

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра общей врачебной практики

**ПЕРИОД МЕНОПАУЗЫ И КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ В
ОБЩЕЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ**

Учебно-методическое пособие

Минск, БелМАПО
2023

УДК 618.173(075.9)

ББК 57.12я73

П 27

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
протокол № 9 от 29.12.2021

Авторы:

Котова Г.С., доцент кафедры общей врачебной практики БелМАПО,
кандидат медицинских наук, доцент

Патейок И.В., заведующий кафедрой общей врачебной практики
БелМАПО, кандидат медицинских наук, доцент

Пересада О.А., профессор кафедры акушерства и гинекологии БелМАПО,
доктор медицинских наук

Милюк Н.С., доцент кафедры общей врачебной практики БелМАПО,
кандидат медицинских наук

Протьюко Н.Н., доцент кафедры общей врачебной практики БелМАПО,
кандидат медицинских наук, доцент

Верес И.А., доцент кафедры акушерства и гинекологии БелМАПО,
кандидат медицинских наук

Рецензенты:

Зновец Т.В., заместитель главного врача по родовспоможению УЗ «3-я
городская клиническая больница им. Е.В. Клумова», кандидат
медицинских наук

*Кафедра акушерства и гинекологии УО «Белорусский государственный
медицинский университет»*

П 27

Период менопаузы и климактерический синдром в общей
врачебной практике : учеб.-метод. пособие / Г.С. Котова [и др.]. –
Минск : БелМАПО, 2023. - 52 с.

ISBN 978-985-584-832-6

Период менопаузы и климактерический синдром являются
актуальными в деятельности врачей общей практики. Представленное
учебно-методическое пособие написано с целью повышения уровня знаний
врачей общей практики по ведению пациенток менопаузального периода.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей,
осваивающих содержание образовательных программ: переподготовки по
специальности «Общая врачебная практика» (дисциплина «Хирургические
болезни»), а также повышения квалификации врачей общей практики,
врачей-терапевтов.

УДК 618.173(075.9)

ББК 57.12я73

ISBN 978-985-584-832-6

© Котова Г.С. [и др.], 2023

© Оформление БелМАПО, 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

Сокращения	4
Введение	5
Определение и классификация	6
Клинические проявления климактерического синдрома	10
Диагностика	13
Лечебная тактика	14
Менопаузальная гормональная терапия	14
Обследование перед назначением МГТ	14
Лекарственные средства для МГТ	15
МГТ: преимущества и риски	16
Негормональные методы терапии	23
Терапия на основе растений. Фитоэстрогены	24
Неэффективные методы лечения	25
Генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС)	26
Клинические проявления ГУМС	26
Диагностика и дифференциальная диагностика ГУМС	28
Лечение ГУМС	28
Клинические проявления, диагностика и лечение остеопороза у женщин в постменопаузе	31
Диагностика остеопороза	32
Дифференциальный диагноз	34
Лечение остеопороза	34
Добавки кальция и витамина D при остеопорозе	35
Контрацепция у женщин в перименопаузе	41
Заключение	41
Вопросы для самоконтроля	42
Ситуационные задачи	44
Литература	45

СОКРАЩЕНИЯ

АЛТ— аланинаминотрансфераза
АСТ— аспартатаминотрансфераза
ВМС — вазомоторные симптомы
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВТЭ — венозная тромбоэмболия
ГУМС — генитоуринарный менопаузальный синдром
ДЭРА — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ВМС-ЛНГ — внутриматочная система с левоноргестрелом
ЛПВП-ХС — липопротеины высокой плотности холестерин
ЛПНП-ХС — липопротеины низкой плотности холестерин
МПК — минеральная плотность кости
МГТ — менопаузальная гормональная терапия
УЗИ — ультразвуковое исследование
ТТГ — тиреотропный гормон
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
FDA — Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США
FRAX — шкала оценки 10-летнего риска переломов
STRAW (Stages of Reproductive Ageing Workshop) — классификация стадий репродуктивного старения
WHI (Womens Health Initiative) — рандомизированное контролируемое исследование «Во имя здоровья женщин»

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время во всем мире увеличивается продолжительность жизни. Соответственно увеличивается количество пожилого населения. Сегодня люди имеют все шансы дожить до 70-летия, даже в странах с низким и средним уровнем дохода. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) к 2050 г. количество людей, перешагнувших 60-летний рубеж превысит 2 млрд. человек, причем 2/3 их будет проживать в странах с низким и средним уровнем дохода. Более половины их составят женщины.

Период угасания репродуктивной функции - сложное время в жизни каждой женщины, даже при физиологическом течении процесса. В этот период появляется целый ряд состояний и болезней, существенно снижающих качество жизни. К наиболее распространенным заболеваниям у пожилых женщин относятся болезни сердечно-сосудистой системы, рак, урогенитальные нарушения, остеопороз, депрессия и деменция.

Увеличение продолжительности жизни предоставляет людям целый спектр новых возможностей. Они могут заниматься любимым делом, развиваться, учиться, помогать своим родственникам. Существует так называемая «гипотеза бабушки» (*Grandmother hypothesis*), которая объясняет их биологическую роль в осуществлении ухода за своими внуками, в то время как матери смогут родить больше детей [73]. Т.е. пожилые женщины являются движущей силой увеличения продолжительности жизни людей. Снижение способности к деторождению у женщин с возрастом приводит к повышению фертильности более молодых. Биологи и антропологи на протяжении ряда лет пытаются выяснить, почему женщины живут значительно дольше своего фертильного возраста. Только у китов самки продолжают жить после наступления менопаузы, у них бабушки помогают своим внукам выживать, добывая им еду. Наши ближайшие родственники - человекообразные обезьяны крайне редко доживают до возраста менопаузы. Противники «гипотезы бабушки» утверждают, что увеличение продолжительности жизни – современное явление. Еще в начале 20 века люди редко доживали до 50 лет. Также с возрастом у женщин развивается целый ряд заболеваний, что снижает их важность для своих потомков. Связана ли менопауза с необходимостью ухода за потомками? А может, увеличение продолжительности жизни, приведшее к тому, что современная женщина 30-40% своей жизни проводит после наступления

менопаузы, открыло для нее новые возможности общения и помощи своим внукам? Тем не менее, важно одно: ее польза окружающим будет зависеть от состояния здоровья. К сожалению, большинство женщин после наступления менопаузы имеют ухудшение состояния своего здоровья, что имеет негативные последствия как для этих женщин, так для их семей и для общества в целом.

Поэтому задача медицины состоит в том, чтобы по возможности предупредить, устранить или минимизировать возникающие патологические проявления, связанные со старением, чтобы предоставить женщине прожить этот непростой период качественно.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Климактерический (менопаузальный) период - это физиологический процесс постепенного угасания функции яичников, в течение которого на фоне общих возрастных изменений в организме женщины преобладают инволюционные процессы в репродуктивной системе.

Период менопаузального перехода — период от первых менопаузальных симптомов до последней самостоятельной менструации. Период менопаузального перехода начинается в 40-45 лет, характеризуется нерегулярными менструальными циклами и заканчивается с наступлением менопаузы.

Менопауза — последняя самостоятельная менструация. Выделяют:

- *естественную* - дату устанавливают ретроспективно, а именно после 12 месяцев отсутствия менструации (45-55 лет);
- *раннюю* – менопаузу в 40-44 года;
- *преждевременную* – менопаузу до 40 лет;
- *позднюю* – старше 55 лет;
- *индуцированную* – хирургическую и ятрогенную.

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

Постменопауза — период после наступления менопаузы.

В последние годы периоды климактерия стали соотносить со стадиями старения репродуктивной системы женщины по шкале STRAW+10 (Stages of Reproductive Aging Workshop+10).

В соответствии со шкалой STRAW+10, в жизни женщины выделяют 10 стадий, обозначаемых от -5 до +2. Верификация каждой стадии

базируется на учете характеристик менструального цикла (основные критерии), гормональных показателей (подтверждающие критерии) и клинической симптоматики (описательные признаки) (таблица 1) [35].

Таблица 1. Периоды климактерия и стадии старения репродуктивной системы

Периоды		Фазы	Стадии STRAW+10	Характерные признаки
Репродуктивный (от менархе до переходного периода)		Ранняя	-5	Становление менструальных циклов (циклы нерегулярные или регулярные)
		Расцвета	-4	Регулярный менструальный цикл
		Поздняя	-3b	
			-3a	Незначительные изменения менструальных циклов по обильности и длительности
Переходный (начало в 40-45 лет, окончание в 46-54 года)	Перименопауза (+1 год после менопаузы)	Ранняя	-2	Различная длительность менструальных циклов. Разница последовательных менструальных циклов составляет 7 и более дней
		Поздняя	-1	Отсутствие менструаций длительностью 60 и более дней. Возможны ВМС
		Менопауза	0	Последний менструальный цикл
Постменопауза (от менопаузы до конца жизни)		Ранняя	+1a	ВМС часто. Возможны урогенитальные симптомы
			+1b	
			+1c	

Периоды	Фазы	Стадии STRAW+10	Характерные признаки
	Поздняя	+2	Усугубление урогенитальных нарушений. Появление поздних последствий дефицита эстрогенов

Жизнь женщины разделена рабочей группой STRAW на три периода: репродуктивная стадия, период менопаузального перехода (menopausal transition) и постменопауза. Эти три стадии включают семь этапов, при этом нулевой точкой отсчета являлся последняя менструация (стадия 0). Репродуктивный период разделен на стадии: -5 (ранняя), -4 (период расцвета) и -3 (поздняя).

Переходный период включает: -2 (ранняя стадия), -1 (поздняя) и 0 (менопауза).

Период постменопаузы включает стадию +1 (ранняя постменопауза) и стадию +2 (поздняя постменопауза). Это разделение важно в плане осуществления терапевтических мероприятий, особенно применения МГТ.

Климактерический синдром

Климактерический (менопаузальный) синдром - симптомокомплекс, развивающийся у некоторых женщин в период угасания репродуктивной системы на фоне общей возрастной инволюции организма. Он включает:

- **вазомоторные нарушения:** приливы жара, ознобы, потливость, головная боль, гипо- или гипертензия, тахикардия;
- **эмоционально-вегетативные:** раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, депрессия, нарушение концентрации, ухудшение памяти, снижение либидо;
- **урогенитальные:** сухость, зуд и жжение во влагалище, диспареуния, цисталгия, недержание мочи;
- **изменение кожи и ее придатков:** сухость, ломкость ногтей, появление морщин, сухость и выпадение волос;
- **обменные нарушения:** сердечно-сосудистые заболевания, постменопаузальный остеопороз, болезнь Альцгеймера.

