и новые возможности патогенетической терапии. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2018;5:43-48. doi: 10.17116/rosakush20181805143.
24. Bacon ER, Mishra A, Wang Y, et al. Neuroendocrine aging precedes perimenopause and is regulated by DNA methylation. *Neurobiol Aging* 2019 Feb;74:213-224. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.09.029.
25. Thurston RC, Carroll JE, Levine M, et al. Vasomotor symptoms and accelerated epigenetic aging in the Women's Health

- Initiative (WHI). *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(4):1221-1227. doi: 10.1210/clinem/dgaa081.
26. Miller VM, Kling JM, Files JA, et al. What's in a name: are menopausal "hot flashes" a symptom of menopause or a manifestation of neurovascular dysregulation? *Menopause* 2018;25(6):700-703. doi: 10.1097/GME.0000000000001065.
27. Trémollier F. Assessment and hormonal management of osteoporosis. *Climacteric* 2019;22(2):122-126 doi: 10.1080/13697137.2018.1555582.
28. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. The North American Menopause Society (NAMS). *Menopause* 2021;28(9):973-997. doi: 10.1097/GME.0000000000001831.
29. de Villiers T J, Goldstein SR. Update on bone health: the International Menopause Society White Paper 2021. *Climacteric* 2021;24(5):498-504. doi:10.1080/13697137.2021.1950967.
30. Qi W, Li H, Wang C, et al. The effect of pathophysiological changes in the vaginal milieu on the signs and symptoms of genitourinary syndrome of menopause (GSM). *Menopause* 2021;28:102-108. doi: 10.1097/GME.0000000000001644.
31. Portman DJ, Gass ML. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Maturitas* 2014;79(3):349-354. doi: 10.1097/GME.0000000000000329.
32. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2020;27(9): 976-992. doi: 10.1097/GME.0000000000001609.
33. Turner RJ, Kerber IJ. A theory of eu-estrogenemia: a unifying concept. *Menopause*. 2017; 24(9): 1086-97. doi.org/10.1097/GME.0000000000000895.
34. Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause* 2014;21(4):339-46. doi: 10.1097/GME.0000000000000196.
35. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al; the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med* 2015;175:531. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8063.
36. Gartoulla P, Worsley R, Bell RJ, Davis SR. Moderate to severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for women aged 60 to 65 year. *Menopause* 2015;22(7):694-701. doi: 10.1097/GME.0000000000000383.
37. Tepper PG, Brooks MM, Randolph JF Jr, et al. Characterizing the trajectories of vasomotor symptoms across the menopausal transition. *Menopause* 2016;23:1067-1074. doi: 10.1097/GME.0000000000000676.
38. Maki PM, Wu M, Rubin Leah H, et al. Hot flashes are associated with altered brain function during a memory task. *Menopause* 2020;27(3):269-277. doi: 10.1097/GME.0000000000001467.
39. Dam V, Dobson AJ, Onland-Moret NC, et al. Vasomotor menopausal symptoms and cardiovascular disease risk in midlife: a longitudinal study. *Maturitas* 2020;133:32-41. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.12.011.
40. Gray KE, Katon JG, LeBlanc ES, et al. Vasomotor Symptom Characteristics: Are They Risk Factors for Incident Diabetes? *Menopause* 2018;25(5):520-530. doi: 10.1097/GME.0000000000001033.
41. Stutea P, Spyropouloub A, Karageorgiou V, et al. Management of depressive symptoms in peri- and postmenopausal women: EMAS position statement. *Maturitas* 2020;131:91-101. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.11.002.
42. Zhou Q, Wang B, Hua Q, et al. Investigation of the relationship between hot flashes, sweating and sleep quality in perimenopausal and postmenopausal women: the mediating effect of anxiety and depression. *BMC Women's Health* 2021;21:293. doi: 10.1186/s12905-021-01433-y.
43. Thurston RC, Chang Y, von Kanel R, et al. Sleep characteristics and carotid atherosclerosis among midlife women. *Sleep* 2017;40(2):zsw052. doi: 10.1093/sleep/zsw052.
44. Sabia S, Fayosse A, Dumurgier J, et al. Association of sleep duration in middle and old age with incidence of dementia. *Nat Commun* 2021;12(1):2289 doi: 10.1038/s41467-021-22354-2.
45. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013;20(9):888-902. doi: 10.1097/GME.0b013e3182a122c2.
46. Krychman M, Graham S, Bernick B, et al. The Women's EMPOWER Survey: women's knowledge and awareness of treatment options for vulvar and vaginal atrophy remains inadequate. *J Sex Med* 2017;14:425-433. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.01.011.
47. Cagnacci A, Venier M, Xholli A, et al. Female Sexuality and Vaginal Health Across the Menopausal Age. *Menopause* 2020;27(1):14-19. doi: 10.1097/GME.0000000000001427.
48. Particco M, Djumaeva S, Nappi RE, et al. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): impact on sexual function of vulvovaginal atrophy of menopause *Menopause* 2020;27(4):423-429. doi: 10.1097/GME.0000000000001496.
49. Clayton A H, Juarez EMJ. Female Sexual Dysfunction. *Med Clin North Am* 2019 103(4):681-698. doi: 10.1016/j.mcna.2019.02.008.
50. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.

