



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Менопауза и климактерическое состояние у женщины

МКБ 10: N95.1

Год утверждения (частота пересмотра): 2016 (пересмотр каждые 3 года)

ID: KP117

URL

Профессиональные ассоциации

- Российское общество акушеров-гинекологов Российская ассоциация по менопаузе

Оглавление

- Ключевые слова
- Список сокращений
- Термины и определения
- 1. Краткая информация
- 2. Диагностика
- 3. Лечение
- 4. Реабилитация
- 5. Профилактика
- 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Связанные документы
- Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента
- Приложение В. Информация для пациентов
- Приложение Г.

Ключевые слова

- менопауза
- период менопаузального перехода
- перименопауза
- постменопауза
- эстрогенный дефицит
- климактерические расстройства
- приливы жара
- вагинальная атрофия
- остеопороз
- менопаузальная гормональная терапия

Список сокращений

- АМГ** — антимюллеровый гормон
- АД** — артериальное давление
- ВА** — вагинальная атрофия
- ВМС** — вазомоторные симптомы
- ВОЗ** — Всемирная организация здравоохранения
- ВТЭ** — венозная тромбоэмболия
- ГЭ** — гиперплазия эндометрия
- ГУМС** — генитоуринарный менопаузальный синдром
- ДГЭА** — дегидроэпиандростерон
- ДЭРА** — двухэнергетическая рентгенабсорбциометрия
- Е2** — эстрадиол
- Е2В** — эстрадиола валерат
- ИБС** — ишемическая болезнь сердца
- ИМТ** — индекс массы тела
- ИСЭВ** — индекс созревания эпителия влагалища
- КОК** — комбинированные оральные контрацептивы
- КЭЭ** — конъюгированные эквинные эстрогены
- ЛНГ-ВМС** — внутриматочная система с левоноргестрелом
- ЛПВП-ХС** — липопротеины высокой плотности холестерина
- ЛПНП-ХС** — липопротеины низкой плотности холестерина
- МГТ** — менопаузальная гормональная терапия
- МПА** — медроксипрогестерона ацетат
- НМ** — недержание мочи
- ОТ** — объем талии
- ПМ** — последняя менструация
- ПНЯ** — преждевременная недостаточность яичников
- РКИ** — рандомизированное контролируемое исследование
- РМЖ** — рак молочной железы
- СИОЗС** — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
- СЭРМ** — селективный эстроген-рецепторный модулятор
- ФСГ** — фолликулостимулирующий гормон
- ХС** — холестерин
- ЧАФ** — число антральных фолликулов
- ИМС** — международное общество по удержанию мочи

Термины и определения

Вазомоторные нарушения — проявление всех форм нарушений вегетативной регуляции (приливы, лабильность АД и пульса, расстройство дыхания, повышенная потливость и т.д.).

Генитоуринарный синдром — симптомокомплекс, ассоциированный со снижением эстрогенов и других половых стероидов, включающий в себя изменения, возникающие в наружных половых органах, промежности, влагалище, уретре и мочевом пузыре.

Недержание мочи — непроизвольное выделение мочи, являющееся социальной или гигиенической проблемой, при наличии объективных проявлений неконтролируемого мочеиспускания

Приливы жара — резкий приток тепла к лицу и к верхней половине тела (шея, руки, грудь), который может сопровождаться кратковременным подъемом центральной температуры тела, испариной, потоотделением и заканчиваться ознобом.

Постменопаузальный остеопороз — системное заболевание скелета, характеризующееся нарушением архитектоники костной ткани и прогрессирующим уменьшением минеральной плотности костной ткани, что приводит к снижению прочности кости и повышению риска переломов.

Эмоционально-аффективные расстройства включают различные формы депрессии, тревожные и панические расстройства, фобии, обсессивно-компульсивные расстройства.

Этапы репродуктивного старения женщин — клинико-гормональная характеристика этапов старения репродуктивной системы (Stages of Reproductive Aging Workshop — STRAW) разработаны в 2001 г. и пересмотрены в 2011 г. с учетом результатов крупных когортных исследований, проведенных в течение последующих 10 лет (STRAW+10) [1] (рис. 1).

1. Краткая информация

1.1 Определения

Менопауза — последняя менструация (ПМ) отражает окончательное прекращение менструальных циклов вследствие потери фолликулярной активности яичников [1,2].

Климактерический синдром - симптомокомплекс, характеризующийся приливами, гипергидрозом, сердцебиением, нарушением сна, а также различными психическими, поведенческими и эмоционально-аффективными расстройствами на фоне нарушения процессов адаптации к эстрогендефицитному состоянию [2].

1.2 Этиология и патогенез

Период менопаузы характеризуется постепенным снижением, а затем и «выключением» функции яичников (в первые 1–3 года постменопаузы в яичниках обнаруживают лишь единичные фолликулы, в последующем они полностью исчезают). Развившееся в результате этого состояние гипергонадотропного гипогонадизма характеризуется изменением функции лимбической системы, нарушением секреции нейрогормонов, развитием инволютивных и атрофических процессов в репродуктивных и не репродуктивных органах-мишенях [3]. Несмотря на универсальность эндокринных сдвигов в ходе репродуктивного старения, у разных женщин отдельные стадии этого процесса могут отличаться по своей продолжительности и сопровождаться различными специфическими симптомами (вазомоторными, психо-эмоциональными, вагинальными, сексуальными и др.) и признаками: потерей костной массы, формированием неблагоприятного профиля сердечно-сосудистого риска вследствие развития абдоминального/висцерального ожирения, дислипидемии, эндотелиальной дисфункции, нарушения толерантности к глюкозе и др. [4–8]. Выявлена корреляционная зависимость между вазомоторными симптомами и инсулинорезистентностью, эндотелиальной дисфункцией, повышением кальцификации аорты и толщиной интимы-медии (ТИМ) сонной артерии, уровнем маркеров коагуляции и воспаления [9–12].

Все структуры мочеполового тракта являются эстроген-зависимыми, поэтому в ответ на снижение уровня половых стероидов в слизистой влагалища, вульвы, мочевого тракта, соединительной ткани и мышцах малого таза развиваются ишемия и атрофические изменения. Вследствие этого, происходит резкое защелачивание влагалищной среды, могут возникать дисбиотические процессы и различные нарушения мочеиспускания, формирующие генитоуринарный синдром [13,14].

Эстрогенный дефицит приводит к чрезмерной продукции остеобластами прорезорбтивного цитокина RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand) и снижает секрецию антирезорбтивного белка остеопротегерина [15]. 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 [16]. Увеличение резорбции кости и уменьшение процессов ее формирования приводят к снижению прочности костной ткани, переломам при минимальной нагрузке на скелет (низкотравматические переломы) [17].

1.3 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 географического региона проживания женщин [18], в РФ он колеблется от 49 до 51 года [2]. Возрастная группа женщин в пери- и постменопаузе в нашей стране составляет более 21 млн., при этом женщины живут практически 1/3 своей жизни в условиях дефицита эстрогенов [2].

Около 75% женщин в возрасте от 45 до 55 лет предъявляют жалобы на приливы, при этом в 28,5% случаев — средней или тяжелой степени выраженности [6,8]. Вазомоторные симптомы чаще возникают в позднем периоде менопаузального перехода и особенно выражены в первые годы постменопаузы, средняя продолжительность приливов составляет 7,4 года, однако в последнее время появляется все больше данных проспективных исследований о том, что у значительного числа женщин они могут продолжаться ≥ 10 лет [6,19,20].

1.4 Кодирование по МКБ-10

N95.1 – Менопауза и климактерическое состояние у женщины

1.5 Классификация

Выделяют следующие типы менопаузы:

- самопроизвольная (естественная) менопауза;
- ятрогенная (вторичная) менопауза, наступившая в результате двухсторонней овариоэктомии (хирургическая менопауза), химио- или лучевой терапии.
- преждевременная менопауза (до 40 лет);
- ранняя (40–44 года);
- своевременная (45–55 лет);
- поздняя (старше 55 лет).

В 2001 г. впервые была разработана клинико-гормональная характеристика этапов старения репродуктивной системы (Stages of Reproductive Aging Workshop — STRAW), пересмотренная в 2011 г. с учетом результатов крупных когортных исследований, проведенных в течение последующих 10 лет (STRAW+10) (1) (рис. 1).

Рис. 1. STRAW+10: стадии старения репродуктивной системы женщин [26].

Период менопаузального перехода характеризуется вариабельностью циклов, начинается в 40–45 лет и заканчивается с наступлением менопаузы. Отмечаются различные уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), E2 и снижение ингибина В и антимюллерова гормона (АМГ). На фоне задержек менструаций могут появляться вазомоторные, психологические, урогенитальные симптомы дефицита эстрогенов.

Менопауза — стойкое прекращение менструаций, это последняя самостоятельная менструация, обусловленная возрастным снижением гормональной и «выключением» репродуктивной функции яичников. Дата оценивается ретроспективно: спустя 12 мес. отсутствия менструации. Выделяют **преждевременную менопаузу** (до 40 лет), **раннюю** (40–45 лет), **своевременную** (46–54 года) и **позднюю** (старше 55 лет).

Перименопауза включает период менопаузального перехода + 12 мес. после последней самостоятельной менструации.

Постменопауза — период после наступления менопаузы.