По времени появления выделяют ранние, средневременные и поздние симптомы климактерического синдрома.

Ранние симптомы (появляются уже в периоде менопаузального перехода).

Вазомоторные симптомы:

- приливы жара;
- ознобы;
- повышенная потливость;
- головные боли;
- артериальная гипо- или гипертензия;
- тахикардия.

Эмоционально-вегетативные симптомы:

- раздражительность;
- сонливость;
- слабость;
- беспокойство;
- депрессия;
- нарушение памяти;
- снижение концентрации и внимания;
- снижение либидо.

Средневременные симптомы (возникают через 1-2 года после менопаузы).

Урогенитальные:

- сухость во влагалище;
- диспареуния;
- зуд и жжение;
- цисталгия;
- недержание мочи.

Изменения кожи и её придатков:

- сухость, ломкость ногтей;
- морщины;
- сухость и выпадение волос.

Поздние симптомы климактерического синдрома (появляются спустя 2-5 лет после менопаузы).

Постменопаузальный метаболический синдром:

- атеросклероз;
- артериальная гипертензия;
- дислипидемия;
- инсулинорезистентность.

Неврологические симптомы:

- когнитивные нарушения;
- нарушения памяти, зрения, слуха.

Костно-мышечные симптомы:

- остеопороз;
- остеоартрит.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Наиболее частыми в периоде менопаузального перехода являются вазомоторные симптомы (ВМС) [88]. Они проявляются в виде приливов и (или) ночной потливости и обычно возникают в конце менопаузального перехода, т.е. когда еще продолжаются менструации, и усугубляются с их прекращением. Они наблюдаются почти у 80% женщин [31]. У некоторых женщин приливов или нет вообще, или они наблюдаются редко, даже не каждый день. В то же время другие испытывают их почти каждый час, что очень изнуряет женщин и снижает работоспособность.

У большинства женщин приливы прекращаются в течение 5 лет, каждая третья продолжает их испытывать спустя 10 лет после прекращения менструаций, а некоторые – даже через 20 лет [11, 29].

Приливы начинаются с внезапного ощущения жара в голове и верхней части груди, которое распространяется на остальное тело. Ощущение жара сопровождается обильным потоотделением, учащенным сердцебиением, ознобом, дрожью и чувством беспокойства. Часто они провоцируются высокой окружающей температурой, физической нагрузкой, стрессом, горячей едой и питьем. Симптомы обычно продолжаются до 5 минут, но могут длиться до часа. В течение суток возникает несколько подобных эпизодов. Если эти проявления беспокоят по ночам, часто присоединяется бессонница, депрессия, раздражительность, снижается концентрация внимания.

ВМС, возникающие ночью, могут вызывать серьезные нарушения сна у многих женщин [70]. Причем чаще всего приливы возникают в течение первых нескольких часов сна.

Приливы отрицательно влияют на качество жизни женщин, с ними связан повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза.

Многие женщины описывают свои симптомы как тяжелые, но только 20–30% женщин обращаются за медицинской помощью [77].

Факторы, способствующие появлению приливов:

- Ожирение. У женщин с ожирением наблюдается повышение концентрации эстрогена по сравнению с женщинами с нормальной массой тела, но, как ни парадоксально, у них чаще возникают приливы. Нормализация массы тела приводит к уменьшению приливов [43].

- Курение.

- Сниженная физическая активность.

- Генетическая предрасположенность [23].

Появление приливов связано с дисфункцией терморегуляции на уровне гипоталамуса, обусловленное снижением эстрогенов [11]. Ощущение жара возникает из-за периферической вазодилатации с усилением кожного кровотока. Потоотделение приводит к быстрой потере тепла и снижению температуры тела. Затем может возникнуть озноб как нормальный механизм восстановления температуры тела [11]. Введение эстрогенов восстанавливает терморегуляцию и в значительной степени снижает приливы.

Приливы могут возникать и по другим причинам: при приеме некоторых лекарственных средств, гипертиреозе, инфекциях и злокачественных новообразованиях.

У женщин с ятрогенной менопаузой (вследствие овариэктомии, лучевой терапии) клинические проявления выражены значительно тяжелее, чем у женщин с естественной менопаузой.

Другие симптомы

Кроме приливов, другие симптомы климактерического синдрома включают головные боли, учащение эпизодов мигрени, сердцебиение. Многие женщины указывают на болезненность и чувствительность груди. При прогрессирующем истощении фолликулярного аппарата и увеличении ановуляторных циклов часто развиваются меноррагии.

Боль в спине и скованность суставов тоже нередкие симптомы перименопаузального периода [77].

Психологические симптомы являются характерными для менопаузального перехода и включают депрессию, раздражительность, плохую концентрацию и потерю памяти. На сегодняшний день существует ограниченные данные, что эндокринные изменения, характерные для менопаузы, могут влиять на эти симптомы. Поэтому ведущая роль в их появлении уделяется все же внешним причинам [77].

Многие женщины сообщают о потере либидо. Это может быть напрямую связано с дефицитом гормонов. Хотя имеют значение и другие факторы: усугубление хронических экстрагенитальных заболеваний, прием некоторых лекарственных средств могут отрицательно повлиять на либидо.

У женщин в постменопаузе увеличивается риск метаболического синдрома. Женщины в пременопаузе редко имеют сердечно-сосудистые заболевания, но к восьмому десятилетию их частота одинакова для мужчин и женщин [31].

Известно, что эстрогены влияют на уровень артериального давления, состояние липидного обмена. Что касается артериального давления, эстрогены являются мощными вазодилататорами, подавляющими ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, и предотвращают образование ангиотензина II. При снижении уровня эстрогенов эти защитные механизмы утрачиваются [31], что способствует развитию артериальной гипертензии.

Увеличение веса - частый спутник менопаузы. Дефицит эстрогенов способствует увеличению веса, в то время как терапия эстрогенами может уменьшить скорость набора веса или даже привести к его снижению. В периоде менопаузального перехода меняется распределение жира в организме, который вместо накопления в ягодично-бедренной области, характерного для женщин репродуктивного периода, начинает накапливаться в брюшной полости. Это способствует развитию инсулинорезистентности [31].

В периоде менопаузального перехода значительно чаще, чем в постменопаузе, развивается рак молочных желез и эндометрия. Это объясняется относительной гиперэстрогенией на фоне снижения прогестерона.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика менопаузальных расстройств должна быть основана на основании анамнестических данных, физикального, лабораторного, инструментального обследования [1].

При сборе анамнеза выясняется характер менструальной функции, гинекологические и экстрагенитальные заболевания, акушерский анамнез, прием лекарственных средств, наличие вазомоторных, психоэмоциональных, урогенитальных симптомов. На этом этапе для определения стадии репродуктивного старения рекомендуется использовать систему STRAW +10.

При осмотре пациентки определяется индекс массы тела, уровень артериального давления, обязательно выполняется пальпация молочных желез.

Лабораторные данные включают проведение гормонального обследования, особенно при появлении ВМС, нарушений менструального цикла у женщин до 45 лет: определяется фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), тиреотропный гормон (ТТГ), пролактин, по показаниям – другие гормоны. Определяется уровень 25-ОН витамина D для выявления недостаточности или дефицита. Проводится цитологическое исследование шейки матки (ПАП-тест) и обследование на выявление вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска.

Общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови (уровень глюкозы, общий белок, билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), креатинин, состояние липидного обмена - уровень общего холестерина крови, ЛПНП-ХС, ЛПВП-ХС, триглицериды).

При наличии факторов риска остеопороза показано проведение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) для оценки минеральной плотности костной ткани. Для оценки 10-летнего риска переломов используется опросник FRAX.

Ультразвуковое исследование органов малого таза, молочных желез. После 40 лет выполняется рентгеновская маммография в двух проекциях.

ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА

Менопаузальная гормональная терапия

В ведении пациенток с ВМС необходимо оценить степень выраженности и частоту симптомов, выяснить показания и противопоказания для назначения менопаузальной гормональной терапии (МГТ), уточнить личную заинтересованность женщины в приеме МГТ, выявить сопутствующую патологию, требующую соответствующего лечения.

Пациенткам с легкими ВМС фармакотерапия обычно не требуется. Рекомендуются поведенческие меры: снижение температуры в помещении, использование вентиляторов, кондиционеров, несколько слоев одежды, устранение триггеров (например, острой пищи, алкоголя, стрессовых ситуаций), которые могут помочь уменьшить количество приливов. Может быть эффективна нормализация массы тела, когнитивно-поведенческая терапия.

МГТ и другие лекарственные средства обычно необходимы женщинам, имеющим более тяжелые клинические проявления, снижающие работоспособность и качество жизни. МГТ является основным методом ликвидации симптомов при среднетяжелом и тяжелом течении климактерического синдрома [82, 86]

Однако женщинам с раком груди, ишемической болезнью сердца (ИБС), венозной тромбоэмболией (ВТЭ) или инсультом в анамнезе или женщинам с умеренным или высоким риском этих осложнений следует предложить альтернативы гормональной терапии [86].

Обследование перед назначением МГТ:

- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза с обязательной оценкой эндометрия;
- обследование молочных желез – пальпация, УЗИ, после 40 лет – рентгеновская маммография;
- общий анализ крови, биохимическое исследование крови, гемостазиограмма с определением Д-димеров;
- ПАП-тест;
- по показаниям – УЗИ органов брюшной полости, колоноскопия.

Лекарственные средства для МГТ

МГТ обычно используется для лечения вазомоторных симптомов и мочеполового синдрома менопаузы. Преимущества МГТ превышают риски для здоровых женщин с симптомами менопаузы в течение первых 10 лет от начала менопаузы или у пациенток моложе 60 лет, у которых нет противопоказаний к МГТ.

Эстрогены выпускаются во многих формах: оральные, трансдермальные гели, эмульсии и лосьоны, интравагинальные кремы и таблетки, а также вагинальные кольца. В некоторых странах эстроген также можно вводить в виде подкожного имплантата.