51. Torrens JI, Sutton-Tyrrell K, Zhao X, et al. Relative androgen excess during the menopausal transition predicts incident metabolic syndrome in mid-life women: SWAN, the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2009;16:257-264. doi: 10.1097/gme.0b013e318185e249.
52. Abdulnour J, Doucet E, Brochu M, et al. The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: a Montreal-Ottawa New Emerging Team group study. *Menopause* 2012;19:760-7. doi: 10.1097/gme.0b013e318240f6f3.
53. Janssen I, Powel LH, Kazlauskaitė R, et al. Testosterone and Visceral Fat in Midlife Women: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) Fat Patterning Study. *Obesity* 2010;18(3):604-610. doi: 10.1038/oby.2009.251.
54. Conde DM, Verdade RC, Valadares ALR, et al. Menopause and cognitive impairment: A narrative review of current knowledge. *World J Psychiatr* 2021;11(8): 412-428. doi: 10.5498/wjp.v11.i8.412.
55. Medic G, Wille M, Eh Hemels M. Short- and long-term health consequences of sleep disruption *Nat Sci Sleep* 2017;9:151-161. doi: 10.2147/NSS.S134864.
56. Brinton RD, Yao J, Yin F, et al. Perimenopause as a neurological transition state. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:393-405. doi: 10.1038/nrendo.2015.82.
57. Mosconi L, Rahman A, Diaz I, et al. Increased Alzheimer's risk during the menopause transition: A 3-year longitudinal brain imaging study. *PLoS One* 2018;13: e0207885 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30540774>.
58. Watt FE. Musculoskeletal pain and menopause. *Post Reprod Health* 2018 Mar;24(1):34-43. doi: 10.1177/2053369118757537.
59. Wang A, Zawadzki N, Hedlin H, et al. Reproductive history and osteoarthritis in the Women's Health Initiative. *Scand J Rheumatol* 2021; 50(1):58-67. doi: 10.1080/03009742.2020.1751271.
60. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48(1):16-31 doi: 10.1093/ageing/afy169.
61. Pesonen H, Laakkonen EK, Hautasaari P, et al. Perimenopausal women show modulation of excitatory and inhibitory neuromuscular mechanisms. *BMC Womens Health* 2021;21(1):133. doi: 10.1186/s12905-021-01275-8
62. Kirk B, Miller S, Zanker J, et al. A clinical guide to the pathophysiology, diagnosis and treatment of osteosarcopenia. *Maturitas* 2020;140:27-33. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.05.012.
63. Laskou F, Patel HP, Cooper C, Dennison E. A pas de deux of osteoporosis and sarcopenia: osteosarcopenia. *Climacteric* 2021 doi: 10.1080/13697137.2021.1951204.
64. Mandelli A, Tacconi E, Levinger I, et al. The role of estrogens in osteosarcopenia: from biology to potential dual therapeutic effects. *Climacteric* 2021. DOI: 10.1080/13697137.2021.1965118.
65. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of CVD in women-2011 update. A guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(11):1243-62. doi: 10.1161/CIR.0b013e31820faaf8.
66. Lumsden MA, Davies M, Sarri G, et al. Diagnosis and Management of Menopause: The National Institute of Health and Care Excellence (NICE) Guideline *JAMA Intern Med* 2016 Aug 1;176(8):1205-6. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.2761.
67. Приказ МЗ РФ от 20.10.20 № 1130н Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерства и гинекология.pdf.
68. Meggiolaro A, Unim B, Semyonov L, et al. The role of Pap test screening against cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ter* 2016;167(4):124-39. doi: 10.7417/CT.2016.1942.
69. Bevers TB, Helvie M, Bonaccio E, et al. Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(11):1362-1389. doi: 10.6004/jccn.2018.0083.
70. Клинические рекомендации. Доброкачественная дисплазия молочной железы. Одобрено Минздравом РФ, 2020. <https://mz.mosreg.ru/download/document/9270073>.
71. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2019 Jan;30(1):3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
72. Jiang X, Gruner M, Trémollières F. Diagnostic accuracy of FRAX in predicting the 10-year risk of osteoporotic fractures using the USA treatment thresholds: A systematic review and meta-analysis. *Bone* 2017;99:20-25. DOI: 10.1016/j.bone.2017.02.008.
73. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16:177-189. doi: 10.1038/s41574-019-0310-7.
74. Wang C, Yuan Y, Zheng M, et al. Association of Age of Onset of Hypertension With Cardiovascular Diseases and Mortality. *Am Coll Cardiol* 2020;75:2921-2930. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.038.
75. El Khoudary SR, Greendale G, Crawford SL. The menopause transition and women's health at midlife a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause* 2019;26(10):1213-1227. doi: 10.1097/GME.0000000000001424.
76. Marchi R, Dell'Agnolo CM, Lopes TCR, et al. Prevalence of metabolic syndrome in pre- and postmenopausal women. *Arch Endocrinol Metab* 2017;61:160-166. doi: 10.1590/2359-3997000000253.
77. Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Anderson CAM, et al. Metabolically healthy obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1857-1865. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.055.

78. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, et al. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6(9):714-72. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30137-2.
79. Cordola Hsu ARC, Ames SL, Xie B, et al. Incidence of diabetes according to metabolically healthy or unhealthy normal weight or overweight/obesity in postmenopausal women: the Women's Health Initiative. *Menopause* 2020;27(6):640-647. doi: 10.1097/GME.0000000000001512.
80. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
81. Brown HL, Warner JJ, Gianos E, et al. Promoting risk identification and reduction of cardiovascular disease in women through collaboration with obstetricians and gynecologists: a Presidential Advisory from the American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Circulation* 2018;137:e843-52. doi: 10.1161/CIR.0000000000000582.
82. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. *Eur Heart J* 2021;42:2439-2454. doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309.
83. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, et al. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention. A Scientific Statement From the American Heart Association *Circulation* 2020;142: e506-e532. doi: 10.1161/CIR.0000000000000912.
84. El Khoudary SR, Venugopal V, Manson JE, et al. Effects of hormone therapy on heart fat and atherosclerosis progression in recently postmenopausal women from the KEEPS Trial. *Menopause* 2020;27:255-62. doi: 10.1097/GME.0000000000001472.
85. Kapoor E, Kling J M, Lobo AS, Faubion SS. Menopausal hormone therapy in women with medical conditions. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2021 Sep 10;101578. doi: 10.1016/j.beem.2021.101578.
86. Cobin RH, Goodman NF on behalf of the AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on Menopause-2017 Update. *Endocr Pract* 2017;23(7):869-881 doi: 10.4158/EP171828.
87. Ding M, Manson JE. Editorial. HDL-c and arterial calcification in midlife women: does an HDL paradox exist? *Menopause* 2021;28(3): DOI: 231-233. 10.1097/GME.0000000000001734.
88. Swabe G, Mathews K, Brooks M, et al. HDL-C and arterial calcification in midlife women: the contribution of estradiol and C-reactive protein. *Menopause* 2021;28(3): 237-246. doi: 10.1097/GME.0000000000001706.
89. Zhou H, Hu Y, Li X, et al. Assessment of the Risk of Venous Thromboembolism in Medical Inpatients using the Padua Prediction Score and Caprini Risk Assessment Model. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25: (11):1091-1104. doi: 10.5551/jat.43653.
90. Юренева С.В., Ермакова Е.И., Глазунова А.В. Диагностика и терапия генитоуринарного менопаузального синдрома у пациенток в пери- и постменопаузе (краткие клинические рекомендации). *Акуш и гин* 2016;5:138-144. doi: 10.18565/aig.2016.5.138-144.
91. Rueda C, Osorio AM, Avellaneda AC, et al. The efficacy and safety of estriol to treat vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a systematic literature review. *Climacteric* 2017;20(4):321-330. doi: 10.1080/13697137.2017.1329291.
92. Юренева С.В., Глазунова А.В., Еприкин Е.Г. и соавт. Клинико-патогенетические аспекты терапии вульвовагинальной атрофии у женщин в постменопаузе. *Акуш и гин* 2017; 6:143-50. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.6.143-50>.
93. Weidlinger S, Schmutz C, Janka N, et al. Sustainability of vaginal estrogens for genitourinary syndrome of menopause — a systematic review. *Climacteric* 2021;24(6):551-559. doi: 10.1080/13697137.2021.1891218.
94. Hirschberg AL, Bitzer J, Cano A, et al. Topical estrogens and non-hormonal preparations for postmenopausal vulvovaginal atrophy: An EMAS clinical guide. *Maturitas* 2021;148:55-61. doi: 10.1016/j.maturitas.2021.04.005.
95. Пущкарь Д.Ю., Гвоздев М.Ю. Динамика симптомов генитоуринарного менопаузального синдрома и частоты рецидивов инфекций нижних мочевых путей у женщин в пери- и постменопаузе на фоне комбинированной терапии препаратом Триожинал®. *Гинекология*. 2018; 20(6): 67-72. <http://dx.doi.org/10.26442/20795696.2018.6.180119>.
96. Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гаургиев Т.А., Опыт применения гормонально-пробиотической терапии в комплексном лечении женщин в пери- и постменопаузальном периодах с хроническим рецидивирующим бактериальном циститом на фоне вульвовагинальной атрофии. *Урология* 2019; 3: 66-71. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2019.3.66-71>.
97. Islam RM, Bell RJ, Green S, et al. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(10):754-766. doi:10.1016/S2213-8587(19)30189-5.
98. Parish SJ, Simon JA, Davis SR, et al. International Society for the Study of Women's Sexual Health Clinical Practice Guideline for the Use of Systemic Testosterone for Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *Climacteric* 2021;24(6): 533-550. doi: 10.1080/13697137.2021.1891773.
99. Rocca WA, Mielke MM, Rocca LG, Stewart EA. Premature or early bilateral oophorectomy: a 2021 update. *Climacteric* 2021;24(5):466-473. doi:10.1080/13697137.2021.1893686.