Различают *фазы раннего постменопаузального периода*: +1a, +1b, +1c. Характерно прогрессирующее повышение уровней ФСГ, снижение E2, АМГ и ингибина В. Эта фаза продолжается 5–8 лет, чаще персистируют симптомы климактерического синдрома.

Поздняя постменопаузальная фаза (+2). Вазомоторные симптомы менее выражены, но могут персистировать в 15 % случаев длительное время. На первый план выходит соматическое старение.

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

- Рекомендовано при опросе пациентки обращать внимание на наличие следующих симптомов и признаков [2,21,22,23,24]:

- вазомоторные — приливы, повышенная потливость;

- психо-эмоциональные — депрессия, раздражительность, возбудимость, расстройство сна, слабость, снижение памяти и концентрации внимания;

- урогенитальные и сексуальные — зуд, жжение, сухость во влагалище, диспареуния, дизурия;

- скелетно-мышечные — ускорение потери костной ткани (остеопения, остеопороз); повышение риска переломов; саркопения

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

Комментарий: Большинство эпидемиологических и клинических исследований показывают, что многие женщины испытывают более одного из этой группы симптомов в течение отдельных стадий старения репродуктивной системы.

Сбор анамнеза подразумевает тщательный опрос пациентки относительно жалоб, наследственной патологии (наличие онкологических заболеваний: рак молочной железы, эндометрия, яичников, кишечника, тромбоэмболических осложнений, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, включая переломы), вредных привычек, сопутствующих эндокринных и системных заболеваний, хирургических вмешательств, гинекологической патологии, текущей или проводимой ранее лекарственной терапии.

- Рекомендовано определение стадии репродуктивного старения [1]

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

- Рекомендовано для определения тяжести менопаузальных симптомов проводить анкетирование. (Шкала Грина) для оценки степени тяжести симптомов (*приложение Г*).[24,29]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

2.2 Лабораторная диагностика

- Рекомендуется проводить гормональное обследование [2,21,22,23,24,26], особенно, в случае неясного менопаузального статуса:

- уровень ФСГ в крови на 2-4 день менструального цикла;

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

- уровень эстрадиола в крови;

Уровень убедительности рекомендаций D, уровень достоверности доказательств – 4)

-уровень АМГ в крови у женщин в возрасте до 40 лет с подозрением на преждевременную недостаточность яичников;

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

-уровень ТТГ в крови для дифференциальной диагностики заболеваний щитовидной железы;

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

- уровень пролактина в крови для дифференциальной диагностики нарушений менструального цикла

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

- Рекомендуется при наличии клинических признаков генитоуринарного синдрома проводить [13,14]:

- цитологическое исследование: определение индекса созревания эпителия влагалища (ИСЭВ);

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

- определение pH влагалищного содержимого.

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

- Рекомендуется при наличии переломов в анамнезе/ наличии факторов риска остеопороза определение уровня витамина D [27].

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

2.3 Инструментальная диагностика

- Рекомендуется измерение уровня артериального давления (АД), как важного фактора риска сердечно-сосудистых нарушений [21,22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2b)

- Рекомендуется измерение окружности талии (ОТ), как ключевого фактора висцерального ожирения [22].

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

- Рекомендуется определение веса, роста и вычисление индекса массы тела (ИМТ), как важного фактора риска метаболических нарушений [21,22].

Уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств – 2a)

- Рекомендуется проведение трансвагинальной ультрасонографии для определения признаков «старения» яичников, уменьшения их объема и измерения числа антральных фолликулов (ЧАФ)[21,22,23,24,26].

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

- Рекомендуется при наличии нарушений мочеиспускания проведение комплексного уродинамического исследования [28].

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

Комментарий: Комплексное уродинамическое исследование проводится при недержании мочи и других нарушениях мочеиспускания. В ходе исследования определяют: физиологический и максимальный объем мочевого пузыря, максимальную скорость потока мочи, максимальное уретральное сопротивление, индекс уретрального сопротивления, наличие или отсутствие внезапных подъемов уретрального и/или детрузорного давления, наличие остаточной мочи. Полученные данные позволяют определить форму и степень тяжести недержания мочи и других нарушений мочеиспускания и разработать план ведения пациентки.

- Рекомендуется при наличии переломов в анамнезе/ наличии факторов риска остеопороза проведение денситометрии (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА) поясничного отдела позвоночника и шейки бедра [29].

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

Комментарий: Критерии ВОЗ по интерпретации результатов ДЭРА у женщин:

1. норма — показатели T-критерия от +2,5 до –1 стандартных отклонений от пиковой костной массы;
 2. остеопения — показатели T-критерия от –1 до –2,5 стандартных отклонений;
 3. остеопороз — показатели T-критерия –2,5 стандартных отклонений и ниже;
 4. тяжелый остеопороз — показатели T-критерия –2,5 стандартных отклонений и ниже с наличием в анамнезе одного и более переломов.
- Рекомендуется при наличии факторов риска остеопороза проводить оценку индивидуальной 10-летней вероятности переломов (FRAX) у женщин в постменопаузе старше 50 лет [29].

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

3. Лечение

3.1 Гормональное лечение

- Рекомендуется при наличии климактерических проявлений средней и тяжелой степени назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) [2,21,22,23,24].

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

Комментарий: Цель МГТ - частично восполнить дефицит половых гормонов, используя минимально-оптимальные дозы гормональных препаратов, способные улучшить общее состояние больных, купировать климактерические симптомы, обеспечить профилактику поздних обменных нарушений, и которые не сопровождаются побочными эффектами.

- Рекомендуется учитывать следующие показания для назначения МГТ [2,21,22,23,24,26].
 - Вазомоторные симптомы с изменением настроения, нарушением сна.
 - Симптомы генитоуринарного синдрома, сексуальная дисфункция.
 - Профилактика и лечение остеопороза.
 - Низкое качество жизни, связанное с климактерием, включая артралгии, мышечные боли, снижение памяти.
 - Преждевременная и ранняя менопауза.
 - Двусторонняя овариэктомия.

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

- Не рекомендуется назначать МГТ при отсутствии четкого показания для ее применения, т.е. значимых симптомов или физических последствий дефицита эстрогенов [2,21,22,23,24].

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

- Не рекомендуется назначать МГТ при следующих заболеваниях и состояниях (противопоказания) [2,21,22,23,24]:
 - Кровотечение из половых путей неясного генеза;
 - Рак молочной железы, эндометрия, яичников;
 - Острый гепатит;
 - Острый тромбоз глубоких вен;
 - Острая тромбоэмболия;
 - Аллергия к ингредиентам МГТ;
 - Кожная порфирия;
 - Рак молочной железы ЭР+, рак эндометрия (в анамнезе);
 - Тяжелая дисфункция печени;
 - Менингиома (для гестагенов);
 - Венозный тромбоз и эмболия (в анамнезе).

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

- Рекомендуется перед назначением МГТ проведение комплексного обследования для выявления риска возможных побочных эффектов, которое включает [2,21]:
 - УЗИ органов малого таза.

Комментарий: при толщине эндометрия до 4 мм МГТ не противопоказана, до 7 мм — назначаются прогестагены 12–14 дней и проводится контроль УЗИ на 5-й день менструальноподобного кровотечения; > 7 мм — проводится гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание;

- обследование молочных желез: осмотр, пальпация, маммография в 2 проекциях в 35–40 лет каждые 2 года, при неблагоприятном анамнезе и после 50 лет — ежегодно;

- липидограмма (уровень общего холестерина крови, ЛПНП-ХС, ЛПВП-ХС);

- уровень глюкозы в крови натощак

Комментарий: при подозрении на наличие метаболического синдрома или сахарного диабета 2 типа рекомендуется проведение перорального 2-часового глюкозотолерантного теста, как самого надежного индикатора нарушения толерантности к глюкозе.

- онкоцитологическое исследование — PAP-тест;

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

- Рекомендуется проведение ряда дополнительных обследований при соответствующих данных анамнеза и показаниях [2,21,22,23,24]:

-УЗИ печени и печеночные ферменты;

-колоноскопия;

-гемостазиограмма + D-димер;

-анализ крови на тромбофилические мутации.

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

- Рекомендуется индивидуальный подбор режима и пути введения препаратов МГТ с учетом выраженности симптомов, персонального и семейного анамнеза, результатов соответствующих исследований, предпочтений и ожиданий женщины [2,21,22,23,24].

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

Комментарий: Следует придерживаться так называемой «временной гипотезы»: начинать МГТ в возрасте моложе 60 лет или при длительности постменопаузы менее 10 лет. МГТ включает широкий спектр гормональных препаратов и путей введения, которые потенциально имеют различные риски и преимущества.

3.1.1 Режимы и характеристики МГТ

- Рекомендована монотерапия эстрогенами у женщин с удаленной маткой вне зависимости от фазы климактерия [2,21,22,23,24].

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

Комментарий: Необходимо учитывать показания к гистерэктомии и объем операции (тотальная или субтотальная).

Используются препараты, содержащие 17-β эстрадиол, эстрадиола валерат, эстрадиола гемигидрат, эстриол. Пути введения: пероральный (таблетки) и парентеральный (накожный — гели, пластыри; вагинальный — таблетки, кремы, свечи, кольца; инъекционный); прерывистые курсы или непрерывный режим.

- Рекомендована монотерапия прогестагенами в фазе менопаузального перехода или в перименопаузе для регуляции цикла, профилактики гиперпластических процессов эндометрия [2,30,31].