Пациенткам, которым МГТ назначается с целью купирования вазомоторных симптомов, требуются системные эстрогены; женщинам, получающим терапию вульвовагинальной атрофии, следует отдать предпочтение вагинальным формам эстрогенов.

Системные эстрогены чаще всего вводят перорально или трансдермально. Есть несколько важных отличий в действии этих лекарственных форм:

- эстрогены при пероральном приеме оказывают более значимое влияние на печень из-за эффекта первого прохождения, поскольку кишечное всасывание приводит к повышению концентрации лекарственного средства в воротной вене по сравнению с трансдермальным введением;

- пероральные и трансдермальные формы эстрогенов одинаково эффективны для купирования вазомоторных симптомов менопаузы;

- трансдермальное введение эстрогенов связано с более низким риском ВТЭ и инсультов, оказывает меньшее влияние на концентрацию липидов в сыворотке крови по сравнению с сопоставимой дозой пероральных эстрогенов.

Рекомендуется использовать минимальные эффективные дозы эстрогенов. Если симптомы не купируются, дозу можно увеличить.

Женщинам с маткой рекомендуется комбинация эстрогена и прогестина, поскольку гиперплазия и рак эндометрия могут развиваться уже через шесть месяцев монотерапии эстрогенами. Женщинам после гистерэктомии прогестина не назначают.

В качестве прогестина чаще всего используется микронизированный прогестерон, который по своей структуре идентичен прогестерону, секретлируемому яичниками. Он эффективен при гиперплазии эндометрия,

метаболически нейтрален и не увеличивает риск рака молочных желез или ИБС, обладает протективным действием на эндометрий и незначительно влияет на липиды сыворотки.

При непереносимости микронизированного прогестерона возможно использование внутриматочной спирали, содержащей левоноргестрел.

Наиболее частым нежелательным эффектом МГТ являются прорывные кровотечения, которые в большинстве случаев наблюдаются в течение первых 6 месяцев приема МГТ. Если они продолжаются после этого срока, следует провести исследование эндометрия.

Мониторинг эндометрия необходимо осуществлять ежегодно всем женщинам, получающим МГТ. Кроме того, любое вагинальное кровотечение является показанием для оценки эндометрия.

С этой целью используется УЗИ и биопсия эндометрия.

Продолжительность МГТ. Большинству женщин с выраженными ВМС рекомендуется краткосрочная терапия (обычно не более пяти лет). Она может быть продолжена (при отсутствии противопоказаний) при повторяющихся симптомах после отмены МГТ.

МГТ: преимущества и риски

МГТ применяется для устранения симптомов менопаузы, но не для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза или деменции [6, 89, 90]. Преимущества МГТ превышают риски для большинства женщин с симптомами в возрасте до 60 лет или менее 10 лет от начала менопаузы [85].

В прошлом МГТ также часто назначали для профилактики ИБС и остеопороза на основании эпидемиологических данных, демонстрирующих защитный эффект эстрогена на сердце и кости. Однако данные исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative, WHI) показали ряд неблагоприятных исходов, включая повышенный риск ИБС, инсульта, ВТЭ и рака молочных желез [36, 89, 90].

ИБС. Риск ИБС зависит от продолжительности приема МГТ и возраста женщин. Он минимален у женщин моложе 60 лет.

Инсульт. В исследовании WHI было отмечено увеличение риска ишемического инсульта на 31% при комбинированном применении эстрогена и прогестина по сравнению с плацебо [94]. Избыточный риск

наблюдался во всех возрастных группах и не зависел от других факторов риска инсульта.

Однако установлен низкий риск инсульта у женщин в возрасте от 50 до 59 лет. Риск инсульта был ниже при трансдермальном применении эстрогенов по сравнению с пероральными формами.

ВТЭ. Частота ВТЭ в исследовании WHI увеличивалась при использовании комбинированной терапии эстрогеном и прогестином (34 против 16 на 10 000 человеко-лет). При этом наблюдается увеличение как тромбоза глубоких вен, так и тромбоза легочной артерии (ТЭЛА).

Риск ВТЭ увеличивался при применении только эстрогенов (без прогестина) по сравнению с плацебо [9]. Однако статистической значимости достигла только повышение частоты тромбоза глубоких вен.

Риск ВТЭ ниже при трансдермальном применении эстрогена по сравнению с пероральным.

Смертность. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что МГТ не связана с увеличением показателей смертности по сравнению с плацебо. У более молодых женщин в менопаузе (в возрасте от 50 до 59 лет) может наблюдаться снижение смертности от всех причин при применении МГТ.

Смертность была аналогичной у женщин, принимавших МГТ или плацебо. Уровни смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и рака (включая рак молочных желез) также были одинаковыми для МГТ и плацебо. При анализе по 10-летним возрастным группам МГТ снижала смертность от всех причин у женщин в возрасте от 50 до 59 лет во время применения МГТ и после 18 лет наблюдения.

Рак молочных желез. В исследовании WHI риск инвазивного рака груди был значительно увеличен при комбинированной гормональной терапии при среднем периоде наблюдения 5,6 лет.

Опубликован метаанализ всех доступных эпидемиологических данных за 2019 г. о связи между применением МГТ и риском рака груди [20]. В анализ были включены почти 145 000 женщин с раком груди (51% из которых принимали МГТ) и почти 425 000 женщин без рака груди. Их выводы включали:

- системная терапия эстрогенами и комбинированная терапия эстрогеном и прогестином связаны с повышенным риском рака. Повышенный риск также наблюдался при схемах, содержащих только

эстроген. При применении вагинальных эстрогенов увеличения риска не установлено;

- риск рака молочных желез увеличивался в зависимости от длительности системного применения МГТ;
- в отличие от предыдущих исследований, ожирение не было связано с повышенным риском; наоборот, отмечалось снижение риска;
- трансдермальное введение эстрогенов связаны с более низким риском рака молочных желез по сравнению с системными эстрогенами.

Поэтому необходим индивидуальный подход при консультировании женщин с симптомами по поводу лечения, включая рассмотрение потенциального риска рака молочных желез и сердечно-сосудистых заболеваний в контексте преимуществ МГТ для облегчения ВМС, улучшения сна и качества жизни, а также предотвращения потери костной массы) [85, 89].

Рак яичников - незначительное увеличение риска рака яичников наблюдалось в WHI с комбинированной эстроген-прогестинной терапией (42 против 27 случаев на 100000 человеко-лет в группах МГТ и плацебо соответственно).

Метаанализ 52 эпидемиологических исследований с участием 21 488 женщин в постменопаузе с раком яичников показал, что существует небольшой повышенный риск рака яичников при использовании МГТ. Риск рака яичников был выше у тех, кто когда-либо принимал МГТ, по сравнению с никогда не принимавшими МГТ. Риски были одинаковыми для тех, кто принимал только эстроген и эстроген-прогестин.

Гиперплазия и карцинома эндометрия. Лечение женщин в постменопаузе одним эстрогеном увеличивает риск гиперплазии и карциномы эндометрия [60]. В течение одного года гиперплазия эндометрия может быть продемонстрирована у 20–50% женщин, получающих эстроген без прогестина. Более того, показано увеличение карциномы эндометрия при длительном приеме эстрогенов.

Если абсолютный риск рака эндометрия у женщин в постменопаузе составляет примерно 1 из 1000, то у женщин, принимающих эстрогены без прогестина увеличивается примерно до 1 из 100.

Как отмечается в WHI, среди женщин, получавших эстрогены, повышенный риск гиперплазии и карциномы эндометрия может быть в значительной степени устранен путем одновременной терапии прогестином в циклическом или непрерывном режиме [52].

Для защиты эндометрия может быть использована внутриматочная система с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС), которая представляет собой внутриматочную спираль с прогестином. Она может применяться с целью избежать потенциального риска сердечно-сосудистых заболеваний и рака груди, связанного с системными прогестинами [84, 95].

Полипы эндометрия. МГТ может быть связана с повышенным риском полипов эндометрия.

Колоректальный рак. Риск колоректального рака снижается при комбинированном применении эстрогена и прогестина. В отличие от комбинированной МГТ, не было обнаружено значительных различий в частоте развития колоректального рака при монотерапии эстрогенами по сравнению с плацебо.

Рак легкого. Женщины, получавшие комбинированную терапию эстрогеном и прогестином, у которых развился рак легкого, имели значительно меньшую выживаемость по сравнению с теми, кто получал плацебо.

Когнитивная функция и деменция. В последние годы увеличивается распространенность деменции в связи с растущим количеством пожилых людей. Поэтому актуальной является проблема поиска методов, способных отсрочить начало деменции. В связи с этим большой научный интерес имеет изучение МГТ для улучшения когнитивной функции.

Действительно, эстрогены положительно влияют на когнитивную функцию. Эстрогеновые рецепторы обнаружены в головном мозге. Особенности влияния эстрогенов на когнитивную функцию:

- эстрогены активируют холинергическую систему, участвующую в процессе обучения и запоминания, стимулируя синтез ацетилхолина за счет стимуляции активности холинацетилтрансферазы и повышения концентрации никотиновых ацетилхолиновых рецепторов гипоталамуса;
- эстрогены оказывают влияние на глутаматергическую систему, участвующую в обучении и памяти;
- эстрогены стимулируют взаимодействие между нейронами [34];
- эстрогены защищают нервные клетки от эксайтотоксинов и действуют как антиоксиданты, защищая нервные клетки от повреждения свободными радикалами [99];

- мозг требует высоких энергозатрат, что требует эффективной митохондриальной функции. Эстрогены улучшают функцию митохондрий в головном мозге [101, 102].

- эстрогены влияют на репарацию ДНК в головном мозге [13].

- тем не менее, эстрогены увеличивают уровень С-реактивного белка, маркера воспаления; воспаление связано с ухудшением когнитивных функций и деменцией.

Во время менопаузального перехода некоторые женщины отмечают забывчивость, трудности с поиском слов и «мозговой туман» [33].

Продолжительность репродуктивного периода женщины (от менархе до менопаузы) является одним из показателей общего воздействия эндогенных эстрогенов. Длительный репродуктивный период не связан со снижением риска деменции.