100. Mishra GD, Chung HF, Cano A, et al. EMAS position statement: predictors of premature and early natural menopause. *Maturitas* 2019;123:82–88 doi: 10.1016/j.maturitas.2019.03.008.
101. Panay N, Anderson RA, Nappi RE, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric* 2020;23(5):426–446, Oct. 2020. doi:10.1080/13697137.2020.1804547.
102. Upton CE, Daniels JP, Davies MC. Premature ovarian insufficiency: the need for evidence on the effectiveness of hormonal therapy. *Climacteric* 2021;24(5):453–458. doi:10.1080/13697137.2021.1902496.
103. Lambrinouadaki I, Paschou SA, Lumsden MA, et al. Premature ovarian insufficiency: a toolkit for the primary care physician. *Climacteric* 2021;24(5):425–437. doi: 10.1080/13697137.2020.1859246.
104. Ulin M, Ali M, Chaudhry ZT, et al. Uterine fibroids in menopause and perimenopause. *Menopause* 2020;27(2):238–242. doi: 10.1097/GME.0000000000001438.
105. Moen MH, Rees M, Brincat M, et al. EMAS position statement: Managing the menopause in women with a past history of endometriosis. *Maturitas* 2010;67(1):94–97. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.04.018.
106. Stute P, Neulen J, Wildt L. The impact of micronized progesterone on the endometrium: a systematic review. *Climacteric* 2016;19(4):316–328. doi:10.1080/13697137.2016.1187123.
107. Sanchez-Rodriguez D, Bergmann P, Body JJ, et al. The Belgian Bone Club 2020 guidelines for the management of osteoporosis in postmenopausal women. *Maturitas* 2020;139:69–89. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.05.006.
108. Gass MLS, Maki P, Shifren JL, et al. NAMS supports judicious use of systemic hormone therapy for women aged 65 years and older. *Menopause* 2015;22(7):685–686 doi: 10.1097/GME.0000000000000491.
109. Canonico M. Hormone therapy and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Maturitas* 2015;82(3):304–307. doi:10.1016/j.maturitas.2015.06.040.
110. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2019;364:k4810. doi: 10.1136/bmj.k4810.
111. Canonico M, Carcaillon L, Plu-Bureau G, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: Impact of the route of estrogen administration and type of progestogen. *Stroke* 2016;47(7): 1734–1741. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013052.
112. Miller VM, Taylor HS, Naftolin F et al. Lessons from KEEPS: the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric* 2021;24(2):139–145. DOI: 10.1080/13697137.2020.1804545.
113. Shufelt CL, Merz CN, Prentice RL, et al. Hormone therapy dose, formulation, route of delivery, and risk of cardiovascular events in menopause: Findings from the Women’s Health Initiative Observational Study. *Menopause* 2014;21:260–6. doi: 10.1097/GME.0b013e31829a64f9.
114. Simon JA, Laliberté F, Duh MS, et al. Venous thromboembolism and cardiovascular disease complications in menopausal women using transdermal versus oral estrogen therapy. *Menopause* 2016;23:600–10. doi: 10.1097/GME.0000000000000590.
115. Gordon JL, Rubinow DR, Watkins L, et al. The effect of perimenopausal transdermal estradiol and micronized progesterone on markers of risk for arterial disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(5). pii: dgz262. doi: 10.1210/clinem/dgz262.
116. Stanczyk FZ, Haggood JP, Winer S, Mishell DR Jr. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. *Endocr Rev* 2013;34:171–208. doi: 10.1210/er.2012-1008.
117. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric* 2016;19(4):349–356. doi: 10.1080/13697137.2016.1183624.
118. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2020;371:m3873. doi.org/10.1136/bmj.m3873.
119. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 2009;113(1):65–73. doi: 10.1097/AOG.0b013e31818e8cd6.
120. Hugon-Rodin J, Perol S, Plu-Bureau G. Menopause and risk of thromboembolic events. Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2021 May;49(5):455–461. doi: 10.1016/j.gofs.2021.03.018.
121. Liu JH. NAMS PRACTICE PEARL. What providers need to know about progestogens in hormone therapy. *Menopause* 2020;28(3) doi: 10.1097/GME.0000000000001674.
122. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane database Syst Rev* 2016;10(10): CD008536. doi:10.1002/14651858.CD008536.pub3.
123. Moro E, Degli Esposti E, Borghese G, et al. The impact of hormonal replacement treatment in postmenopausal, women with uterine fibroids: A state-of-the-art review of the literature. *Med* 2019; 55(9):549. <https://doi.org/10.3390/medicina55090549>.
124. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *The Lancet* 2019;394 (10204):1159–1168. doi:10.1016/S0140-6736(19)31709-X.
125. Boardman HM, Hartley L, Eisingaet A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal