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

Комментарий: Используется микронизированный прогестерон (перорально или вагинально), дидрогестерон перорально. Возможно введение внутриматочной системы с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС), особенно у женщин в период менопаузального перехода, нуждающихся в контрацепции и при наличии маточных кровотечений, не связанных с органической патологией матки

- Рекомендована комбинированная эстроген-гестагенная терапия в циклическом режиме с использованием двухфазных препаратов у женщин с интактной маткой в фазе менопаузального перехода или в перименопаузе [2,21,22,23,24].

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

Комментарий: Следует информировать женщину о том, что препараты для МГТ не обладают контрацептивным эффектом.

- Рекомендована монофазная комбинированная терапия в непрерывном режиме у женщин в постменопаузе с интактной маткой.

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

- Рекомендовано титровать дозу препарата МГТ до самой низкой оптимальной и наиболее эффективной дозы. [2,21,22,23,24].

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

Комментарий: В РФ зарегистрированы пероральные препараты МГТ с включением стандартных (2 мг), низких (1 мг) и ультранизких (0,5 мг) доз эстрогена.

Низкодозированные и ультранизкодозированные пероральные эстрогены столь же эффективны для лечения вазомоторных симптомов и имеют более благоприятный профиль побочных эффектов по сравнению со стандартными дозами гормонов.

- Рекомендуется учитывать свойства прогестагена в составе МГТ [2,32].

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

Комментарий: Микронизированный прогестерон, дидрогестерон и ряд других прогестагенов, кроме защитного влияния на эндометрий могут обладать и другими эффектами. Например, дроспиренон обладает подтвержденной способностью снижать уровень АД. Пероральный прием микронизированного прогестерона позитивно влияет на качество сна, обладает седативным эффектом.

- Рекомендовано отдавать предпочтение трансдермальному пути введения эстрогенов при [2,21,22,23,24]:
 - болезнях печени, поджелудочной железы, нарушенной всасываемости в желудочно-кишечном тракте;
 - расстройствах коагуляции, высоком риске развития венозного тромбоза;
 - гипертриглицеридемии до и на фоне пероральных препаратов;
 - артериальной гипертензии (> 170/100 мм рт. ст.), гиперинсулинемии;
 - повышенном риске образования камней в желчных путях;
 - мигренозной головной боли;
 - курении;
 - ожирении

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

- Рекомендовано для купирования проявлений только генитоуринарного синдрома использование локальной гормонотерапии препаратами эстрогенов [2,13,33,34,35,36].

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

Комментарий: Локальная (вагинальная) терапия эстрогенами в низких дозах предпочтительна для женщин с жалобами на сухость влагалища, диспареунию или дискомфорт при половой жизни, связанный с этим состоянием. Длительные наблюдения (6–24 мес.) показывают отсутствие влияния локальных эстрогенов на эндометрий, поэтому не требуется дополнительного использования прогестагенов. Локальные эстрогены не повышают риск венозной тромбоэмболии.

Препараты эстрадиола для вагинального введения в РФ не зарегистрированы, однако имеется клинический опыт применения препаратов эстриола в различных дозах — от 0,5 до 0,03 мг как в виде монотерапии, так и в сочетании с лактобактериями. Эстриол интравагинально можно назначать женщинам в возрасте старше 60 лет.

В начале лечения препараты назначают ежедневно, по мере улучшения — 2 раза в неделю. Ограничений для перерывов и возобновления приема этих препаратов нет. В зависимости от тяжести симптомов гормональные препараты могут использоваться совместно с лубрикантами.

Положительный частичный эффект локальной гормонотерапии может наблюдаться также при рецидивирующих урогенитальных инфекциях, гиперактивном мочевом пузыре, дизурии.

Применение локальных эстрогенов не эффективно для лечения стрессового недержания, но может давать положительный результат в отношении симптомов urgency и учащенного мочеиспускания. Это подтверждается данными ICI.

При гиперактивном мочевом пузыре показана коррекция образа жизни, применение антихолинергических препаратов и агонистов бета 3 адренорецепторов в качестве монотерапии или в комбинации с локальными эстрогенами. Для женщин со стрессовым недержанием мочи эффективны тренировки мышц тазового дна, а пациентки с тяжелой степенью заболевания подлежат оперативному лечению (слинговые операции).

При раке эндометрия или молочной железы в анамнезе назначение низкодозированных локальных эстрогенов зависит от желания женщины, ее информированности о потенциальных рисках после консультации с врачом-онкологом.

- Не рекомендовано назначать препараты тестостерона для лечения женщин с когнитивными, сердечно-сосудистыми, метаболическими нарушениями и сексуальной дисфункцией [2,37].

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

- Рекомендовано назначение препаратов МГТ для профилактики остеопороза и переломов у женщин с повышенным риском переломов в постменопаузе в возрасте до 60 лет и/или с длительностью менопаузы до 10 лет [2,21-24,38-41].

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

Комментарий: 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 перелома в популяции постменопаузальных женщин с остеопенией.

Доказательства профилактики переломов при назначении МГТ ограничены данными по пероральному применению стандартных доз конъюгированных эвквинных эстрогенов (КЭЭ) и медроксипрогестерона ацетата (МПА). Имеются фактические данные о предотвращении потери МПК при пероральном (КЭЭ и 17β-эстрадиол) и трансдермальном (17β-эстрадиол) применении доз, ниже стандартных.

РКИ показали, что тиболон, синтетический препарат, метаболизирующийся до молекул, которые имеют сродство к рецепторам эстрогенов, прогестерона и андрогенов, предотвращал переломы позвонков и других локализаций.

После отмены гормонотерапии в течение 2–4 лет состояние костной ткани возвращается к исходному.

Мониторинг эффективности терапии осуществляется с помощью ДЭРА. Мониторинг с помощью определения биохимических маркеров костного ремоделирования в повседневной практике не рекомендуется.

- Не рекомендовано начинать МГТ у женщин в возрасте старше 60 лет с единственной целью — профилактика остеопороза [2,21,41].

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

- Рекомендовано ежегодное обследование пациенток на фоне МГТ с целью оценки эффективности лечения и необходимости в его продолжении, возможного повышения риска рака репродуктивных органов (эндометрия и молочных желез), венозной тромбоэмболии (эмболия легочной артерии или тромбоз глубоких вен) и сердечно-сосудистых заболеваний [2,21,22,23,24].

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

- Рекомендовано совместное принятие решения о продолжении МГТ женщиной (хорошо информированной) и ее врачом, с учетом конкретных целей и объективной оценки текущих индивидуальных преимуществ и рисков терапии [2,21,24,42].

Комментарий: Нет никаких причин накладывать жесткие ограничения на продолжительность МГТ. Данные наиболее важных РКИ свидетельствуют в поддержку безопасности терапии, по крайней мере, в течение 5 лет у здоровых женщин, начавших ее до возраста 60 лет.

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.

Нет окончательного решения, каким образом лучше прекращать прием МГТ: постепенно или резко. У некоторых женщин ультранизкая доза гормонального препарата способна поддерживать адекватное купирование симптомов и общее благополучие, поэтому они предпочитают получать такое лечение до момента его полного завершения..

3.2 Негормональное лечение

- Рекомендовано применение альтернативных методов лечения климактерических расстройств у женщин, имеющих противопоказания к МГТ [2,21-23,43-46].

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

Комментарии: При назначении альтернативных методов лечения необходимо объяснять женщинам, что данная терапия имеет ограниченные доказательства эффективности. Роль альтернативных методов терапии в ведении пациенток в менопаузальном периоде, как с целью облегчения симптоматики, так и для профилактики отдаленных осложнений, остается противоречивой.

Использование медитации, релаксации, управляемого дыхания, когнитивно-поведенческой терапии и акупунктуры могут быть полезными у некоторых пациенток с приливами.

- % 6 Рекомендовано применение СИОЗС, СИОЗСН для купирования климактерических расстройств у женщин, имеющих противопоказания к МГТ [2,21,22, 23,43,44,47,48,49]

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

Комментарий: К препаратам, которые достоверно облегчают ВМС, относятся селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), некоторые противоэпилептические препараты и др. Однако, в РФ СИОЗС/СИОЗСН и габапентин не имеют зарегистрированных показаний к применению при климактерическом синдроме. Использование габапентина для лечения ВМС ограничено вследствие широкого спектра серьезных побочных эффектов.

У женщины, имевших рак молочной железы в анамнезе СИОЗС/СИОЗСН являются основными для лечения ВМС, однако следует избегать применения пароксетина у женщин, получающих тамоксифен из-за его влияния на метаболизм и снижение эффективности, и отдавать предпочтение другим средствам (например, венлафаксину и циталопраму).

СИОЗС не влияют на активность ингибиторов ароматазы и могут безопасно использоваться у женщин, получающих данные препараты.

В начале лечения обычно требуется постепенно увеличивать дозу препарата с целью минимизации побочных эффектов. Отмена препарата также должна проводиться с постепенным снижением дозы в течение не менее чем 2 недель во избежание появления симптомов отмены.

Продолжительность лечения ВМС негормональными средствами следует периодически пересматривать, как и при применении МГТ. 6%%

- Рекомендовано назначение бисфосфонатов для лечения постменопаузального остеопороза [50,51].