Многочисленные исследования изучали, влияет ли использование эстрогенов в постменопаузе на когнитивные функции у пожилых женщин без деменции. Данные противоречивы: некоторые эпидемиологические исследования показывают доказательства умеренной пользы [78], а другие более крупные исследования сообщают об отсутствии как пользы, так и возможного риска [27].

Как монотерапия эстрогенами, так и комбинированная эстроген-прогестинотерапия не имели общих когнитивных преимуществ у пожилых женщин в постменопаузе без деменции. Кроме того, ни один из видов гормональной терапии в период менопаузы не предотвращал деменцию у пожилых женщин в постменопаузе без деменции; напротив, по некоторым данным это увеличивает риски.

Некоторые исследования показывают, что женщины, начинающие МГТ вскоре после менопаузы, имеют сниженный риск деменции по сравнению с женщинами, начинающими МГТ спустя продолжительное время после наступления менопаузы.

У женщин, получавших пероральные эстрогены, показатели тревоги и депрессии ниже по сравнению с теми, кто получал трансдермальные эстрогены.

В связи с противоречивыми данными, МГТ не рекомендуется использовать для улучшения когнитивной функции у пожилых женщин без деменции или для лечения болезни Альцгеймера. МГТ не должна назначаться женщинам старше 65 лет для сохранения когнитивной функции и предотвращения деменции.

Болезни желчного пузыря. Данные исследования WHI выявил повышенный риск заболеваний желчевыводящих путей у женщин, принимающих пероральную терапию эстрогенами [18]. Отмечается повышенный риск развития холецистита и хирургических вмешательств на желчевыводящих путях (холецистэктомии) при приеме пероральных эстрогенов.

Остеопоротический перелом. Отмечается снижение риска развития переломов в области бедра, позвонков и запястья при применении МГТ по сравнению с плацебо. [16].

Сахарный диабет 2 типа. Имеются данные о том, что МГТ снижает риск развития сахарного диабета 2 типа, возможно, в связи со снижением инсулинорезистентности, не связанной с массой тела. Однако данных пока недостаточно, чтобы рекомендовать МГТ в качестве стратегии профилактики диабета у женщин.

Рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей. Терапия вагинальными эстрогенами эффективна для снижения частоты рецидивов инфекций мочевыводящих путей у женщин в постменопаузе. Это преимущество может быть связано с нормализацией микрофлоры влагалища, поскольку у пациентов, получавших эстриол, наблюдалось увеличение лактобацилл и снижение вагинальной колонизации *Escherichia coli*. При этом этот эффект не был продемонстрирован для пероральных эстрогенов.

Таким образом, вагинальная, но не системная терапия эстрогенами может снизить частоту рецидивов инфекций мочевыводящих путей у женщин в постменопаузе. Целесообразно применение вагинальных эстрогенов у женщин в постменопаузе, которые имеют три или более рецидивов инфекций мочевыводящих путей в течение года, особенно при неэффективности антибактериальной терапии.

Кожа. Считается, что эстрогены влияют на содержание коллагена в коже и таким образом улучшают ее состояние. В исследовании возрастных изменений кожи в группах МГТ и плацебо не было обнаружено преимуществ МГТ по сравнению с плацебо на состояние кожи [72].

Глаза – при длительной терапии эстрогенами снижается риск образования катаракты. В исследовании Framingham Heart Study женщины в постменопаузе, принимавшие эстроген в течение 10 лет и более имели 60% снижение риска катаракты по сравнению с плацебо [97].

МГТ также способствует снижению внутриглазного давления [92] и риска первичной открытоугольной глаукомы [66].

Отмечается повышенный риск синдрома сухого глаза у женщин в постменопаузе, получающих МГТ по сравнению с теми, кто ее не принимал.

Суставы. Эстрогены снижают риск остеоартрита. В исследовании с участием более 4000 женщин, у тех, кто получал длительную терапию эстрогенами (≥ 10 лет), риск остеоартрита тазобедренного сустава был на 40% ниже, чем у тех, кто не получал эстрогены. В исследовании WHI женщины, принимавшие эстрогены, имели более низкие показатели последующей артропластики по сравнению с теми, кто принимал плацебо [19].

Бронхиальная астма. Установлено увеличение случаев впервые возникшей астмы в постменопаузе у женщин, принимающих МГТ в течение 10 лет.

Поэтому, хотя эстрогены не противопоказаны женщинам с хроническими обструктивными заболеваниями легких, необходимо учитывать возможность усиления бронхоспазма.

Системная красная волчанка. При длительной терапии эстрогенами увеличивается риск развития системной красной волчанки. Также увеличивается риск обострения у женщин с установленной волчанкой, но они, как правило, протекают в легкой и среднетяжелой форме.

Миома матки. Использование МГТ в постменопаузальном периоде у женщин с миомой матки может привести к сохранению симптомов после менопаузы. Риск появления симптомов зависит от локализации миомы (чаще при подслизистой) и формы эстрогена (чаще для трансдермальной формы). Может наблюдаться увеличение размеров миомы без клинических симптомов.

Поэтому наличие миомы не является противопоказанием к МГТ и не связано с новыми симптомами у большинства женщин.

Эпилепсия. МГТ связаны с увеличением частоты приступов эпилепсии.

Масса тела. Многие женщины опасаются принимать МГТ из-за возможной прибавки массы тела. Метаанализ 28 исследований с участием 28 559 женщин не обнаружил доказательств влияния МГТ на массу тела или индекс массы тела [68].

Таким образом, МГТ эффективна для лечения ВМС в менопаузе и атрофии влагалища, вызванных гипоестрогенией. Однако она не рекомендуется для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, деменции.

Основные риски МГТ связаны с сердечно-сосудистыми событиями, ВТЭ, инсультом, раком молочных желез, в то же время неоспоримыми преимуществами являются снижение колоректального рака и остеопоротических переломов.

Негормональные методы терапии

К наиболее изученным лекарственным средствам с положительными результатами в отношении ВМС относятся селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина, противоэпилептические средства (габапентин, прегабалин), клонидин и оксibuтинин. Недостатком этих средств является высокая частота побочных эффектов [67]. Используются также селективные модуляторы рецепторов эстрогена. Они оказывают агонистическое действие эстрогенов на костную ткань, антагонистическое действие на эндометрий и обладают нейтральным эффектом на молочные железы.

Не рекомендуется: биоидентичная гормональная терапия. Термин «биоидентичный гормон» относится к экзогенному гормону с той же молекулярной структурой, что и гормон, который вырабатывается эндогенно. Во многих странах сейчас набирают популярность гормональные пеллеты, обещая женщинам молодость, красоту, здоровье и сексуальность. Гормональная пеллета - это имплантат размером с рисовое зерно, который вводится в подкожно-жировую клетчатку на 4-6 месяцев. Ежедневно происходит высвобождение гормонов, которые обеспечивают вышеуказанные эффекты. Наиболее часто используются эстрадиол, эстрон, эстриол, прогестерон, тестостерон и дегидроэпиандростерон.

В отличие от МГТ, производители утверждают, что их гормоны биоидентичны натуральным. Однако в настоящее время отсутствуют данные о безопасности биоидентичной гормональной терапии. Клинические исследования, подтверждающие преимущества подобного лечения, определяющие показания, противопоказания, побочные эффекты, отсутствуют, не изучена фармакокинетика. Состав, доза, качество и стерильность этих продуктов не подлежат надзору со стороны

регулирующих органов. Имеются опасения о возрастании сердечно-сосудистых заболеваний и рака эндометрия на фоне приема этих средств.

Ряд авторитетных медицинских организаций, включая North American Menopause Society, American College of Obstetricians and Gynecologists, and the Endocrine Society не рекомендуют применять биоидентичную гормональную терапию [81].

Терапия на основе растений. Фитоэстрогены

Многие женщины в период менопаузы (в том числе женщины с раком груди в анамнезе) используют фитоэстрогены для облегчения симптомов менопаузы. Кроме того, многие полагают, что фитоэстрогены, поскольку они «натуральные», безопаснее, чем гормональная терапия, хотя это не доказано. Данные о фитоэстрогенах и облегчении вазомоторных симптомов противоречивы, но большинство исследований не продемонстрировали положительного эффекта.

Фитоэстрогены по своей структуре имеют слабое сходство с эстрогенами. Они содержатся во многих растениях, овощах, фруктах [28]. Фитоэстрогены обладают как эстрогенными, так и антиэстрогенными свойствами.

К фитоэстрогенам относят флавоны, изофлавоны, лигнаны, куместаны. Два типа изофлавонов, генистеин и даидзеин, содержатся в соевых бобах, горохе, нуте и чечевице и считаются наиболее близкими по строению к эстрогенам человека, хотя и намного более слабыми по действию. Большинство исследований не показали их положительного эффекта на ВМС по сравнению с плацебо [54]. Систематический обзор 43 клинических испытаний, проведенный в 2013 г., не выявил положительного влияния фитоэстрогенов любого типа на приливы, за исключением генистеина [53]. Результаты четырех исследований генистеина показали, что дозы > 30 мг / день могут снизить частоту приливов по сравнению с плацебо. Лигнаны (например, энтеролактон и энтеродиол) содержатся в семенах льна, чечевице, зернах, фруктах и овощах. Большинство исследований не показали положительного эффекта на ВМС по сравнению с плацебо [54]. Хотя имеются данные о положительном эффекте изофлавонов в плане снижения ночных приливов у женщин с легкими проявлениями ВМС [28, 93]. [. Когда разные изофлавоны анализировались отдельно, красный клевер оказался неэффективным при приливах [67].

Фитоэстрогены не заменяют прием системных эстрогенов. Хотя эти соединения могут иметь некоторые эстрогенные эффекты, их эффект, необходимая дозировка по сравнению с экзогенными эстрогенами неизвестны.

Данные о положительном влиянии фитоэстрогенов на уровень липопротеидов, функцию эндотелия и артериальное давление предполагают возможность их использования в качестве средства первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) одобрило применение пищевых продуктов и пищевых субстанций с высоким содержанием соевого белка для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Существуют данные об их положительном влиянии, связанном с уменьшением сердечно-сосудистых заболеваний при их ежедневном приеме [28].

Неизвестным остается влияние увеличения потребления сои или приема изофлавоновых добавок на риск рака молочной железы или рецидива у женщин с эстроген-положительным раком молочной железы.