- women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD002229. doi: 10.1002/14651858.CD002229.pub4.
126. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al. ELITE Research Group. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016;374:1221-1231 DOI: 10.1056/NEJMoa1505241.
127. Sriprasert I, Hodis HN, Karim R, et al. Differential effect of plasma estradiol on subclinical atherosclerosis progression in early versus late postmenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:293-300. doi: 10.1210/je.2018-01600.
128. Chedrau P, Pérez-López FR. REVIEW. Metabolic syndrome during female midlife: what are the risks? *Climacteric* 2019 Apr;22(2):127-132. doi: 10.1080/13697137.2018.1561666.
129. Slopian R, Wender-Ozegowska E, Rogowicz-Frontczak A, et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas* 2018;117:6-10. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.08.009.
130. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2017;318:927-938 doi: 10.1001/jama.2017.11217.
131. The North American Menopause Society. Statement on Continuing Use of Systemic Hormone Therapy After Age 65. *Menopause* 2015;22(7):693. doi: 10.1097/GME.0000000000000492.
132. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for contraceptive use, 5th edition, 2015. www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning.
133. Baldwin MK, Jensen JT. Contraception during the perimenopause. *Maturitas* 2013;76: 235–42. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.07.009.
134. Allen RH, Cwiak CA, Kaunitz AM. Contraception in women over 40 years of age. *Can Med Association J* 2013;185(7): 565–573. doi: 10.1503/cmaj.121280.
135. Алгоритм применения менопаузальной гормональной терапии у женщин в период пери- и постменопаузы. Совместная позиция экспертов РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП / под ред. В.Н. Серова, С.В. Юрениной. *Акушерство и гинекология* 2021;3:210-221. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.3.210-221>.
136. Clarke MA, Long BJ, Del Mar Morillo A, et al. Association of endometrial cancer risk with postmenopausal bleeding in women: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2018;178(9): 210-22. <https://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.2820>.
137. Bengtson M.B., Veres K., Nørgaard M. First-time postmenopausal bleeding as a clinical marker of long-term cancer risk: A Danish Nationwide Cohort Study. *Br J Cancer* 2020; 122(3): 445-51. <https://dx.doi.org/10.1038/s41416-019-0668-2>.
138. Lou YY, Kannappan J, Sathiyathasan S. Unscheduled bleeding on HRT- do we always need to investigate for endometrial pathology? *Int J Report Contracept Obstet Gyn* 2017;6(10):4174-78. <http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20174391>.
139. Dave FG, Adedipi T, Disu S, Laaiyemo R. Unscheduled bleeding with hormone replacement therapy. *Obstet Gyn* 2019;21(2):95-101 <https://doi.org/10.1111/tog.12553>.
140. Holloway D. Management of bleeding in women on HRT. *Practice Nursing* 2020;31(12):495-499. doi: 10.12968/pnur.2020.31.12.495.
141. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(1):16-41. doi:10.1093/annonc/mdv484
142. Клинические рекомендации РОАГ. Аномальные маточные кровотечения. Одобрено Минздравом РФ, 2021.
143. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2015; 22(11):1154–1155. doi: 10.1097/GME.0000000000000546.
144. Mintziori G, Lambrinoukaki I, Gouliet DG, et al. EMAS position statement: Non-hormonal management of menopausal vasomotor symptoms. *Maturitas* 2015;81(3):410–413. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.04.009.
145. Moore TR, Franks RB, Fox C. Review of Efficacy of Complementary and Alternative Medicine Treatments for Menopausal Symptoms. *J Midwifery Womens Health* 2017;62(3):286–297. doi: 10.1111/jmwh.12628.
146. Daley A, Stokes-Lampard H, Thomas A, MacArthur C. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane database Syst Rev* 2014;11:CD006108. doi: 10.1002/14651858.CD006108.pub4.
147. Newton KM, Reed SD, Guthrie KA, et al. Efficacy of yoga for vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause* 2014;21(4):339–346. doi: 10.1097/GME.0b013e31829e4baa.
148. Shams T, et al. SSRIs for hot flashes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Gen Intern Med* 2014;29(1):204–213. doi: 10.1007/s11606-013-2535-9.
149. Ярмолинская М.И., Татарова Н.А., Касян В.Н. Эффективность негормональной терапии в лечении женщин с климактерическим синдромом. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2021;21(2): 88–89 .
150. Юренина С. В., Иванец Т. Ю., Ермакова Е. И., Аверкова В. Г. Результаты открытого сравнительного рандомизированного контролируемого клинического исследования применения комбинированной терапии, включающей препарат пинеамин, у женщин в постменопаузе. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020;20(2):86-94. <https://doi.org/10.17116/rosakush2020020186>.