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

Комментарий: Бисфосфонаты являются мощным ингибитором резорбции кости и снижают скорость потери костной массы. Доказана их эффективность в профилактике переломов позвонков и бедра. Лечение проводится в течение 3–5 лет. Однако женщины с высоким риском переломов позвонков могут продолжить лечение свыше 5 лет с учетом противопоказаний. Бисфосфонаты могут предотвратить метастазирование в кости при раке молочной железы. Пероральные бисфосфонаты (алендронат натрия, ибандроновая кислота, ризедроновая кислота) можно назначать еженедельно или ежемесячно при отсутствии противопоказаний со стороны пищевода и желудка. Возможно внутривенное введение ибандроновой кислоты (3 мг 1 раз в 3 месяца внутривенно), золедроновой кислоты (5 мг внутривенно капельно) 1 раз в год.

- Рекомендовано использовать для лечения остеопороза и снижения частоты переломов позвонков у женщин в постменопаузе селективные модуляторы рецепторов эстрогена (СЭРМ) [52,53].

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

Комментарий: селективные модуляторы рецепторов эстрогена ралоксифен и базедоксифен — снижают частоту переломов позвонков у женщин в постменопаузе как с имевшимися в анамнезе переломами позвонков, так и без них. Они показаны при высоком риске гиперпластических процессов в молочной железе и эндометрии. Базедоксифен не зарегистрирован в РФ.

- Рекомендовано назначение терипаратида (ПТТ) для лечения тяжелых форм постменопаузального остеопороза [54].

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

Комментарий: терипаратид (ТПГ) — аналог паратиреоидного гормона — увеличивает минеральную плотность кости путем стимуляции остеогенеза. ТПГ показан для лечения тяжелых форм постменопаузального остеопороза — ежедневные подкожные инъекции в течение не более 18 мес.

- Рекомендовано назначение деносумаба для лечения постменопаузального остеопороза [55].

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

Комментарий: деносумаб— человеческое моноклональное антитело к лиганду рецептора активатора ядерного фактора В (RANKL). При подкожном применении в течение 6 мес. в дозе 60 мг значительно снижает риск переломов костей различной локализации. Деносумаб обладает быстрым и обратимым антирезорбтивным эффектом, снижая костную резорбцию и увеличивая массу и прочность кортикальной и трабекулярной кости. Эффект деносумаба не зависит от факторов риска, возраста пациента и исходного состояния МПК. Деносумаб предотвращает потерю и сохраняет прочность кости у пациенток, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу гормонзависимого рака молочной железы.

- Рекомендовано назначение препаратов кальция и витамина Д в сочетании с препаратами для лечения остеопороза [56].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности 1а)

Комментарий: Применение препаратов витамина D показало свою эффективность в снижении риска переломов и падений у пожилых пациентов. Доза витамина D варьирует от 800 до 2000 МЕ/сут в зависимости от уровня его в крови.

4. Реабилитация

Специфических реабилитационных мероприятий в отношении пациентов с климактерическими симптомами не разработано.

- Рекомендовано мониторинг эффективности лечения и выявление нежелательных эффектов на фоне МГТ через 6-8 недель после начала лечения. Далее каждые 6 месяцев в течение первого года терапии, затем 1 раз в год [2,21].

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

Комментарий: Наблюдение за пациентками, принимающими МГТ, включает:

- Ультразвуковое исследование органов малого таза;
- Маммографию 1 раз в год;
- Онкоцитологию шейки матки и ВПЧ – тест (методом ПЦР);
- Биохимическое исследование крови: глюкоза, креатинин, билирубин, липидограмма.
- ТТГ (по показаниям).
- Гемостазиограмма, денситометрия, определение уровня витамина D (по показаниям)

5. Профилактика

Специфических профилактических мероприятий в отношении пациенток в пери- и постменопаузе не разработано. Неспецифическая профилактика подразумевает физическую активность, правильное питание и ведение здорового образа жизни.

- Рекомендованы регулярные физические занятия для улучшения качества жизни, снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности [2,21,57].

Уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств – 2b)

Комментарий: У физически активных лиц улучшается метаболический профиль, сохраняются мышечная масса (профилактика саркопении) и сила, когнитивные способности и качество жизни. Заболевания сердца, инсульт, переломы и некоторые онкологические заболевания, например, рак молочной железы и рак толстой кишки, встречаются гораздо реже. Оптимальные физические нагрузки составляют как минимум 150 мин. упражнений средней интенсивности в неделю. Однако рекомендованная интенсивность аэробной активности должна учитывать физическое состояние пожилых людей.

- Рекомендовано снижение массы тела при наличии избыточной массы тела или ожирения [2,21,58,59].

Уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств – 2b)

Комментарий: У женщин в пери- и постменопаузе вазомоторные симптомы увеличиваются по частоте и интенсивности параллельно повышению ИМТ. Ожирение является одним из факторов риска вазомоторных симптомов. Главные особенности метаболического синдрома у многих женщин в постменопаузе - одновременное возникновение ИР и ожирения (особенно висцерального). Снижение массы тела лишь на 5–10 % достаточно для коррекции многих нарушений, ассоциированных с синдромом инсулинорезистентности.

- Рекомендовано следовать принципам здорового питания [2,21,57,60].

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

Комментарий: Основные компоненты здорового питания: несколько порций в день фруктов и овощей, цельных злаков, рыба дважды в неделю и низкое общее потребление жиров, рекомендуется отдавать предпочтение оливковому маслу. Потребление соли должно быть ограничено, а дневное количество алкоголя не должно превышать 20 г.

- Рекомендовано отказаться от курения [2,21,61,62,63].

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

Комментарий: Доказано более раннее наступление менопаузы у курящих женщин. Результаты крупномасштабных исследований показывают, что даже незначительное / умеренное, но длительное курение, значимо коррелирует с внезапной кардиальной смертью у женщин (« в 2 раза выше по сравнению с некурящими сверстницами); риск внезапной кардиальной смерти возрастает на 8% в течение каждых 5-ти лет курения.

- Рекомендовано следовать принципам, способствующим сохранению когнитивной функции в старшем возрасте [2,21,64–66].

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

Комментарий: Существует три главных подхода для сохранения когнитивной функции:

- улучшение состояния головного мозга за счет профилактики и лечения артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, дислипидемии, ожирения и отказа от курения;

- повышение когнитивного резерва с помощью различных видов досуга, стимулирующих познавательную деятельность, и высокой социальной активности;

- профилактика патологических изменений, характерных для болезни Альцгеймера, которая также включает регулярные физические занятия, применение методик по формированию стрессоустойчивости и сохранение хорошего сердечно-сосудистого здоровья в целом.

МГТ, начатая в среднем возрасте, способствует снижению риска болезни Альцгеймера и деменции.

Необходим новый стиль взаимоотношений врач - пациент, при котором врач становится советчиком, а пациентка должна взять ответственность за свое собственное здоровье.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

6.1 Контрацепция в перименопаузе

Согласно критериям ВОЗ возраст женщины в качестве единственного фактора не может служить противопоказанием для использования доступных контрацептивных методов [67,68].

- Рекомендовано в переходном периоде обсудить с пациенткой проблему контрацепции [2,22,23,24].

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

Комментарий: Надежная контрацепция должна быть использована в течение 2 лет после последней менструации у женщин в возрасте до 50 лет и в течение 1 года после менопаузы в возрасте старше 50 лет. Использование методов контрацепции может быть прекращено при двукратном определении повышения ФСГ > 25–30 МЕ/л при его отмене на 2 нед. и более. Барьерные методы контрацепции малоэффективны, но могут применяться у женщин с низким риском наступления беременности. Полную потерю фертильности у женщин нельзя надежно констатировать до возраста 59 лет, т.к. может наступить, хотя и крайне редко спонтанная беременность.

- Рекомендовано учитывать преимущества КОК у женщин в переходном периоде [2,21,24,69,70,71,72].

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

Комментарий: Преимущества КОК у женщин в переходном периоде следующие:

- высокая контрацептивная эффективность;
- регуляция менструального цикла;
- сохранение минеральной плотности кости / снижение риска переломов в последующем;
- лечение аномальных кровотечений и/или дисменореи;
- профилактика гиперплазии эндометрия;
- купирование вазомоторных симптомов;
- лечение предменструального синдрома;
- профилактика рака эндометрия и рака яичников;
- профилактика колоректального рака;
- лечение поздних форм акне.

- Рекомендовано с учетом возраста женщин в перименопаузе отдавать предпочтение новым КОК с эстрадиолом (Е2) или с эстрадиола валератом (Е2В) [2,26,73,74,75].

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

Комментарии: В РФ зарегистрированы два КОК с «натуральным» эстрогеном. Препарат КОК, в состав которого входит Е2В/диеногест, обладает дополнительным антиандрогенным эффектом, что важно, т.к. в переходном периоде часто развивается относительная гиперандрогения, способствующая развитию метаболических нарушений и метаболического синдрома. Динамический режим дозирования Е2В и диеногеста ассоциируется с относительно стабильными уровнями эстрогенов на всем протяжении цикла, что положительно влияет на вазомоторные симптомы и лабильность настроения.

Второй КОК содержит 17β-эстрадиол (1,5 мг) и номегестрола ацетат в дозе 2,5 мг — высокоселективный прогестаген — производное прогестерона, обладает длительным периодом выведения (46 часов), что обеспечивает высокую контрацептивную надежность. Режим приема — 24/4.

КОК с эстрадиолом обладают более благоприятными метаболическими и гемостатическими эффектами по сравнению с препаратами с этинилэстрадиолом.

- Рекомендовано использовать у женщин в перименопаузе ЛНГ-ВМС с целью контрацепции [2,21,23,77,78].

Уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 1a)

Комментарий: ЛНГ-ВМС — обоснованный выбор метода контрацепции в переходный период, вследствие его высокой надежности. Кроме того, некоторые женщины могут иметь артериальную гипертензию, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа или венозную тромбоэмболию (ВТЭ) в анамнезе, что ограничивает использование эстроген-содержащих контрацептивных средств. ЛНГ-ВМС имеет зарегистрированное показание к применению в качестве прогестагенного компонента в составе МГТ «контрацепция, встроенная в МГТ», что расширяет возможность индивидуализации терапии с применением различных доз и пути ведения эстрогенов.

6.2. МГТ и миома матки

- МГТ не противопоказана у женщин в постменопаузе с бессимптомной миомой матки, однако, рекомендуется назначать терапию у женщин, имеющих не более 2-3 узлов размером не более 3 см. Исключением является субмукозная миома матки (риск роста узла и АМК). [87,88,89]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3b).

Комментарий: Пациентка должна быть предупреждена о риске возможного роста опухоли и о том, что следует незамедлительно посетить врача при появлении симптомов. Необходимо динамическое ультразвуковое исследование органов малого таза с доплеромерией 1 раз в 6 мес. При появлении интенсивного кровотока в узлах лечение должно быть отменено и решается вопрос о тактике дальнейшего ведения.

На практике, большинство женщин с узлами небольших размеров могут получать МГТ по показаниям, длительно без какого-либо увеличения миомы матки.

6.3 МГТ и эндометриоз

- Рекомендовано при необходимости назначения МГТ у женщин с эндометриозом в анамнезе применение непрерывного комбинированного режима терапии или тиболона вне зависимости от того, была ли произведена гистерэктомия или нет. Это позволяет снизить риск рецидива заболевания [90,91].

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

Комментарий: Распространенность эндометриоза в постменопаузе составляет 2-5 %, что не обязательно связано с применением МГТ. В постменопаузе чаще выявляются эндометриоидные кисты яичников и экстрагенитальные формы с вовлечением кишечника, мочевого пузыря, уретры и др., что требует проведения дифференциальной диагностики с онкологическими заболеваниями. Монотерапия эстрогенами для купирования вазомоторных симптомов может способствовать реактивации очагов эндометриоза или появления заболевания *de novo*.

6.4 Гормональная терапия у женщин с преждевременной / ранней менопаузой

- Рекомендовано назначение гормональной терапии (в отличие от женщин со своевременной менопаузой у таких пациенток правомочен термин «заместительная гормональная терапия») до возраста естественной менопаузы с целью профилактики кардиометаболических нарушений и остеопороза [2,21, 23,26,74].

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

Комментарий: Женщины с преждевременной / ранней менопаузой на начальных этапах лечения часто нуждаются в более высоких дозах эстрогенов, чем женщины старше 45 лет. Рекомендуются следующие дозы эстрогенов: 2 мг/сут для 17β-эстрадиол или 75-100 мг/сут для трансдермального эстрадиола. Целью терапии является достижение средних уровней эстрадиола в сыворотке около 100 пг/мл (400 пмоль/л), соответствующих таковым у регулярно менструирующих женщин.

Предпочтительны трансдермальные формы эстрогенов и метаболически нейтральные прогестагены, принимая во внимание длительность терапии. Микронизированный прогестерон может назначаться как в циклическом режиме (по 200 мг в течение 14 дней каждого месяца) или в непрерывном режиме (по 100 мг в сутки) при длительности менопаузы >2 лет.

Возможно применение эстрогенов (пероральных или трансдермальных) в комбинации с ЛНГ-ВМС у женщин с преждевременной недостаточностью яичников, которые не хотят иметь менструальноподобное кровотечение и нуждаются в контрацепции (в крайне редких случаях возможна спонтанная беременность). В таких случаях возможно также применение КОК, лучше с натуральным эстрогеном.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Произведено определение стадии репродуктивного тарения	A	1
2	Определен уровень ФСГ в крови на 2-4 день менструального цикла;	B	2a
3	Определен уровень эстрадиола в крови;	D	4
44	Определен уровень АМГ в крови у женщин в возрасте до 40 лет с подозрением на преждевременную недостаточность яичников;	B	2a
55	Определен уровень ТТГ в крови для дифференциальной диагностики заболеваний щитовидной железы;	C	2b
66	Определен уровень пролактина в крови для дифференциальной диагностики нарушений менструального цикла	C	3
77	Произведено ультразвуковое исследование органов малого таза и оценка состояния эндометрия перед назначением МГТ	A	1
88	Произведено цитологическое исследование: определение индекса созревания эпителия влагалища (ИСЭВ) при наличии вагинальных симптомов	C	2b
99	Произведено определение pH влагалищного содержимого при наличии вагинальных симптомов	C	2b
110	Произведено определение уровня витамина D при наличии переломов в анамнезе/ наличии факторов риска остеопороза	B	2a
111	Выполнено определение риска переломов по FRAX	A	1a
12	Выполнено определение МПК при помощи ДEXA при наличии переломов в анамнезе/ наличии факторов риска остеопороза	A	1a
13	Произведена оценка состояния молочных желез (маммография) перед назначением МГТ	A	1
14	Произведено измерение артериального давления	C	2b
15	Произведено определение объема талии	C	2b
16	Произведено определение веса, роста и вычисление индекса массы тела (ИМТ), как важного фактора риска метаболических нарушений	B	2a
17	Произведено комплексное уродинамическое исследование при наличии нарушений мочеиспускания проведение	C	2b
18	Выполнено назначение системной МГТ при наличии показаний	A	1
19	Выполнено назначение локальных форм МГТ при наличии симптомов генитоуринарного синдрома	A	1
20	Выполнено назначение бисфосфонатов или деносумаба или терипаратида для лечения постменопаузального остеопороза и профилактики переломов	A	1a
221	Выполнено назначение ралоксифена для лечения постменопаузального остеопороза и профилактики переломов	B	1a
222	Выполнено назначение препаратов кальция и витамина Д в сочетании с препаратами для лечения остеопороза.	A	1a
223	Выполнено мониторинг эффективности лечения и выявление нежелательных эффектов на фоне МГТ через 6-8 недель после начала лечения	A	1a
224	Выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза на фоне МГТ через 1 год после начала лечения;	A	1a
225	Выполнено маммография на фоне МГТ через 1 год после начала лечения	A	1a
226	Выполнена онкоцитология шейки матки на фоне МГТ через 1 год после начала лечения	A	1a
227	Выполнено биохимическое исследование крови, липидограмма на фоне МГТ через 1 год после начала лечения	B	1a

Список литературы

1. Harlow SD, Crawford S, Dennerstein L, Burger HG, Mitchell ES, Sowers MF. Recommendations from a multi-study evaluation of proposed criteria for staging reproductive aging. *Climacteric* 2007;10:112-19
2. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.Н., Балан В.Е., Гависова А.А., Григорян О.Р., Ермакова Е.И., Зайдиева Я.З., Ильина Л.М., Касян В.Н., Марченко Л.А., Подзолкова Н.М., Роговская С.И., Сметник А.А., Чернуха Г.Е., Юренева С.В.. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации. Проблемы репродукции. 2016 г. стр.8-9.
3. Randolph JF Jr, Zheng H, Sowers MR, et al. Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:746-754
4. Tom SE, Mishra GD. A Life Course Approach to Reproductive Aging. In Dvornyk V. (Ed.) *Current topics in menopause*. Bentham Science Publishers Ltd., 2013 pp. 3-19
5. Mishra GD, Dobson AJ. Using longitudinal profiles to characterize women's symptoms through midlife: results from a large prospective study. *Menopause* 2012;19:549-555
6. 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
7. Юренева С В, Ермакова Е И; Павлович С В и соавт. Ведение женщин с менопаузальными расстройствами. Учебное пособие. Геотар-Медиа. 2016. 23-26
8. Gartoulla P, Worsley R, Bell RJ, Davis SR. Moderate to severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for women aged 60 to 65 years. *Menopause* 2015;22:694-701
9. Lambrinoudaki I, Augoulea A, Armeni E, et al. Menopausal symptoms are associated with subclinical atherosclerosis in healthy recently postmenopausal women. *Climacteric* 2012;15:350-357.
10. Lee SW, Jo HH, Kim MR, et al. Association between menopausal symptoms and metabolic syndrome in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:541-548
11. Григорян О.Р., Андреева Е.Н. Менопаузальный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена. Научно-практическое руководство (2-е изд., доп.). М 2011; 60-69
12. Franco OH, Muka T, Colpan V, et al. Vasomotor Symptoms in Women and Cardiovascular Risk Markers: Systematic Review and Meta-Analysis. *Maturitas* 2015 Jul;81(3):353-61
13. Gass MLS, Bachman GA, Goldstein SR, et al. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*: 2013; 20(9):888-902
14. 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. *Menopause* 2014;21:1063-1068
15. Boyle WJ, Simone WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423: 337-342
16. Sapir-Koren R, Livshits G. Is interaction between age-dependent decline in mechanical stimulation and osteocyte-estrogen receptor levels the culprit for postmenopausal-impaired bone formation? *Osteoporos Int* 2013;24:1771-1789
17. Clarke B L, Khosla S. Physiology of bone loss. *Radiol Clin North Am* 2010; 48:483-495
18. Schoenaker DA, 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;43:1542-1562
19. Gartoulla P, Islam MR, Bell RJ, Davis SR. Prevalence of menopausal symptoms in Australian women at midlife: a systematic review. *Climacteric* 2014;17:529-539
20. 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(4):531-9
21. 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(2):109-50
22. Neves-e-Castro M, Birkhäuser M, Samsioe G, et al. EMAS position statement: The ten point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas* 2015;81:88-92
23. National Institute for Health and Clinical Excellence. Menopause: Diagnosis and Management (NG23) 2015 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413> (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
24. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society clinical practice guideline, J. *Clin.Endocrinol. Metab* 2015;100(11): 3975-4011 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
25. Randolph JF, Jr, Sowers M, Bondarenko IV, Harlow SD, Luborsky JL, Little RJ. Change in estradiol and follicle-stimulating hormone across the early menopausal transition: effects of ethnicity and age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1555-61 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
26. The ESHRE Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016;31(5):926-937 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)

27. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999;353:878-82 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
28. Hannestad YS, Rortveit G, Sandvik H, Hunskar S. A community based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. *J Clin Epidemiol* 2000;53:1150-7 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
29. Tremollieres FA, Pouilles JM, Drewniak N, et al. Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women: sensitivity of the WHO FRAX model. *J Bone Min Res* 2010;25:1002-9 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
30. Black A, Guilber E, Costescu D, et al. SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. Canadian Contraception Consensus (Part 3 of 4): Chapter 7 – Intrauterine Contraception. No. 329. *J Obstet Gynaecol Can* 2016;38(2):182-222 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
31. Management of endometrial hyperplasia. Green-top Guideline No 67. RCOG BSGE Joint Guideline. February, 2016 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
32. 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 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
33. Rees M, Perez-Lopez FR, Ceasu I, et al. EMAS clinical guide: low-dose vaginal estrogens for postmenopausal vaginal atrophy. *Maturitas* 2012;73:171-4 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
34. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD001500 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
35. Cody JD, Richardson Moehrer B, Hextall A, Glazener CMA. Oestrogen therapy for urinary incontinence in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 4. Art. No: CD001405 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
36. Rahn DD, Ward RM, Sanses TV, et al. Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Vaginal estrogen use in postmenopausal women with pelvic floor disorders: systematic review and practice guidelines. *Int Urogynecol J* 2015;26:3-13 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
37. Wierman ME, Basson R, Davis Susan R, et al. Androgen Therapy in Women: A Reappraisal: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3489-3510 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
38. Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, et al. Two to three years of hormone replacement therapy in healthy women have long-term prevention effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone* 2004;34:728-31 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
39. Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultralow- dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2004;104:443-51 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
40. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. for the LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697-708 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
41. de Villiers TJ, Stevenson JC. The WHI: the effect of hormone replacement therapy on fracture prevention. *Climacteric* 2012;15:263-6 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
42. 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 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
43. Mintziori G, Lambrinoudaki I, Goulis DG, et al. EMAS position statement: non-hormonal management of menopausal vasomotor symptom. *Maturitas* 2015;81:410-413 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
44. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2015;22(11):1155-1174 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
45. Norton S, Chilcot J, Hunter MS. Cognitive-behavior therapy for menopausal symptoms (hot flushes and night sweats): moderators and mediators of treatment effects. *Menopause* 2014;21:574-8 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
46. Chiu HY, Pan CH, Shyu YK, Han BC, Tsai PS. Effects of acupuncture on menopause-related symptoms and quality of life in women in natural menopause: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 2015;22: 234-44 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
47. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:2057-71 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)

48. Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V, *et al.* Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol* 2009;27:2831-7 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
49. Bardia A, Novotny P, Sloan J, Barton D, Loprinzi C. Efficacy of nonestrogenic hot flash therapies among women stratified by breast cancer history and tamoxifen use: a pooled analysis. *Menopause* 2009;16:477-83 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
50. Black D.M, Delmas P.D., Eastell R. *et al.* Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N.Engl. J Med.* 2007; 356; 1809-22. (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
51. Black D.M, Cummings S.R.,Karpf D.B. *et al.* Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture with existing vertebral fractures. *Lancet*, 1996; 348; 1535-417 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
52. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, *et al.* Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637-45 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
53. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, *et al.* Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 3- year randomized, placebo- and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2008;12:1923-34 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
54. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, *et al.* Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
55. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, *et al.* Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756-65 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
56. Профилактика диагностика, и лечение дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом. Рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу./ под ред. О.М. Лесняк – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016 -96стр. (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
57. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, *et al.* 2013 AHA/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;129:S76-S99 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
58. Thurston RC, Sowers VR, Sutton-Tyrrell K *et al.* Abdominal adiposity and hot flashes among midlife women *Menopause* 2008;15:429-434 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
59. Gaspard U. Hyperinsulinaemia, a key factor of the metabolic syndrome in postmenopausal women *Maturitas* 2009; 62:362-365 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
60. Samieri C, Sun Q, Townsend M K, *et al.* The Association Between Dietary Patterns at Midlife and Health in Aging: An Observational Study. *Ann Intern Med* 2013;159(9):584-591 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
61. Howe M, Leidal A, Montgomery D, Jackson E. Role of cigarette smoking and gender in acute coronary syndrome events. *Am J Cardiol* 2011;108:1382-1386 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
62. Luo J, Rossouw J, Margolis KL. Smoking cessation, weight change, and coronary heart disease among postmenopausal women with and without diabetes. *JAMA* 2013; 310:94-95 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
63. Kline J, Tang A, Levin B. Smoking, alcohol and caffeine in relation to two hormonal indicators of ovarian age during the reproductive years. *Maturitas* 2016 Oct;92:115-22 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
64. Henderson VW. Climacteric 2014; 17 (suppl. 2):38-46 Three midlife strategies to prevent cognitive impairment due to Alzheimer's disease (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-1837330217413>)
65. Barrett-Connor E, (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Barrett-Connor%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19401958) Laughlin GA. Endogenous and exogenous estrogen, cognitive function, and dementia in postmenopausal women: evidence from epidemiologic studies and clinical trials. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Laughlin%20GA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19401958) *Semin Reprod Med* 2009 May;27(3):275-82. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19401958>)
66. Maki PM. Critical window hypothesis of hormone therapy and cognition: a scientific update on clinical studies. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?>)

- term=Maki%20PM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23715379)Menopause. 2013 Jun;20(6):695-709. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23715379>)
67. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Geneva: WHO 2010. Accessed September 2013 from: (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23715379>)http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf)
 68. World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for contraceptive use, 5th edition, 2015. (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563888_eng.pdf)www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning (http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning)
 69. Shifren JL, Gass ML; NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause* 2014;21:1038–62 (http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning)
 70. Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Havrilesky%20LJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23743450)*Obstet Gynecol.* 2013 Jul;122(1):139-47 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Moorman%20PG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23743450)*Obstet Gynecol.* 2013 Jul;122(1):139-47 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lowery%20WJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23743450)*Obstet Gynecol.* 2013 Jul;122(1):139-47 (<http://gynecology>.)
 71. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *The Lancet Oncology* 2015;16(9):1061-1070 (<http://gynecology>.)
 72. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(5):945-973 (<http://gynecology>.)
 73. Mendoza N, Sanchez-Borrego R. Classical and newly recognised non-contraceptive benefits of combined hormonal contraceptive use in women over 40. *Maturitas* 2014;78:45–50 (<http://gynecology>.)
 74. Mendoza N, Juliá MD, Galliano D, et al. Spanish consensus on premature menopause. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mendoza%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25578643)*Maturitas* 2015 Feb;80(2):220-5 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25578643>)
 75. Gurka MJ, Vishnu A, Santen RJ, DeBoer MD. Progression of metabolic syndrome severity during the menopausal transition. *J Am Heart Assoc* 2016 Aug 3;5(8). e003609 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25578643>)*Jaha.ahajournals.org/search?author1=Abhishek+Vishnu&sortspec=date&submit=Submit* Santen RJ, (<http://jaha.ahajournals.org/search?author1=Richard+J.+Santen&sortspec=date&submit=Submit>) DeBoer MD. Progression of metabolic syndrome severity during the menopausal transition. *J Am Heart Assoc* 2016 Aug 3;5(8). e003609 (<http://jaha.ahajournals.org/search?author1=Mark+D.+DeBoer&sortspec=date&submit=Submit>)
 76. Junge W, Mellinger U, Parke S, Serrani M. Metabolic and hemostatic effects of estradiol valerate/dienogest, a novel oral contraceptive: a randomized, open-label, single-centre study. *Clin Drug Investig* 2011;31:573–84 (<http://jaha.ahajournals.org/search?author1=Mark+D.+DeBoer&sortspec=date&submit=Submit>)
 77. Somboonporn W, Panna S, Temtanakitpaisan T, et al. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system plus estrogen therapy in perimenopausal and postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2011;18:1060-6 (<http://jaha.ahajournals.org/search?author1=Mark+D.+DeBoer&sortspec=date&submit=Submit>)
 78. Gemzell-Danielsson K, Inki P, Heikinheimo O. Safety and efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine system: recent insights. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2013; 8(3):235–247. DOI:10.1586/eog.13.18 (<http://jaha.ahajournals.org/search?author1=Mark+D.+DeBoer&sortspec=date&submit=Submit>)
 79. Fraser IS, Parke S, Mellinger U, et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding without organic cause: pooled analysis of two multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled trials of oestradiol valerate and dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011;16:258–269 (<http://jaha.ahajournals.org/search?author1=Mark+D.+DeBoer&sortspec=date&submit=Submit>)
 80. Depypere H, Inki P. The levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial protection during estrogen replacement therapy: a clinical review. *Climacteric* 2015;18(4):470-482 (<http://jaha.ahajournals.org/search?author1=Mark+D.+DeBoer&sortspec=date&submit=Submit>)
 81. Gallos ID, Krishan P, Shehmar M, et al. LNG-IUS (Mirena[®]) versus oral progestogen treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study. *Hum Reprod* 2013 28(11): 2966–71. doi:10.1093/humrep/det320 (<http://jaha.ahajournals.org/search?author1=Mark+D.+DeBoer&sortspec=date&submit=Submit>)
 82. Abu Hashim H, Ghayaty E, Rakhawy ME. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rakhawy%20ME%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25797236)*Am J Obstet Gynecol.* 2015 Oct;213(4):469-78 (<http://gynecology>.)