Одним из наиболее используемых лекарственных растений, используемых для облегчения симптомов менопаузы является цимицифуга (*Cimicifuga racemosa*). Ее содержат большое количество БАДов. Большинство исследований не подтвердили преимущества цимицифуги. Они показывают, что цимицифуга не более эффективна, чем плацебо для устранения приливов. [26, 28].

Также существует недостаточно данных о безопасности цимицифуги, особенно в плане влияния на молочную железу и печень [30].

Неэффективные методы лечения

- Иглоукалывание. В настоящее время отсутствуют данные об эффективности иглоукалывания в купировании ВМС в сравнении с плацебо (фиктивной акупунктурой) [25].

- Масло примулы вечерней. Оно является источником гамма-линоленовой кислоты и используется женщинами для облегчения приливов. Однако имеющиеся данные предполагают, что оно не более эффективно, чем плацебо.

- Льняное семя - не было доказано, что льняное семя более эффективно, чем плацебо, от приливов [75].

- Физические упражнения. Не установлено значительного положительного воздействия физических упражнений на облегчение приливов. Одно из возможных объяснений отсутствия пользы заключается в том, что при физической нагрузке увеличивается температура тела, что, наоборот, способствует появлению приливов.

ГЕНИТОУРИНАРНЫЙ МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ СИНДРОМ (ГУМС)

Вульвовагинальная атрофия (также называемая урогенитальной атрофией или атрофическим вагинитом) возникает вследствие недостатка эстрогенов.

В 2014 году был введен термин «Генитоуринарный менопаузальный синдром» (ГУМС) [74]. ГУМС включает изменения вульвовагинальной и мочеуретральной областей, которые возникают у женщин в менопаузе вследствие гипоестрогении. ГУМС определяется как совокупность симптомов, связанных со снижением уровня эстрогенов и других половых стероидов и включает изменения эстрогензависимых органов мочеполовой системы.

Вульвовагинальные симптомы включают сухость влагалища, жжение, зуд, диспареунию, выделения. Симптомы со стороны мочевыводящих путей - дизурия, учащенное мочеиспускание, дискомфорт в уретре, иногда гематурия. Следует отметить, что многие женщины с ГУМС не обращаются за медицинской помощью, считая свои симптомы нормальным проявлением менопаузы, поэтому следует проводить опрос пациенток на предмет наличия жалоб со стороны мочеполовой системы[64].

Клинические проявления ГУМС

Урогенитальная атрофия у женщин возникает в результате снижения концентрации эстрогенов в сыворотке крови. Чаще всего это происходит при естественной или хирургической менопаузе, но также может возникать при преждевременной недостаточности яичников, в послеродовом периоде, при лактации, при гипоталамической аменорее, приеме антиэстрогенных лекарственных средств, гиперпролактинемии.

Примерно 50% женщин в периоде менопаузы сообщают об урогенитальных симптомах, снижающих качество жизни.

У женщин до наступления менопаузы преобладающей фракцией эстрогенов является эстрадиол. Концентрация эстрадиола в сыворотке крови у женщин в периоде менопаузального перехода колеблется в течение менструального цикла. Эстрогены воздействуют на свои рецепторы во влагалище, вульве, уретре, мочевом пузыре и способствуют синтезу коллагена, что влияет толщину и эластичность эпителия.

Нормальная микробная флора влагалища зависит от содержания гликогена в эпителиальных клетках, числа лактобацилл, pH, уровня эстрогенов, а также половой жизни. На фоне дефицита эстрогенов в постменопаузе продукция гликогена в эпителиальных клетках снижается, количество лактобацилл значительно уменьшается или полностью исчезает. Вследствие этого возрастает pH влагалищного содержимого, что способствует снижению его защитных свойств и появлению во влагалище разнообразной аэробной и анаэробной патогенной флоры. [59].

Гипоэстрогения приводит к истончению вагинального эпителия, снижению его эластичности, потере складчатости, повышению вагинального pH ≥ 5 , что способствует его травматизации, кровоточивости и изъязвлениям при любом воздействии, включая половую активность или гинекологический осмотр. Сексуальная активность положительно влияет на состояние вагинального эпителия за счет увеличения кровотока и эластичности тканей, поэтому воздержание от половой жизни усугубляет атрофические изменения. Курение негативно влияет на состояние вагинального эпителия за счет снижения кровоснабжения влагалища.

Органы мочевыделительной и репродуктивной систем эмбриологически связаны между собой. Поэтому мочевой пузырь, уретра, мышцы тазового дна и тазовая фасция тоже подвержены гипоэстрогенному состоянию. Менопауза является фактором риска опущения тазовых органов недержания мочи.

Симптомы ГУМС имеют тенденцию к прогрессированию в зависимости от продолжительности гипоэстрогении. В начале женщины отмечают появление сухости во время полового акта, что является одним из первых признаков гипоэстрогении. В последующем появляются другие симптомы.

Диагностика и дифференциальная диагностика ГУМС

Обследование включает сбор анамнеза и гинекологический осмотр.

При сборе анамнеза и обследовании пациентки необходимо исключить инфекционную причину вышеуказанных симптомов, в связи с чем рекомендуется выполнить микроскопию мазка, общий анализ мочи, культуральные исследования. Подобные симптомы могут быть связаны с воздействием аллергенов (парфюмерия, средства для стирки, прокладка, мыло, спермициды, лубриканты, тесное синтетическое белье).

Обязательно проведение бимануального исследования, осмотра в зеркалах, по показаниям – вульво- и кольпоскопии. При осмотре отмечают истонченный эпителий, трещины, кровоточивость тканей, сухость слизистых, потеря складчатости влагалища.

Важным диагностическим критерием является определение рН влагалища. В репродуктивном возрасте рН влагалища колеблется от 3,5 до 5,0. Уровень рН влагалища может достигать 5,5–6,8 или выше у женщин в постменопаузе, особенно у тех, кто не принимает эстрогены. Таким образом, рН свода влагалища ≥ 5 при отсутствии других причин, таких как инфекция, можно рассматривать как показатель атрофии влагалища из-за дефицита эстрогена.

Дифференциальный диагноз проводится со следующими состояниями [69]:

- вагинит и вагиноз (кандидозный вагинит, бактериальный вагиноз, трихомониаз, воспалительный вагинит);
- дерматит вульвы, вызванный воздействием парфюмерии, мыла, прокладок, спермицидов, лубрикантов, тесной одежды;
- склеротический лишай вульвы;
- красный плоский лишай;
- язвы или трещины половых путей могут быть вызваны системным заболеванием (например, болезнью Крона);
- травма;
- злокачественные новообразования;
- вульводиния.

Лечение ГУМС

При симптомах сухости влагалища, дискомфорте или диспареунии, связанных с атрофией влагалища, следует начать терапию с применения негормональных увлажняющих средств и лубрикантов.

Увлажняющие средства для влагалища применяются регулярно (2-3 раза в неделю) с дополнительным использованием вагинальных лубрикантов во время полового акта [6]. Это способствует увлажнению влагалища и улучшению комфорта во время полового акта. Но атрофические процессы на фоне применения этих средств не устраняются. Поэтому они рекомендуются для женщин с легкими проявлениями ГУМС [57]. Во многих случаях применение увлажняющих средств и лубрикантов будет так же эффективно, как и эстрогены в устранении вагинального дискомфорта и диспареунии.

Лубриканты могут быть на водной, силиконовой или масляной основе. Последние вызывают разрушение латексных презервативов, лубриканты с глицерином, по некоторым данным, способствуют развитию кандидоза.

Если вагинальные увлажняющие средства и лубриканты не обеспечивают адекватного устранения симптомов, в дальнейшем может быть назначена терапия вагинальными эстрогенами при отсутствии противопоказаний.

Вагинальные эстрогены являются эффективными в лечении симптомов вульвовагинальной сухости или дискомфорта (жжение, зуд, раздражение), хрупкости тканей (это может привести к посткоитальному кровотечению или трещинам) или диспареунии [76].

Вагинальные эстрогены в низких дозах являются наиболее эффективным средством лечения умеренных и тяжелых симптомов вагинальной атрофии.

Терапия эстрогенами приводит к восстановлению нормального pH и микрофлоры влагалища, утолщению эпителия, увеличению вагинальной секреции и уменьшению сухости влагалища и, как следствие, диспареунии. Кроме того, терапия эстрогенами оказывает положительное влияние на симптомы со стороны мочевыводящих путей. К ним относятся снижение частоты инфекций мочевыводящих путей и симптомов гиперактивности мочевого пузыря. Однако недержание мочи требует других методов лечения.

Побочные эффекты вагинальной терапии эстрогенами встречаются редко. Женщины могут жаловаться на раздражение влагалища, вагинальное кровотечение или болезненность груди.

Применение вагинальной терапии эстрогенами требует осторожности у женщин с эстроген-зависимыми опухолями или у тех, кто

имеет повышенный риск развития эстроген-зависимых опухолей, в том числе рака молочных желез и эндометрия.

Из доступных лекарственных средств имеются местные эстриолсодержащие формы (крем, свечи). В США применяются конъюгированные эстрогены и эстрадиол (крем, таблетки, капсулы, кольцо). Эстриол не одобрен FDA для лечения ГУМС.

Чаще всего вагинальные формы эстриола назначают ежедневно в течение двух недель, а затем переходят на их использование два раза в неделю. Необходимо стремиться к минимальной эффективной дозе, поэтому она может быть ниже установленной производителем.

Продолжительность лечения, необходимого для устранения симптомов и поддержания эффекта, может варьировать у разных пациенток и должна быть индивидуализирована в зависимости от степени выраженности симптомов атрофии влагалища у женщины. Топическая терапия низкими дозами эстрогенов может применяться длительно из-за низкого риска побочных эффектов.

Женщинам, получающим системную МГТ, может быть добавлена вагинальная терапия низкими дозами эстрогена, если на фоне системной терапии имеются проявления ГУМС.

Из других гормональных средств имеется опыт применения селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, вагинальное введение тестостерона и дегидроэпиандростерона. Но эти методы не получили широкого использования, существуют побочные эффекты применения этих средств, поэтому требуются дополнительные исследования их эффективности и безопасности [32, 39, 48, 50, 51, 58].