151. Castelo-Branco C, Gambacciani M, Cano A, et al. Review & meta-analysis: isopropanolic black cohosh extract iCR for menopausal symptoms - an update on the evidence. *Climacteric* 2021;24(2):109–119. doi: 10.1080/13697137.2020.1820477.
152. Рафаэлян И.В., Ковалева Л.А. Эффективность и безопасность применения экстракта шимифуги рацемозы в терапии климактерического синдрома в течение года (результаты собственного исследования). *Медицинский совет* 2014;7:54–57. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-7-54-57>.
153. Andreeva E, Tkeshelashvili B. Women dealing with hot flushes: The role of β -alanine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24(9):5148–5154. doi:10.26355/eurrev_202005_21209.
154. Hickey M, Marino JL, Braat S, Wong S. A randomized, double-blind, crossover trial comparing a silicone-versus water-based lubricant for sexual discomfort after breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2016;158(1):79–90. doi: 10.1007/s10549-016-3865-1.
155. Faubion SS, Larkin LC, Stuenkel CA, et al. Management of genitourinary syndrome of menopause in women with or at high risk for breast cancer: consensus recommendations from The North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health Menopause 2018; 25(6):596–608. doi: 10.1097/GME.0000000000001121.
156. Kagan R, Kellogg-Spadt S, Parish S J. Practical Treatment Considerations in the Management of Genitourinary Syndrome of Menopause. *Drugs Aging* 2019;36(10):897–908. doi: 10.1007/s40266-019-00700-w.
157. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, et al. Acute myocardial infarction in women: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133: 916–47. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000351.
158. Anderson DJ, Chung HF, Seib CA, et al. Obesity, smoking, and risk of vasomotor menopausal symptoms: a pooled analysis of eight cohort studies. *Am J Obstet Gynecol* 2020;222(5): P478.e1-478.e17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31705884>.
159. Eckel RH, Jakicic JM, Ard J D, et al. 2013 AAA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;29 (Suppl 2):76-99 doi: 10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1.
160. O'Donovan G, Lee IM, Hamer M, Stamatakis E. Association of «weekend warrior» and other leisure time physical activity patterns with risks for all-cause, cardiovascular disease, and cancer mortality. *JAMA Intern Med* 2017;177(3):335-342. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.8014.
161. LaCroix AZ, Belletiere J, Rillamas-Sun E, et al; Women's Health Initiative (WHI). Association of light physical activity measured by accelerometry and incidence of CHD and CVD in older women. *JAMA Netw Open* 2019;2:e190419. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.0419.
162. Saint-Maurice PF, Coughlan D, Kelly SP, et al. Association of leisure-time physical activity across the adult life course with all-cause and cause-specific mortality. *JAMA Netw Open*. 2019;2:e190355. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.0355.
163. Micha R, Peñalvo JL, Cudhea F, et al. Association Between Dietary Factors and Mortality From Heart Disease, Stroke, and Type 2 Diabetes in the United States. *JAMA* 2017;317:912-924. doi: 10.1001/jama.2017.0947.
164. Samieri C, Sun Q, Townsend MK, et al. The Association Between Dietary Patterns at Midlife and Health in Aging: An Observational Study. *Ann Intern Med*. 2013;159(9):584-591. doi: 10.7326/0003-4819-159-9-201311050-00004.
165. Chlebowski RT, Luo J, Anderson GL, et al. Weight loss and breast cancer incidence in postmenopausal women. *Cancer* 2019;125:205-212. doi: 10.1002/cncr.31687.
166. Santoro A, Angelico G, Travaglini A, et al. New pathological and clinical insights in endometrial cancer in view of the updated ESGO/ESTRO/ESP guidelines. *Cancers (Basel)* 2021 May 26;13(11):2623. doi: 10.3390/cancers13112623.
167. Howe M, Leidal A, Montgomery D, Jackson E. Role of cigarette smoking and gender in acute coronary syndrome events. *Am J Cardiol* 2011;108(10):1382-1386. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.06.059.
168. Ballot O, Ivers H, Ji X, Morin CM. Sleep disturbances during the menopausal transition: the role of sleep reactivity and arousal predisposition. *Behav Sleep Med* 2021 Jun 27:1-13. doi: 10.1080/15402002.2021.1937171.
169. Zhou T, Yuan Y, Xue Q, et al. Adherence to a healthy sleep pattern is associated with lower risks of all-cause, cardiovascular and cancer-specific mortality. *J Intern Med*. 2021 Jul 08 [Epub ahead of print]. doi: 10.1111/joim.13367.
170. Dhana K, Evans DA, Denis A, Rajan KB, et al. Healthy lifestyle and the risk of Alzheimer dementia. Findings from 2 longitudinal studies. *Neurology* 2020;95(4):e374-e383. doi: 10.1212/WNL.0000000000009816.
171. Baumgartner NE, Daniels JM. Estrogen receptor α : a critical role in successful female cognitive aging. *Climacteric* 2021;24:333–339. doi: 10.1080/13697137.2021.1875426.
172. Prakapenka AV, Korol DL. Estradiol selectively regulates metabolic substrates across memory systems in models of menopause. *Climacteric* 2021;24:366–372. doi: 10.1080/13697137.2021.1917537.
173. Li Y, Dreher J-C. A review of the impact of hormone therapy on prefrontal structure and function at menopause. *Climacteric* 2021;24:340–349. doi: 10.1080/13697137.2021.1889500.

174. Rock CL, Thomson C, Ted Gansler T, et al. American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention. *CA Cancer J Clin* 2020 Jul;70(4):245-271. doi: 10.3322/caac.215912020.
175. Arnold M, Jiang L, Stefanick ML, et al. Duration of adulthood overweight, obesity, and cancer risk in the Women's Health Initiative: a longitudinal study from the United States. *PLoS Med* 2016;13(8):e1002081. doi: 10.1371/journal.pmed.1002081.
176. Palmiero P, Maiello M, Cecere A, Ciccone MM. Metabolic syndrome and breast cancer: a dangerous association for postmenopausal women. *Acta Biomed* 2021;92(4):e2021177 DOI: 10.23750/abm.v92i3.11335.
177. Luo J, Chlebowski RT, Hendryx M, et al. Intentional weight loss and endometrial cancer risk. *J Clin Oncol* 2017 Apr 10;35(11):1189-1193. doi: 10.1200/JCO.2016.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Стратификация сердечно-сосудистого риска на основании системы SCORE2 у женщин [82].

<50 лет	50-69 лет
<2.5%	<5%
2.5% to <7.5%	5% to <10%
>7.5%	≥10%

А SCORE2

10-летний риск фатальных и не фатальных СС событий в популяции низкого риска ССЗ

Систолическое АД (мм рт. ст.)	SCORE2		Возраст
	Некурящие	Курящие	
160-179	8 8 9 9	12 12 13 13	65-69
140-159	7 7 7 7	10 10 11 11	
120-139	5 6 6 6	8 9 9 9	
110-119	5 5 5 5	7 7 7 7	
160-179	6 6 7 7	10 10 11 11	60-64
140-159	5 5 5 6	8 8 9 9	
120-139	4 4 4 5	6 7 7 8	
110-119	3 3 4 4	5 6 6 6	
160-179	4 5 5 5	8 8 9 10	55-59
140-159	3 4 4 4	6 7 7 8	
120-139	3 3 3 3	5 5 6 6	
110-119	2 2 3 3	4 4 5 5	
160-179	3 4 4 4	6 7 7 8	50-54
140-159	3 3 3 3	5 5 6 6	
120-139	2 2 2 3	4 4 6 6	
110-119	2 2 2 2	3 3 4 4	
160-179	2 3 3 3	5 5 6 7	45-49
140-159	2 2 2 3	4 4 5 5	
120-139	1 2 2 2	3 3 4 4	
110-119	1 1 1 1	2 2 3 3	
160-179	2 2 2 3	4 4 5 6	40-44
140-159	1 2 2 2	3 3 4 4	
120-139	1 1 1 1	2 3 3 3	
110-119	1 1 1 1	2 2 2 2	
	3.0- 4.0- 5.0- 6.0- 3.9 4.9 5.9 6.9	3.0- 4.0- 5.0- 6.0- 3.9 4.9 5.9 6.9	