83. Kaunitz AM, Meredith S, Inki P, et al: Levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometrial ablation in heavy menstrual bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009;113:1104-1116. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181a1d3ce. (<http://gynecology>.)
84. Herman MC, van den Brink MJ, Geomini PM, et al. Levonorgestrel Releasing Intrauterine System (Mirena) versus Endometrial Ablation (Novasure) in Women With Heavy Menstrual Bleeding: A Multicentre Randomised Controlled Trial *BMC Womens Health*. 2013;13:32. (<http://gynecology>.)
85. Archer DF, Hendrix S, Ferenczy A, et al. Tibolone histology of the endometrium and breast endpoints study: design of the trial and endometrial histology at baseline in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2007;88:4:866-87 (<http://gynecology>.)
86. Hammar ML, van de Weijer P, Franke HR., et al. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. *BJOG* 2007;114:12:1522-1529 (<http://gynecology>.)
87. Pérez-López FR, Ornat L, Ceausu I, et al . EMAS position statement: management of uterine fibroids. *Maturitas* 2014;79:106–16 (<http://gynecology>.)
88. Marret H, Fritel X, Ouldamer L, et al. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;165:156–164 (<http://gynecology>.)
89. Lethaby AE, Vollenhoven BJ. An evidence-based approach to hormonal therapies for premenopausal women with fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22(2): 307–331 (<http://gynecology>.)
90. Kadri H, Hassan S, Al-Fozan HM, Hajeer A. Hormone therapy for endometriosis and surgical menopause. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD005997 (<http://gynecology>.)
91. 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 (<http://gynecology>.)

Приложение А1. Состав рабочей группы

Сухих Г.Т. - директор ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н., профессор, академик РАН, президент Российской ассоциации гинекологов – эндокринологов.

В.П. Сметник - президент Российской ассоциации по менопаузе, главный научный сотрудник ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н., профессор

С.В. Юренева - ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н.

Е.И. Ермакова - секретарь Российской ассоциации по менопаузе, старший научный сотрудник ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, к.м.н.

Е.И. Чернуха Г.Е. -заведующий отделением гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н., профессор

О.В. Якушевская - научный сотрудник ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, к.м.н.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Акушеры-гинекологи 14.01.01
2. Эндокринологи 14.01.02
3. Терапевты 31.08.49
4. Врачи общей практики 31.08.54

Порядок обновления клинических рекомендаций – пересмотр 1 раз в 3 года.

Таблица П1 – Уровни достоверности доказательств

Уровень достоверности	Источник доказательств
1++	Высококачественные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с очень низким риском систематической ошибки
1+	Корректно выполненные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с низким риском систематической ошибки
1-	Мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с высоким риском систематической ошибки
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований по типу случай-контроль или когортных исследований или высококачественные исследования по типу случай-контроль или когортные исследования с очень низким риском искажения, систематической ошибки или случайных результатов и высокой вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Корректно выполненные исследования по типу случай-контроль или когортные исследования с низким риском искажения, систематической ошибки или случайных результатов и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования по типу случай-контроль или когортные исследования с высоким риском искажения, систематической ошибки или случайных результатов и значительным риском отсутствия причинной взаимосвязи
3	Неаналитические исследования, например, описания клинических случаев, серии случаев
4	Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные
б	Принцип надлежащей практики: Рекомендованный оптимальный метод основан на клиническом опыте рабочей группы, подготовившей руководство

Таблица П2 – Уровни убедительности рекомендаций

Уровень убедительности	Описание	Расшифровка
A	Не менее одного мета-анализа, систематического обзора или рандомизированного контролируемого исследования с оценкой 1++, напрямую связанного с целевой популяцией; либо систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований, или доказательная база, состоящая главным образом из исследований с оценкой 1+, напрямую связанных с целевой популяцией и характеризующаяся общей согласованностью результатов	Метод/терапия первой линии; либо в сочетании со стандартной методикой/терапией
B	Доказательная база, включающая исследования с оценкой 2++, напрямую связанные с целевой популяцией, и характеризующаяся общей согласованностью результатов; либо экстраполированные данные из исследований с оценкой 1++ или 1+	Метод/терапия второй линии; либо при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуется мониторинг побочных явлений
C	Доказательная база, включающая исследования с оценкой 2+, напрямую связанные с целевой популяцией, и характеризующаяся общей согласованностью результатов; либо экстраполированные данные из исследований с оценкой 2++	Нет возражений против данного метода/терапии или нет возражений против продолжения данного метода/терапии. Рекомендовано при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов
D	Уровень доказательности 3 или 4; или экстраполированные данные из исследований с оценкой 2+	Не рекомендовано

Порядок обновления клинических рекомендаций – пересмотр 1 раз в 3 года

Приложение А3. Связанные документы

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Подозрение на эстрогендефицитное состояние
Подозрение на генитоуринарный синдром
Сексуальная дисфункция
Диагноз подтвержден?
Диагноз подтвержден?
Диагноз подтвержден?
ДА
ДА
ДА
нет
нет
нет
Исключение инфекции
Вагинальные негормональные средства (смазки, увлажняющие кремы)
<u>Реабилитация:</u> рекомендации по интимной гигиене, тренировка мышц тазового дна (стр.28)
Вагинальные эстрогены (свечи и крем с эстриолом) или системная МГТ при ↑ риске остеопороза (стр.23)
Э+П при интактной матке/Э после гистерэктомии (Стр.11)
Возможно назначение тиболона
Исключение психосоциальных причин
СИОЗС/СИОСН (Стр.26)
<u>Реабилитация:</u> когнитивная терапия, веса (стр.28)
Умеренные/тяжелые менопаузальные симптомы

Приложение В. Информация для пациентов

Менопауза — стойкое прекращение менструальных циклов вследствие потери фолликулярной активности яичников. Менопауза может быть самопроизвольной (естественная менопауза) или ятрогенной (вторичная менопауза), наступающей в результате двухсторонней овариоэктомии (удаления яичников), химио- или лучевой терапии. Менопауза возникает раньше у курильщиц. Самый драматичный период «перестройки» женского организма включает два года до менопаузы плюс первые два года постменопаузы. Ранняя стадия перехода в менопаузу характеризуется нарастанием variability продолжительности менструальных циклов. Менструальный цикл может колебаться в пределах 7 и более дней при сравнении последовательных циклов – как в сторону укорочения, так и удлинения. Поздняя стадия перехода в менопаузу характеризуется задержками менструаций от 30 дней и более. Отсутствие менструации в течение 12 месяцев и более говорит о наступлении постменопаузы.

Изменение уровня гормонов и характеристик менструального цикла может сопровождаться возникновением комплекса симптомов, именуемых «климактерическим синдромом». Период менопаузального перехода зачастую сопровождается классическими климактерическими симптомами, что всегда свидетельствует о дезадаптации женского организма к нормальному, естественному ходу событий. В переходный период женщины могут предъявлять разнообразные жалобы: приливы «жара», потливость, усталость, раздражительность, тревогу, напряжение, частые ночные пробуждения, нарушения сна, нарушение концентрации внимания, перепады настроения, потеря кратковременной памяти и затруднения мышления и запоминания новой информации, боли в суставах/пояснице, сухость влагалища, дискомфорт и боль при половых контактах, недержание мочи, увеличение веса и/или изменение пропорций тела, женщина отмечает увеличение жировой ткани в области живота, сексуальные нарушения, сухость кожи, ухудшение состояния волос и ногтей, происходит снижение минеральной плотности костной ткани и др. Наиболее частыми симптомами у женщин в пери- и ранней постменопаузе являются вазомоторные проявления: приливы жара и повышенная потливость. При наличии тех или иных менопаузальных симптомов женщине необходимо обратиться к гинекологу – эндокринологу для прохождения медицинского обследования и получения рекомендаций по применению гормональной или негормональной терапии, образу жизни, питанию и т.д. Наиболее благоприятное терапевтическое окно воздействия – менопаузальный переход и ранняя постменопауза. Именно период менопаузального перехода при выраженном климактерическом синдроме является отправной точкой для начала менопаузальной гормональной терапии, позволяющей корректировать климактерические симптомы, предупреждать и лечить проявления уrogenитальной атрофии, профилактировать развитие остеопороза.

Наступление менопаузы можно предположить, если возраст женщины на момент появления вазомоторных симптомов старше 45 лет и если в течение 12 месяцев у нее отсутствуют менструации. Для постановки диагноза нужно провести гормональное обследование крови и ультразвуковое исследование органов малого таза.