Негормональные методы лечения вульвовагинальной атрофии

В последние годы используется эрбиевый и CO₂-лазер с целью лечения вульвовагинальной атрофии. Безопасность и эффективность этих методов в настоящее время не определены. Благоприятный эффект связан с ремоделированием тканей вульвовагинальной области [80].

Однако эти методы не были одобрены FDA для лечения вульвовагинальной атрофии. В июле 2018 года FDA было опубликовано сообщение о безопасности, предупреждающее женщин о рисках, связанных с использованием этих устройств, включая ожоги влагалища, рубцы, диспареунию, хронический болевой синдром [41]. В августе 2018 г. Американский колледж акушеров и гинекологов сообщил, что

необходимы дополнительные данные рандомизированных исследований для дальнейшей оценки эффективности и безопасности этой процедуры [7].

Альтернативные и дополнительные методы лечения - были предложены пероральный прием витамина D и вагинального витамина E, но данные об эффективности ограничены или противоречивы [15, 22, 100].

Для восстановления микробиоты влагалища используются пероральные и вагинальные пробиотики, но для подтверждения их эффективности необходимы дополнительные исследования [63].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Остеопороз характеризуется низкой костной массой, нарушением микроархитектуры и хрупкостью скелета, что приводит к снижению прочности костей и повышенному риску переломов.

У большинства женщин в постменопаузе наблюдается потеря костной массы, связанная с дефицитом эстрогенов и возрастом.

Остеопороз, как правило, не имеет клинических проявлений вплоть до развития переломов. Об этом важно информировать пациентов, потому что многие из них, не имея симптомов, ошибочно полагают, что у них нет остеопороза. С другой стороны, многие пациенты с болями в конечностях предполагают, что их жалобы вызваны остеопорозом. Это маловероятно при отсутствии перелома.

Первоначальная оценка включает сбор анамнеза для оценки клинических факторов риска переломов и других состояний, способствующих потере костной массы, физикальное обследование и базовые лабораторные тесты. Ранняя диагностика и количественная оценка потери костной массы и риска переломов важны из-за доступности методов лечения, которые могут замедлить или даже обратить вспять прогрессирование остеопороза.

Наиболее частым клиническим проявлением остеопороза являются компрессионные переломы позвоночника. Большинство из них (примерно 2/3) протекают бессимптомно; они диагностируются как случайная находка на рентгенограмме грудной клетки или брюшной полости. Часто основным клиническим проявлением является уменьшение роста.

Переломы шейки бедра встречаются при остеопорозе у 15% женщин и 5% мужчин к 80 годам [86]. Кроме того, частой локализацией являются

переломы дистального отдела лучевой кости (переломы Коллиса). Переломы Коллиса чаще наблюдаются у женщин вскоре после менопаузы, тогда как риск перелома бедра увеличивается с возрастом.

Диагностика остеопороза

Клинический диагноз остеопороза может быть поставлен при наличии [21, 62, 83]:

- низкоэнергетических переломов;
- при определении Т-критерия $\leq -2,5$ стандартных отклонений (SD) на основании измерения минеральной плотности кости (МПК) с помощью ДЭРА.

- при выявлении повышенного риска переломов [83]. Риск переломов можно оценить с помощью калькулятора FRAX, который оценивает 10-летнюю вероятность перелома на основе анализа клинических факторов риска переломов, с МПК или без нее. Инструмент FRAX® разработан ВОЗ для оценки риска переломов у человека. Он основан на индивидуальной оценке, включающей клинические факторы риска и МПК в шейке бедра. 10-летнюю вероятность переломов рассчитывается для пациентов с помощью веб-сайта FRAX (рисунок 1).

Инструмент для расчета

Для подсчета 10-летней вероятности перелома с использованием МПК ответьте на следующие вопросы.

страна: **Россия** Имя / ID: [О факторах риска](#)

анкета:

1. Возраст (от 40 до 90 лет) или дата рождения
 Возраст: Дата рождения: год: месяц: день:

2. Пол Мужской женский

3. Вес (кг)

4. Рост (см)

5. Предшествующий перелом нет да

6. Перелом бедра у родителей нет да

7. Курение в настоящее время нет да

8. Глюкокортикоиды нет да

9. Ревматоидный артрит нет да

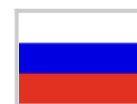
10. Вторичный остеопороз нет да

11. Алкоголь от 3 единиц и более в день нет да

12. Минеральная плотность кости (МПК)
 Выбирать BMD:

BMI: 32.0
 The ten year probability of fracture (%)
without BMD

Major osteoporotic	11
Hip fracture	3.3



Конвертация веса

Pounds ➔ kg

Height Conversion

Inches ➔ cm

00445768

Количество людей, у которых с 1 января 2012 г. произведен подсчет FRAX

Рисунок 1 – Расчет риска перелома на сайте (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>)

Низкоэнергетические переломы возникают спонтанно или в результате незначительной травмы, например, падения с высоты роста или еще ниже. Возникающие переломы не соответствуют уровню травмы и обусловлены снижением МПК. Наиболее частая локализация переломов - компрессионные переломы позвоночника, шейка бедра, дистальная часть лучевой кости (переломы Коллиса). Менее часто встречаются переломы плечевой кости, ребер, таза. Переломы черепа, шейного отдела позвоночника, кистей, стоп, стресс-переломы, возникающие в результате повторяющихся травм, не связывают с низкоэнергетическими переломами. Определение МПК с помощью ДЭРА является «золотым» стандартом для диагностики остеопороза. Оценка результатов исследования осуществляется в соответствии с классификацией ВОЗ [8]. ВОЗ установила классификацию МПК (по ДЭРА) в соответствии с разницей между МПК пациента и нормальной МПК популяции молодых людей (Т-критерий) [96]. Результат выражается в стандартных отклонениях (SD):

- Т-критерий, который $\leq 2,5$ SD среднего значения МПК молодых людей определяется как остеопороз;
- Т-критерий, который $\leq 1-2,5$ SD среднего значения МПК молодых взрослых, называется низкой костной массой (остеопения);
- нормальная плотность костной ткани определяется как значение в пределах ± 1 SD от среднего значения МПК в контрольной популяции молодых людей.

Лица с Т-критерием $\leq -2,5$ SD имеют самый высокий риск перелома. Однако основная часть переломов наблюдается у пациентов с Т-оценкой от -1 до -2,5 SD, поскольку это наиболее многочисленная категория людей [24].

Z-критерий представляет собой сравнение МПК пациента со средним значением МПК для того же возраста. Z-критерий ≤ 2 SD считается ниже ожидаемого диапазона для возраста [42], что должно способствовать выяснению дополнительных факторов риска развития остеопороза.

Лабораторная оценка

Женщинам в постменопаузе с низкой МПК (Т-критерий ниже -2,5) или с наличием низкоэнергетического перелома рекомендуются [65]:

- биохимический профиль (кальций, фосфор, альбумин, общий белок, креатинин, ферменты печени, включая щелочную фосфатазу, электролиты);

- 25-гидроксивитамин D (25 [ОН] D);

- общий анализ крови.

Лабораторные данные могут помочь в диагностике вторичного остеопороза, как заболевания почек или печени, гипертиреоз, гиперпаратиреоз, синдром Кушинга или субклинический гиперкортизолизм, ранняя менопауза, целиакия или другие формы мальабсорбции, идиопатическая гиперкальциурия или, в редких случаях, заболевания соединительной ткани.

Дифференциальный диагноз

Другие причины переломов костей и снижение минеральной плотности костей (МПК) включают остеомалацию, злокачественные новообразования (например, множественную миелому), болезнь Педжета и гиперпаратиреоз.

Низкая МПК также может наблюдаться в сочетании с почечной остеодистрофией у пациентов со сниженной функцией почек [61]. Поэтому необходим тщательный сбор анамнеза для выяснения сопутствующих заболеваний, приема лекарственных средств, вызывающих потерю костной массы.

Следует учитывать факторы образа жизни, способствующие потере костной массы, включая курение, чрезмерное употребление алкоголя, недостаточную физическую активность и плохое питание. Следует измерить рост и вес.

Наличие перелома в анамнезе является важным фактором риска последующего перелома [56]. Примерно у 19% женщин с переломом позвонка в следующем году будет еще один перелом [32].

Лечение остеопороза

Для профилактики постменопаузального остеопороза рекомендуется МГТ женщинам в периоде менопаузального перехода, в постменопаузе моложе 60 лет и длительностью менопаузы не более 10 лет [71].

Эффективность МГТ в предотвращении новых переломов наиболее выражена в первые 3–5 лет постменопаузы и зависит от длительности применения МГТ и возраста начала применения.

Большинству женщин в постменопаузе с остеопорозом назначаются пероральные бисфосфонаты в качестве терапии первой линии. Эта группа лекарственных средств обладает доказанной эффективностью в отношении предотвращения новых переломов, удобство приема повышает приверженность пациентов лечению (один раз в неделю, месяц в зависимости от лекарственного средства). Противопоказаниями к их применению являются заболевания пищевода, неспособность находиться в вертикальном положении требуемое время после приема, непереносимость бисфосфонатов, хроническая болезнь почек.

При непереносимости пероральных бисфосфонатов назначаются бисфосфонаты внутривенно или деносумаб, особенно женщинам в постменопаузе с тяжелым остеопорозом (Т-критерий $\leq -3,5$ или Т-критерий $\leq -2,5$ в сочетании с низкоэнергетическим переломом).

Добавки кальция и витамина D при остеопорозе

Оптимальное потребление кальция и витамина D не определено. Для постменопаузальных женщин с остеопорозом рекомендуемой дозой можно считать 1200 мг кальция (в составе диеты и добавок) и 800 международных единиц (МЕ) витамина D в день, для женщин в пременопаузе с остеопорозом - 1000 мг кальция и 600 МЕ витамина D в ежедневно. Не следует назначать высокие дозы витамина D (например, 500 000 МЕ в год).

Надо стремиться, чтобы половина кальция поступала в организм с пищей. Хотя кальций из добавок всасывается не хуже алиментарного, частота побочных эффектов будет выше при применении препаратов кальция.

Диетические источники кальция

Необходима оценка потребления кальция с пищей для назначения добавок пациентам с его недостаточным потреблением с пищей.