Уровень не-ЛПВП холестерина (ммоль/л)

В

SCORE2

10-летний риск фатальных
и не фатальных СС событий в
популяции умеренного риска ССЗ

	Некурящие				Курящие				Возраст	
	3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9	3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9		
65-69	160-179	10	10	11	12	15	16	17	18	
	140-159	8	9	9	9	13	13	14	15	
	120-139	7	7	7	8	10	11	12	12	
	110-119	5	6	6	6	9	9	9	10	
60-64	160-179	7	8	8	9	12	13	14	15	
	140-159	5	6	7	7	10	11	11	12	
	120-139	5	5	5	6	8	8	9	10	
	110-119	4	4	4	5	6	7	7	8	
55-59	160-179	5	6	6	7	10	11	11	12	
	140-159	4	4	5	5	8	8	9	10	
	120-139	3	3	4	4	6	7	7	8	
	110-119	3	3	3	3	5	5	6	6	
50-54	160-179	4	4	5	5	8	8	9	10	
	140-159	3	3	4	4	6	6	7	8	
	120-139	2	2	3	3	5	5	6	6	
	110-119	2	2	2	2	3	4	4	5	
45-49	160-179	3	3	3	4	6	7	8	9	
	140-159	2	2	3	3	5	5	6	6	
	120-139	2	2	2	2	3	4	4	5	
	110-119	1	1	1	2	3	3	3	4	
40-44	160-179	2	2	3	3	5	5	6	7	
	140-159	1	2	2	2	3	4	5	5	
	120-139	1	1	1	2	3	3	3	4	
	110-119	1	1	1	1	2	2	2	3	

Уровень не-ЛПВП холестерина (ммоль/л)

<50 лет	50-69 лет
<2.5%	<5%
2.5% to <7.5%	5% to <10%
≥7.5%	≥10%

С

SCORE2

		10-летний риск фатальных и не фатальных СС событий в популяции высокого риска ССЗ									
		Некурящие				Курящие				Возраст	
Систолическое АД (мм р.т.ст.)	160-179	15	16	17	18	26	27	29	30		65-69
	140-159	12	13	14	14	21	22	23	24		
	120-139	10	10	11	11	16	17	18	19		
	110-119	8	8	8	9	13	14	14	15		
	160-179	11	11	12	13	20	21	23	25	60-64	
	140-159	8	9	9	10	15	16	18	19		
	120-139	6	7	7	8	12	13	14	15		
	110-119	5	5	6	6	9	10	11	11		
	160-179	7	8	9	10	15	16	18	20	55-59	
	140-159	5	6	7	7	11	12	14	15		
	120-139	4	4	5	5	8	9	10	11		
	110-119	3	3	4	4	6	7	8	8		
	160-179	5	5	6	7	11	13	14	16	50-54	
	140-159	3	4	4	5	8	9	10	12		
	120-139	3	3	3	4	6	7	8	9		
	110-119	2	2	2	3	4	5	6	6		
160-179	3	4	4	5	8	10	11	13	45-49		
140-159	2	3	3	4	6	7	8	9			
120-139	2	2	2	2	4	5	6	6			
110-119	1	1	2	2	3	3	4	5			
160-179	2	3	3	4	6	7	9	10	40-44		
140-159	1	2	2	2	4	5	6	7			
120-139	1	1	1	2	3	4	4	5			
110-119	1	1	1	1	2	2	3	3			
		3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9	3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9	Уровень не-ЛПВП холестерина (ммоль/л)	

D

SCORE2

10-летний риск фатальных
и не фатальных СС событий в
популяции очень высокого риска ССЗ

	Некурящие				Курящие				Возраст	
	3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9	3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9		
Систолическое АД (мм рт. ст.)	160-179	27	28	30	31	41	42	44	46	65-69
	140-159	22	23	24	26	34	36	37	39	
	120-139	18	19	20	21	28	30	31	33	
	110-119	15	16	16	17	23	24	26	27	
	160-179	20	21	22	24	33	35	37	39	60-64
	140-159	16	17	18	19	27	29	30	32	
	120-139	12	13	14	15	22	23	25	26	
	110-119	10	11	11	12	17	18	20	21	
	160-179	14	15	17	18	26	28	31	33	55-59
	140-159	11	12	13	14	21	23	24	26	
	120-139	8	9	10	11	16	18	19	21	
	110-119	7	7	8	9	13	14	15	16	
160-179	10	11	12	14	21	23	25	28	50-54	
140-159	8	9	9	11	16	18	19	22		
120-139	6	6	7	8	12	13	15	17		
110-119	4	5	5	6	9	10	11	13		
160-179	7	8	9	10	16	18	21	23	45-49	
140-159	5	6	7	8	12	14	15	17		
120-139	4	4	5	6	9	10	12	13		
110-119	3	3	4	4	7	8	9	10		
160-179	5	6	7	8	13	15	17	19	40-44	
140-159	4	4	5	6	9	11	12	14		
120-139	3	3	3	4	7	8	9	10		
110-119	2	2	2	3	5	6	6	7		

Уровень не-ЛПВП холестерина (ммоль/л)

Примечание. 10-летний риск фатальных и не фатальных сердечно-сосудистых событий подсчитывается с учетом 4-х факторов риска: возраст, курение, уровень систолического АД и уровень не-ЛПВП холестерина, представляющего весь холестерин, за вычетом ЛПВП холестерина, т.е. включающий все атерогенные фракции (липопротеины низкой, очень низкой, промежуточной плотности и ЛП(а) в популяции лиц с низким, умеренным, высоким и чрезмерно высоким риском ССЗ.

SCORE2 позволяет прогнозировать риск у данной пациентки на перспективу, следуя вверх по графе «возраст», и показывает важность отказа от курения или снижения уровня АД.