Общая стратегия поддержания здоровья женщин в пери- и постменопаузе, наряду с обязательным соблюдением здорового образа жизни, диеты, адекватной физической активностью, включает менопаузальную гормональную терапию (МГТ). Восполнение сниженной функции яичников при дефиците половых гормонов с помощью минимально-оптимальных доз гормональных препаратов позволит купировать вазомоторные симптомы, улучшит общее состояние женщин и обеспечит профилактику поздних обменных нарушений.

Препараты эстрогенов выпускаются в различных дозах. Дозы гормонов, путь их введения подбирается индивидуально, с учетом предпочтений и ожиданий самой женщины, возраста пациентки, а также в зависимости от имеющихся симптомов и необходимости профилактики заболеваний, риск развития которых выявляется при анализе данных личного и семейного анамнеза, результатов обследования. Очень важно, что менопаузальная гормональная терапия позволяет не только купировать проявления климактерического синдрома, но и обладает свойством тормозить процессы старения (англ. anti-age effect), а также способствует увеличению продолжительности жизни и повышению ее качества.

При наличии симптомов сухости и дискомфорта во влагалище первой линией выбора являются негормональные вагинальные смазки и увлажняющие кремы наряду с регулярной половой жизнью. В случае неэффективности смазок и увлажняющих кремов, терапия эстрогенами в низкой дозе вагинально остается терапевтическим стандартом лечения вагинальных симптомов.

МГТ является «золотым стандартом» для лечения менопаузальных симптомов, однако некоторые женщины имеют противопоказания для такой терапии (рак молочной железы в анамнезе, семейный риск тромбоза и др.). Для них могут быть предложены альтернативные методы: когнитивная поведенческая терапия, регулярные физические занятия, снижение веса и избегание факторов, способствующих возникновению приливов (потребление кофе, прямое воздействие высокой температуры) или применение негормональных растительных препаратов (соевые изофлавоны, красный клевер, цимицифуга (black cohosh), которые достаточно широко используются для лечения менопаузальных симптомов. Следует всячески пропагандировать отказ от курения и злоупотребления алкоголем.

Приложение Г.

ОЦЕНКА СИМПТОМОВ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА

ШКАЛА ГРИНА

ФИО _____

ВОЗРАСТ _____

НОМЕР ТЕЛЕФОНА _____

СИМПТОМЫ	НЕТ	СЛАБЫЕ (1)	УМЕРЕННЫЕ (2)	ТЯЖЕЛЫЕ (3)
Сердцебиение и тахикардия				
Чувство напряжения , нервозность				
Нарушение сна				
Возбудимость				
Панические атаки				
Нарушение концентрации				
Усталость				
Потеря интереса ко многим вещам				
Депрессии				
Плаксивость				
Раздражительность				
Головокружение, обмороки				
Напряжение и сдавление в голове и теле				
Чувство онемения и дрожь в теле				
Головные боли				
Мышечные и суставные боли				
Слабость в конечностях				
Затруднения дыхания				
Приливы				
Ночная потливость				
Потеря интереса к сексу				

1-11 СЛАБЫЕ 12-19 СРЕДНИЕ >20- ТЯЖЕЛЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КС

Алгоритм определения стадии овариального старения (SRAW +10)

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



Алгоритм выявления и симптомов



Алгоритм выбора терапии у женщин в периоде менопаузального перехода/перименопаузе/постменопаузе



Алгоритм мониторинга негормонального , МГТ, локальных эстрогенов



Приложение В. Информация для пациента

Менопауза — стойкое прекращение менструальных циклов вследствие потери фолликулярной активности яичников. Менопауза может быть самопроизвольной (естественная менопауза) или ятрогенной (вторичная менопауза), наступающей в результате двухсторонней овариоэктомии (удаления яичников), химио- или лучевой терапии. Менопауза возникает раньше у курильщиц. Самый драматичный период «перестройки» женского организма включает два года до менопаузы плюс первые два года постменопаузы. Ранняя стадия перехода в менопаузу характеризуется нарастанием variability продолжительности менструальных циклов. Менструальный цикл может колебаться в пределах 7 и более дней при сравнении последовательных циклов – как в сторону укорочения, так и удлинения. Поздняя стадия перехода в менопаузу характеризуется задержками менструаций от 30 дней и более. Отсутствие менструации в течение 12 месяцев и более говорит о наступлении постменопаузы.

Изменение уровня гормонов и характеристик менструального цикла может сопровождаться возникновением комплекса симптомов, именуемых «климактерическим синдромом». Период менопаузального перехода зачастую сопровождается классическими климактерическими симптомами, что всегда свидетельствует о дезадаптации женского организма к нормальному, естественному ходу событий. В переходный период женщины могут предъявлять разнообразные жалобы: приливы «жара», потливость, усталость, раздражительность, тревогу, напряжение, частые ночные пробуждения, нарушения сна, нарушение концентрации внимания, перепады настроения, потеря кратковременной памяти и затруднения мышления и запоминания новой информации, боли в суставах/пояснице, сухость влагалища, дискомфорт и боль при половых контактах, недержание мочи, увеличение веса и/или изменение пропорций тела, женщина отмечает увеличение жировой ткани в области живота, сексуальные нарушения, сухость кожи, ухудшение состояния волос и ногтей, происходит снижение минеральной плотности костной ткани и др. Наиболее частыми симптомами у женщин в пери- и ранней постменопаузе являются вазомоторные проявления: приливы жара и повышенная потливость. При наличии тех или иных менопаузальных симптомов женщине необходимо обратиться к гинекологу – эндокринологу для прохождения медицинского обследования и получения рекомендаций по применению гормональной или негормональной терапии, образу жизни, питанию и т.д. Наиболее благоприятное терапевтическое окно воздействия – менопаузальный переход и ранняя постменопауза. Именно период менопаузального перехода при выраженном климактерическом синдроме является отправной точкой для начала менопаузальной гормональной терапии, позволяющей корректировать климактерические симптомы, предупреждать и лечить проявления уrogenитальной атрофии, профилактировать развитие остеопороза.

Наступление менопаузы можно предположить, если возраст женщины на момент появления вазомоторных симптомов старше 45 лет и если в течение 12 месяцев у нее отсутствуют менструации. Для постановки диагноза нужно провести гормональное обследование крови и ультразвуковое исследование органов малого таза.

Общая стратегия поддержания здоровья женщин в пери- и постменопаузе, наряду с обязательным соблюдением здорового образа жизни, диеты, адекватной физической активностью, включает менопаузальную гормональную терапию (МГТ). Восполнение сниженной функции яичников при дефиците половых гормонов с помощью минимально-оптимальных доз гормональных препаратов позволит купировать вазомоторные симптомы, улучшит общее состояние женщин и обеспечит профилактику поздних обменных нарушений.

Препараты эстрогенов выпускаются в различных дозах. Дозы гормонов, путь их введения подбирается индивидуально, с учетом предпочтений и ожиданий самой женщины, возраста пациентки, а также в зависимости от имеющихся симптомов и необходимости профилактики заболеваний, риск развития которых выявляется при анализе данных личного и семейного анамнеза, результатов обследования. Очень важно, что менопаузальная гормональная терапия позволяет не только купировать проявления климактерического синдрома, но и обладает свойством тормозить процессы старения (англ. anti-age effect), а также способствует увеличению продолжительности жизни и повышению ее качества.

При наличии симптомов сухости и дискомфорта во влагалище первой линией выбора являются негормональные вагинальные смазки и увлажняющие кремы наряду с регулярной половой жизнью. В случае неэффективности смазок и увлажняющих кремов, терапия эстрогенами в низкой дозе вагинально остается терапевтическим стандартом лечения вагинальных симптомов.

МГТ является «золотым стандартом» для лечения менопаузальных симптомов, однако некоторые женщины имеют противопоказания для такой терапии (рак молочной железы в анамнезе, семейный риск тромбоза и др. Для них могут быть предложены альтернативные методы: когнитивная поведенческая терапия, регулярные физические занятия, снижение веса и избегание факторов, способствующих возникновению приливов (потребление кофе, прямое воздействие высокой температуры) или применение негормональных растительных препаратов (соевые изофлавоны, красный клевер, цимицифуга (black cohosh), которые достаточно широко используются для лечения менопаузальных симптомов. Следует всячески пропагандировать отказ от курения и злоупотребления алкоголем.

ОЦЕНКА СИМПТОМОВ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА**ШКАЛА ГРИНА**

ФИО _____

ВОЗРАСТ _____

НОМЕР ТЕЛЕФОНА _____

СИМПТОМЫ	НЕТ	СЛАБЫЕ (1)	УМЕРЕННЫЕ (2)	ТЯЖЕЛЫЕ (3)
Сердцебиение и тахикардия				
Чувство напряжения , нервозность				
Нарушение сна				
Возбудимость				
Панические атаки				
Нарушение концентрации				
Усталость				
Потеря интереса ко многим вещам				
Депрессии				
Плаксивость				
Раздражительность				
Головокружение, обмороки				
Напряжение и сдавление в голове и теле				
Чувство онемения и дрожь в теле				
Головные боли				
Мышечные и суставные боли				
Слабость в конечностях				
Затруднения дыхания				
Приливы				
Ночная потливость				
Потеря интереса к сексу				

1-11 СЛАБЫЕ 12-19 СРЕДНИЕ >20- ТЯЖЕЛЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КС