Грубый метод оценки потребления кальция с пищей - умножить количество порций потребляемых молочных продуктов в день на 300 мг. Одна порция - это 240 мл (стакан) молока, натурального йогурта, кефира, простокваши, ряженки; 30 – 40 г твердого сыра (российский, голландский); 65 г мягкого сыра (адыгейский, сулугуни, моцарелла), около 120 г (1/2 стакана) творога. Надо стремиться к потреблению 2-4 порций молочных продуктов ежедневно.

Другие продукты сбалансированной диеты (темно-зеленые овощи, некоторые орехи, хлеб и крупы) обеспечивают в среднем от 100 до 200 мг кальция в день (таблица 2). [2, 3, 4, 5].

Таблица 2. Содержание кальция в некоторых продуктах питания

Продукт	Содержание кальция, мг на 100 г	Продукт	Содержание кальция на 100 г
Молочные продукты		Орехи	
Сыр пармезан	1300	Фундук	290
Твердые сыры	1000	Миндаль	273
Брынза из коровьего молока	530	Фисташки	130
Творог 5% жирности	164	Орехи грецкие	83
Творог 9% жирности	150	Арахис	70
Молочное мороженое	140	Сухофрукты	
Кефир нежирный	126	Курага	170
Йогурт	124	Изюм	80
Молоко пастеризованное (2,5-3,5%)	120	Пряные травы	
Рыба и морепродукты		Базилик	370
Лещ в томатном соусе (консервы)	507	Петрушка	245
Судак в томатном соусе (консервы)	424	Сельдерей	240
Сардины атлантические (консервы)	380	Кресс-салат	180
Шпроты в масле (консервы)	300	Шнитт-лук	130
Крабы	100	Укроп	126
Креветки	90	Салат листовой	77
Сельдь атлантическая (рыба свежая)	60		

		Бобовые	
Минтай (рыба свежая)	40	Соевые бобы	240
Семена		Фасоль	194
Кунжут	1474	Другие продукты	
Семена подсолнечника	367	Халва тахинная	824
Семена тыквы	60	Шоколад молочный	240

Необходимо учитывать, что усвоение кальция из других продуктов (овощей, орехов) может быть ниже, чем из молочных продуктов, поэтому лицам, не потребляющим молоко, требуется большее количество других кальцийсодержащих продуктов для удовлетворения суточной потребности в кальции.

Если количество алиментарного кальция недостаточно, необходимы добавки кальция. При выборе добавок важно отметить, что предложенное выше потребление отражает количество элементарного кальция в добавках, а не общее содержание кальция.

Общее потребление кальция (диета и добавки) не должно превышать 2000 мг в сутки из-за возможности побочных эффектов [38].

Источники витамина D

Витамин D также содержится в некоторых продуктах (таблица 3) [3]. Максимальное его количество содержит масло печени трески, но из-за высокого содержания витамина A этот продукт нельзя считать оптимальным источником витамина D [46].

Таблица 3. Содержание витамина D в некоторых продуктах питания

Продукт	Содержание витамина D, МЕ
Масло печени трески (1 столовая ложка)	1360
Сельдь атлантическая, свежая рыба (120 г)	680
Лосось (приготовленный) (120 г)	360
Сардины в масле (120 г)	270
Цельное молоко (1 стакан)	98
Маргарин (20 г)	60
Яйцо (желток)	25
Тушеная говяжья печень (120 г)	12-30
Масло сливочное (20 г)	10

Витамин D образуется также в коже при инсоляции. Но при использовании солнцезащитных средств синтез витамина D блокируется. Кроме того, образование витамина D у лиц старше 70 лет снижается. Поэтому пожилым людям и лицам, мало бывающим на солнце, необходимы добавки кальция и витамина D.

Безопасный верхний предел дозы витамина D окончательно не определен. В 2010 году Институт медицины определил безопасный верхний предел для витамина D как 4000 международных единиц в день [40, 44].

Дефицит витамина D может быть результатом недостаточного потребления в сочетании с отсутствием солнечного света, мальабсорбцией или генетическими аномалиями метаболизма витамина D.

Добавки кальция и витамина D

При приеме поливитаминов надо учитывать, что содержание кальция и витамина D в них недостаточно. Поэтому дополнительно назначаются добавки кальция с витамином D.

Кальций

При выборе источников кальция необходимо обращать внимание на содержание элементарного кальция, а не на общее количество соли кальция. Например, в 1250 мг карбоната кальция содержится 500 мг элементарного кальция. Не рекомендуется прием свыше 500 мг элементарного кальция за один раз. Максимальное количество элементарного кальция содержится в карбонате и цитрате кальция, однако между ними имеются определенные различия:

- карбонат кальция лучше усваивается при приеме во время еды, цитрат кальция – натощак. Это надо учитывать при назначении добавок. Пациентам с ахроргидрией надо отдать предпочтение карбонату кальция;

- карбонат кальция хуже усваивается у пациентов, принимающих ингибиторы протонной помпы или блокаторы H₂. Этим пациентам лучше предпочесть цитрат кальция;

- многие добавки, содержащие природный карбонат кальция, такие как раковины устриц или костная мука, содержат свинец, хотя из-за небольшого количества он не представляет опасности для здоровья [37].

Общее потребление кальция (диета и добавки) не должно превышать 2000 мг в сутки из-за возможных побочных эффектов [40, 44]:

Имеются данные об увеличении частоты камнеобразования в почках при применении добавок кальция и витамина D в сравнении с плацебо [45].

В настоящее время влияние добавок кальция на риск сердечно-сосудистых заболеваний, особенно инфаркта миокарда, является спорным [12]. В литературе имеются данные об отсутствии влияния добавок кальция и витамина D на сердечно-сосудистые заболевания [17, 55]. Исследования не показали связи [98] между потреблением кальция с пищей и риском смерти от сердечных заболеваний или инфаркта миокарда.

В то же время имеются данные об увеличении риска инфаркта миокарда у пациентов, принимающих препараты кальция с или без витамина D по сравнению с плацебо [14].

Поэтому следует считать целесообразным комбинированный прием добавок кальция (до 1000 мг в день) и витамина D, как описано выше [49].

Другие побочные эффекты высокого потребления кальция включают диспепсию и запор. Кроме того, добавки кальция мешают усвоению железа и гормонов щитовидной железы, поэтому эти лекарственные средства следует принимать в разное время.

Витамин D

Витамин D усваивается легче, чем кальций, поэтому его можно принимать в виде одной суточной дозы вне зависимости от приема пищи. Формами витамина D являются эргокальциферол (витамин D₂), который поступает в организм с пищей, и холекальциферол (витамин D₃), образующийся в коже под воздействием ультрафиолета. Некоторые исследования показывают, что витамин D₃ увеличивает сывороточный кальцидиол – основной метаболит витамина D – более эффективно, чем витамин D₂ [10], поэтому предпочтительны добавки витамина D₃.

Кальцитриол является активным метаболитом витамина D₃. Он может вызывать гиперкальциемию и гиперкальциурию. Поэтому кальцитриол не используется в качестве добавок витамина D при остеопорозе.

Побочные эффекты. Неизвестна токсичная доза витамина D. Безопасный верхний предел для витамина D оценивается в 4000 МЕ в сутки [40, 44].

Избыток витамина D, особенно в сочетании с добавками кальция, может вызвать гиперкальциемию, гиперкальциурию и камни в почках. Кроме того, в некоторых исследованиях было обнаружено, что высокие уровни 25 (ОН) D (превышающие 40 и 50 нг / мл [100 и 125 нмоль / л] соответственно) ассоциируются с умеренным увеличением риска некоторых видов рака (например, поджелудочной железы), смертности и падений. Необходимы дополнительные исследования для определения верхнего уровня 25 (ОН) D в сыворотке крови, который является безопасным не только в отношении риска образования камней в почках, но также в отношении падений и хронических заболеваний. Оптимальный уровень витамина D в сыворотке не определен, но все же он должен быть выше 20 нг / мл (50 нмоль / л), но не превышать 50 нг / мл (125 нмоль / л) [44].

Эффективность добавок кальция и витамина D

Доказательства, подтверждающие эффективность добавок кальция и витамина D у пациентов с остеопорозом, получены в основном из проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [45]. Хотя в ряде исследований сообщалось о положительном влиянии одного кальция или кальция в сочетании с витамином D на плотность костей у женщин в постменопаузе и пожилых мужчин [87], данные о частоте переломов достаточно противоречивы [47, 91]. В некоторых исследованиях сообщалось о снижении частоты переломов, но более крупные исследования не показали достоверного снижения риска переломов при приеме кальция и витамина D [79]. В исследовании WHI показано, что прием добавок кальция и витамина D связан с уменьшением частоты переломов у тех лиц, которые были наиболее привержены лечению [45]. Добавки кальция и витамина D для людей, которые уже имеют адекватное потребление кальция и нормальный уровень витамина D, вряд ли принесут пользу [37].

Таким образом, женщинам в постменопаузе с остеопорозом рекомендуется ежедневный прием 1200 мг кальция (в составе диеты и добавок) и 800 МЕ витамина D в день. Для женщин в пременопаузе или мужчин с остеопорозом рекомендуется 1000 мг кальция и 600 МЕ витамина D в день.

Общее потребление кальция (диета плюс добавки) не должно превышать 2000 мг в сутки. Безопасная суточная доза для витамина D составляет 4000 МЕ.

КОНТРАЦЕПЦИЯ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

При приеме МГТ необходимо помнить, что эти лекарственные средства не обеспечивают контрацептивный эффект. После 35 лет вероятность забеременеть значительно снижается, а после 45 лет беременность будет скорее исключением из правил, поскольку репродуктивная функция у женщин заканчивается значительно раньше менструальной. Но, тем не менее, беременность может наступить. Поэтому женщины, находящиеся в периоде менопаузального перехода, нуждаются в контрацепции. Методы те же, что и в более молодом возрасте. Гормональная контрацепция, внутриматочная, барьерная контрацепция (презерватив), прерванный половой акт. Рекомендуются использование контрацепции в течение года после последней самостоятельной менструации, если уже исполнилось 50 лет. Если менструации прекратились в более молодом возрасте, то необходима контрацепция еще минимум 2 года.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время существуют определенные сложности в ведении пациенток менопаузального периода. С одной стороны, население не осведомлено о доступных методах лечения климактерических расстройств и не обращается за медицинской помощью. Многие проявления климактерического синдрома расцениваются как нормальная часть старения, хотя имеющиеся современные терапевтические методики позволяют значительно улучшить качество жизни женщин. Пациенты не информированы о возможных рисках легкомысленного отношения к себе. С другой стороны, практические врачи редко интересуются у женщин менопаузального возраста об изменениях, связанных с менопаузой вследствие своей загруженности и часто нежелания заниматься этими вопросами. Хотя именно врачам общей практики должна отводиться ведущая роль в ведении пациенток менопаузального периода.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Противопоказания для менопаузальной гормональной терапии:

- +рак эндометрия и молочных желез;
- депрессия;
- +острые заболевания печени;
- рак легкого.