Приложение 2

Наименование препаратов для МГТ, зарегистрированных в РФ, и схемы их применения [7]

А. Терапия эстрогенами

Наименование ЛС	Дозы и кратность назначения ЛС	Длительность применения
Эстрадиола валерат 2 мг, драже	По 1 драже в день в течение 21 дня в месяц	В течение 1 года, далее длительность терапии определяется индивидуально
Эстрадиол 0,06% — гель трансдермальный	Максимальная суточная доза 3 мг эстрадиола (5,0 г геля), стандартная суточная доза 1,5 мг эстрадиола (2,5 г геля), низкая суточная доза #0,75 мг эстрадиола (1,25 г геля) в непрерывном режиме[88]	В течение 1 года, далее длительность терапии определяется индивидуально
Эстрадиол 0,1% гель трансдермальный	Максимальная суточная доза 1,5 мг эстрадиола (1,5 г геля), стандартная суточная доза 1 мг эстрадиола (1,0 г геля), низкая суточная доза 0,5 мг эстрадиола (0,5 г геля); В непрерывном режиме	В течение 1 года, далее длительность терапии определяется индивидуально
Эстрадиол терапевтическая система трансдермальная	Стандартная суточная доза 50 мкг/сут.	В течение 1 года, далее длительность терапии определяется индивидуально
Эстриол — 2 мг таблетированный препарат	В непрерывном режиме	В течение 1 года, далее длительность терапии определяется индивидуально
Эстриол (суппозитории вагинальные) — 0,5 мг. Эстриол (крем вагинальный) — 1 мг/г.	В начале лечения ежедневно в течение 2 недель (максимально до 4 недель), по мере улучшения 2 раза в неделю длительно	В течение 1 года, далее длительность терапии определяется индивидуально
Лактобактерии + 2,0 мг Прогестерон + 0,2 мг Эстриол	По 2 капсулы 1 раз в сутки вагинально в течение 20 дней до облегчения симптомов (терапия насыщения), затем по 1 капсуле в сутки 2 раза в неделю (поддерживающая терапия).	При необходимости возможно повторение курсов терапии. Необходимо применять наименьшую эффективную дозу в течение наиболее короткого промежутка времени

Наименование ЛС	Дозы и кратность назначения ЛС	Длительность применения
Лактобактерии ацидофильные+эстриол	По 1 вагинальной таблетке ежедневно на протяжении 6–12 дней, далее поддерживающая доза составляет 1 вагинальную таблетку 1–2 раза в неделю.	При необходимости возможно повторение курсов терапии.

В. Терапия прогестагенами

Наименование ЛС	Дозы и кратность назначения ЛС	Длительность применения
Дидрогестерон	10–20 мг на срок 10–14 дней во вторую фазу цикла В составе МГТ: 10–20 мг внутрь в течение 14 дней в рамках 28-дневного цикла	в течение 1 года, в дальнейшем по показаниям
Прогестерон (микронизированный)	200–400 мг в течение 10–14 дней во вторую фазу цикла В составе МГТ в перименопаузе: 200 мг в течение 12–14 дней В составе МГТ в постменопаузе: 100–200 мг ежедневно	в течение 1 года, в дальнейшем по показаниям
Левоноргестрел внутриматочная система	Т-образный стержень с контейнером, содержащим 52 мг левоноргестрела; поддерживает выделение левоноргестрела в полость матки на уровне 20 мкг/сут); ввести в полость матки однократно;	устанавливается на 5 лет

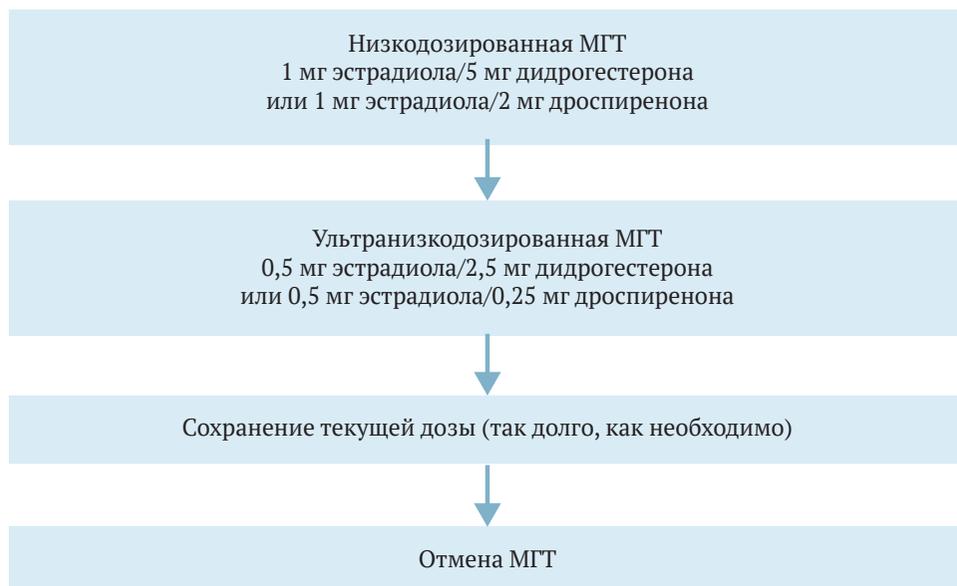
С. Терапия комбинированными эстроген-гестагенными препаратами

Наименование ЛС	Дозы и кратность назначения ЛС	Длительность применения
Комбинированная эстроген-гестагенная терапия в циклическом режиме		
Эстрадиол 2мг/дидрогестерон 10 мг	28 таблеток в месяц, по 1 таблетке в день	в течение 1 года, в дальнейшем по показаниям
Эстрадиол 2 мг/левоногестрел 150	мкг по 1 таблетке в день в течение 21 дня с последующим 7ми дневным перерывом	в течение 1 года, в дальнейшем по показаниям
Эстрадиола валерат 2 мг/ норгестрел 500 мкг (не ранее 12 месяцев после последней менструации)	по 1 таблетке в день в течение 21 дня с последующим 7ми дневным перерывом	в течение 1 года, в дальнейшем по показаниям
Эстрадиол 1мг/дидрогестерон 10 мг (не ранее 6 месяцев после последней менструации или в постменопаузе)	28 таблеток в месяц, по 1 таблетке в день	в течение 1 года, в дальнейшем по показаниям
Эстрадиола 0,1% накожный гель, Эстрадиола накожный пластырь + Микронизированный прогестерон (перорально или вагинально)/ дидрогестерон перорально	Трансдермальные формы эстрогенов назначаются в максимальной, стандартной или низкой дозе. Микронизированный прогестерон (перорально или вагинально) в дозе 200–300 мг в сутки в зависимости от ИМТ; дидрогестерон перорально 10–20 мг в сутки на срок не менее 12–14 дней	в течение 1 года, в дальнейшем по показаниям
Комбинированная эстроген-гестагенная терапия в непрерывном режиме (в постменопаузе)		
Эстрадиол 1мг/дидрогестерон 5 мг	28 таблеток в месяц, по 1 таблетке в день непрерывно	в течение 1 года, в дальнейшем по показаниям
Эстрадиол 1мг/дроспиренон 2 мг	28 таблеток в месяц, по 1 таблетке в день непрерывно	в течение 1 года, в дальнейшем по показаниям

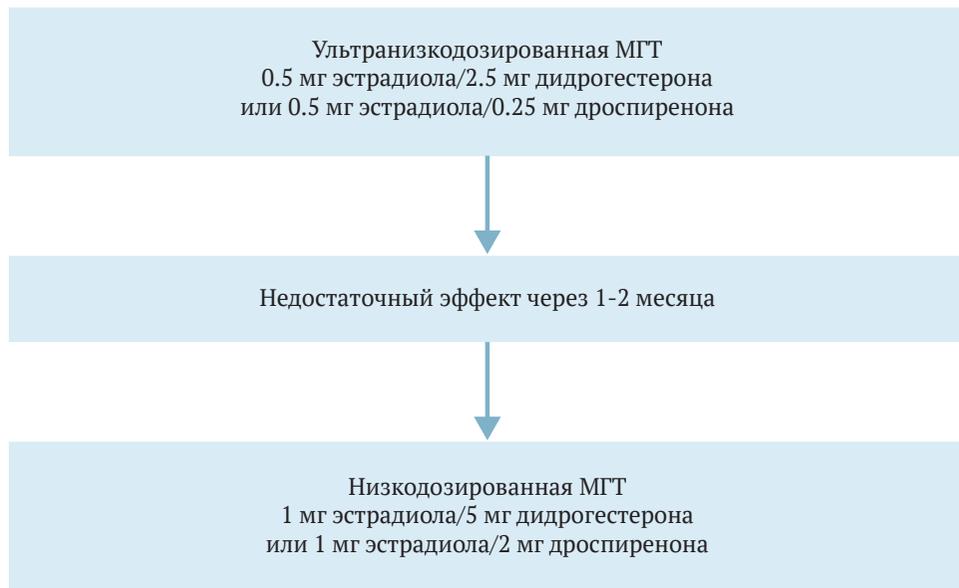
Наименование ЛС	Дозы и кратность назначения ЛС	Длительность применения
Комбинированная эстроген-гестагенная терапия в непрерывном режиме (в постменопаузе)		
Эстрадиола 0,06% — накожный гель, Эстрадиола 0,1% накожный гель, Эстрадиола накожный пла- стырь + Микронизированный прогестерон (перорально или вагинально)/ дидрогестерон перорально	Используется стандартная доза- 1,5 мг эстрадиола 0,06% накожного геля (2,5 г); 1,0 мг эстрадиола 0,1% накожного геля (1,0 г). Прогестерон использует- ся перорально или вагинально в дозе 100 мг в сутки; дидроге- стерон в дозе 10 мг непрерывно ежедневно, может использоваться внутриматочная система с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС)	в течение 1 года, в дальнейшем по показаниям

Приложение 3 [7]

А. Переход с низкодозированного на ультранизкодозированный режим МГТ в постменопаузе



В. Переход с ультранизкодозированного на низкодозированный режим МГТ в постменопаузе



Приложение 3

Показания к переводу пациенток с КОК на МГТ [135]

Предполагаемые критерии (достаточно 1-го критерия)

1. Менопаузальные симптомы на фоне отмены КОК
2. Менопаузальные симптомы/генитоуринарный менопаузальный синдром на фоне отмены КОК, в том числе в безгормональный период
3. Пациентка принимает КОК off-label с целью коррекции менопаузальных симптомов в любом возрасте
4. Наличие других показаний к МГТ (профилактика остеопороза и др.) — оценка риска переломов, например опросник FRAX
5. Если прекратилась закономерная менструальноподобная реакция или по запросу пациентки — ФСГ более 30 МЕ/л при двухкратном измерении в безгормональный период

Приложение 4

Возможные причины кровотечений на фоне МГТ [135]

Причины	Подробнее	Тактика
Заболевания матки	Аденомиоз Субмукозные миомы Полипы эндометрия Эндометрит с атрофией Гиперплазия/рак эндометрия	Диагностика и исключение данных заболеваний
Заболевания шейки матки	Рак Цервицит	Диагностика и исключение данных заболеваний
Приверженность к терапии	Пропуск приема таблеток Прием «неправильных» таблеток и т. д.	Беседа с пациентом о важности приема терапии, о долгосрочных эффектах, о связи незапланированных кровотечений с нарушением режима приема препарата МГТ
Лекарственное взаимодействие	Препараты, влияющие на метаболизм эстрогенов и гестагенов: <ul style="list-style-type: none"> • противосудорожные; • противомикробные (рифампицин, рифабутин, невирапин и т.д.); • фитопрепараты, содержащие зверобой; • ритонавир, нелфинавир 	Беседа для выявления факта приема препаратов, объяснение возможной причины кровотечения, возобновление терапии после отмены препаратов
Хронические и острые заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)	Заболевания ЖКТ, которые могут снизить всасывание лекарственных средств: <ul style="list-style-type: none"> • целиакия; • язвенный колит; • болезнь Крона; • диарея, синдром мальабсорбции 	Выявление, диагностика и лечение данных заболеваний
Ожирение	Повышенный уровень продукции эндогенных эстрогенов жировой тканью, которые могут воздействовать на эндометрий	Беседа с пациентом о необходимости коррекции пищевого поведения и физической активности, подбор терапии с учетом анамнеза (более низкие дозы эстрогенов)
Соотношение эстроген/гестаген		Коррекция соотношения

Приложение 5

Алгоритм управления кровотечениями при применении МГТ [135].



Приложение 6

Шкалы оценки уровней достоверности доказательств (УДД) и уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации [7]

Табл. 1

Шкала оценки УДД для методов диагностики (диагностических вмешательств).

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Табл. 2

Шкала оценки УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств).

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Табл. 3

Шкала оценки УУР для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств).

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Методическая учебная литература

С.В. ЮРЕНЕВА, А.Г. СЫРКАШЕВА, С.Г. ПЕРМИНОВА, В.Ю. СМОЛЬНИКОВА,
Е.В. МИТЮРИНА, О.В. РОГАЧЕВСКИЙ, Г.Р. БАЙРАМОВА, С.В. ПАВЛОВИЧ,
Г.Т. СУХИХ

ВЕДЕНИЕ ЖЕНЩИН В ПЕРЕХОДНОМ ПЕРИОДЕ И РАННЕЙ ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Учебное пособие

Ответственный редактор

Дизайн, верстка

Формат.....

Тираж 1000 экз. Год выпуска 2022.

Издательство