2. Ранние симптомы климактерического синдрома все, кроме:

- нейро-вегетативные;
- обменно-эндокринные;
- +урогенитальные;
- психо-эмоциональные.

3. Нейро-вегетативные симптомы климактерического синдрома все, кроме:

- приливы, ночная потливость;
- головная боль;
- симпато-адреналовые кризы;
- +зуд, жжение во влагалище.

4. Урогенитальный синдром менопаузы включает следующие симптомы:

- +сухость, жжение, зуд влагалища;
- +атрофический вагинит;
- кондиломы вульвы;
- +цисталгия;
- +недержание мочи;
- гематурия.

5. Определение менопаузы:

- прекращение менструаций;
- +последняя самостоятельная менструация (дата устанавливается; ретроспективно спустя 12 месяцев отсутствия менструаций);
- отсутствие менструации 12 месяцев;
- отсутствие менструаций у женщин старше 50 лет.

6. Ранняя менопауза – это прекращение менструаций:

- в 35-39 лет;
- до 40 лет;
- + в 40-44 года;
- в 45-49 лет.

7. В основе патогенеза климактерического синдрома:

+уменьшение числа фолликулов, снижение продукции половых стероидов;

+повышение гонадотропных гормонов, особенно ФСГ;

- снижение выработки гонадотропных и половых стероидных гормонов;

- повышение синтеза простагландинов.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

1. Пациентка К., 50 лет, обратилась к врачу общей практики с жалобами на «приливы жара» до 12 раз в сутки, потливость, сердцебиение, головную боль, головокружение, артериальную гипертензию, раздражительность, бессонницу, немотивированные страхи. Отмечает, что последний год менструации нерегулярные, через 2-3 месяца, скудные, безболезненные. Гинекологические заболевания отрицает.

При осмотре в зеркалах: слизистая влагалища и шейки матки чистая, слизистая влагалища истончена, выделения светлые, скудные. При бимануальном исследовании патологии не обнаружено.

Предварительный диагноз. План обследования и лечения.

2. Пациентка И., 38 лет, обратилась на прием к врачу общей практики с жалобами на сухость и зуд во влагалище, боли при половом сношении. Вышеуказанные жалобы появились 3 года назад, когда перенесла лапаротомию, гистерэктомию с двусторонним удалением придатков матки по поводу разлитого перитонита, метроэндометрита, двусторонних гнойных tuboовариальных образований. Швы зажили первичным натяжением, выписана на 15 суток. Через 2 недели после операции появились приливы, которые наблюдались в течение 8 месяцев, затем прекратились. Медикаментозное лечение не получала.

При осмотре в зеркалах: слизистая влагалища истончена, с просвечивающейся сосудистой сетью, выделения светлые, скудные. При бимануальном исследовании: влагалище рожавшей. Шейка, тело матки и придатки отсутствуют, параметрии не изменены.

Диагноз, план лечения.

3. Пациентка К., 54 лет, с кровянистыми выделениями из половых путей. Менопауза 3 года. В последние 3 месяца из влагалища периодически (2-3 раза в месяц) отмечает умеренные кровянистые выделения. В анамнезе миома матки.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Рост 162 см, вес 92 кг, индекс массы тела 35,1 кг/м². АД 160/90 мм рт.ст.

Предварительный диагноз. План обследования и ведения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. Российское общество акушеров-гинекологов. – 2021 г.
2. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России. М. : ПедиатрЪ; 2017.
3. Остеопороз / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа; 2010.
4. Таранушенко Т.Е.¹, Киселева Н.Г. Профилактика дефицита кальция у детей РМЖ «Медицинское обозрение» №8 от 16.11.2020 стр. 511-517 - DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-511-517
5. Таранушенко Т.Е., Киселева Н.Г. Остеопороз в детском возрасте: особенности минерализации скелета у детей, профилактика и лечение. Медицинский совет. 2020;10:164–171. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-164-171.
6. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2014; 123:202. Reaffirmed 2018.
7. ACOG Rounds, August, 2018 [ahttps://www.acog.org/About-ACOG/ACOG-Departments/ACOG-Rounds](https://www.acog.org/About-ACOG/ACOG-Departments/ACOG-Rounds) (Accessed on August 02, 2018).
8. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62:147.
9. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1701.
10. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5387.
11. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med* 2015; 175:531.
12. Bauer DC. Clinical practice. Calcium supplements and fracture prevention. *N Engl J Med* 2013; 369:1537.
13. Bethea CL, Kohama SG, Reddy AP, Urbanski HF. Ovarian steroids regulate gene expression in the dorsal raphe of old female macaques. *Neurobiol Aging* 2016; 37:179.
14. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342:d2040.].

15. Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Villero J, et al. Management of postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas* 2005; 52 Suppl 1:S46.
16. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290:1729.
17. Chung M, Tang AM, Fu Z, et al. Calcium Intake and Cardiovascular Disease Risk: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016; 165:856.
18. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005; 293:330.
19. Cirillo DJ, Wallace RB, Wu L, Yood RA. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative. *Arthritis Rheum* 2006; 54:3194.
20. 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. *Lancet* 2019; 394:1159.
21. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25:2359.
22. Costantino D, Guaraldi C. Effectiveness and safety of vaginal suppositories for the treatment of the vaginal atrophy in postmenopausal women: an open, non-controlled clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008; 12:411.
23. Crandall CJ, Manson JE, Hohensee C, et al. Association of genetic variation in the tachykinin receptor 3 locus with hot flashes and night sweats in the Women's Health Initiative Study. *Menopause* 2017; 24:252.
24. Cranney A, Jamal SA, Tsang JF, et al. Low bone mineral density and fracture burden in postmenopausal women. *CMAJ* 2007; 177:575.
25. Ee C, Xue C, Chondros P, et al. Acupuncture for Menopausal Hot Flashes: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2016; 164:146.
26. Elkins GR, Fisher WI, Johnson AK, et al. Clinical hypnosis in the treatment of postmenopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause* 2013; 20:291.
27. Espeland MA, Shumaker SA, Leng I, et al. Long-term effects on cognitive function of postmenopausal hormone therapy prescribed to women aged 50 to 55 years. *JAMA Intern Med* 2013; 173:1429.
28. Franco OH, Chowdhury R, Troup J, et al. Use of Plant-Based Therapies and Menopausal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2016; 315:2554.
29. 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; 21:924.

30. Fritz H, Seely D, McGowan J, et al. Black cohosh and breast cancer: a systematic review. *Integr Cancer Ther* 2014; 13:12.
31. Gold EB, Colvin A, Avis N, et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. *Am J Public Health* 2006; 96:1226.
32. Goldstein I, Simon JA, Kaunitz AM, et al. Effects of ospemifene on genitourinary health assessed by prospective vulvar-vestibular photography and vaginal/vulvar health indices. *Menopause* 2019; 26:994.
33. Greendale GA, Karlamangla AS, Maki PM. The Menopause Transition and Cognition. *JAMA* 2020.
34. Hara Y, Yuk F, Puri R, et al. Estrogen Restores Multisynaptic Boutons in the Dorsolateral Prefrontal Cortex while Promoting Working Memory in Aged Rhesus Monkeys. *J Neurosci* 2016; 36:901.
35. Harlow S. D., Gass M., Hall J. E. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop+10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging // *Climacteric*. 2012; 15: 105–114.
36. Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014; 161:249.
37. Heaney RP. Vitamin D--baseline status and effective dose. *N Engl J Med* 2012; 367:77.
38. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266.
39. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm529641.htm> (Accessed on November 18, 2016).
40. <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Report-Brief.aspx> (Accessed on December 01, 2010).
41. <https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm615013.htm> (Accessed on August 02, 2018).
42. <https://www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-adult/>.
43. Huang AJ, Subak LL, Wing R, et al. An intensive behavioral weight loss intervention and hot flushes in women. *Arch Intern Med* 2010; 170:1161.
44. Institute of Medicine. Report at a Glance, Report Brief: Dietary reference intakes for calcium and vitamin D, released 11/30/2010.
45. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354:669.
46. Johansson S, Melhus H. Vitamin A antagonizes calcium response to vitamin D in man. *J Bone Miner Res* 2001; 16:1899.
47. Kahwati LC, Weber RP, Pan H, et al. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018; 319:1600.

48. Ke Y, Labrie F, Gonthier R, et al. Serum levels of sex steroids and metabolites following 12 weeks of intravaginal 0.50% DHEA administration. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015; 154:186.
49. Kopecky SL, Bauer DC, Gulati M, et al. Lack of Evidence Linking Calcium With or Without Vitamin D Supplementation to Cardiovascular Disease in Generally Healthy Adults: A Clinical Guideline From the National Osteoporosis Foundation and the American Society for Preventive Cardiology. *Ann Intern Med* 2016; 165:867.
50. Labrie F, Bélanger A, Pelletier G, et al. Science of intracrinology in postmenopausal women. *Menopause* 2017.
51. Labrie F, Derogatis L, Archer DF, et al. Effect of Intravaginal Prasterone on Sexual Dysfunction in Postmenopausal Women with Vulvovaginal Atrophy. *J Sex Med* 2015; 12:2401.
52. Lacey JV Jr, Leitzmann MF, Chang SC, et al. Endometrial cancer and menopausal hormone therapy in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study cohort. *Cancer* 2007; 109:1303.
53. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, et al. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD001395.
54. Levis S, Strickman-Stein N, Ganjei-Azar P, et al. Soy isoflavones in the prevention of menopausal bone loss and menopausal symptoms: a randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 2011; 171:1363.
55. Lewis JR, Radavelli-Bagatini S, Rejnmark L, et al. The effects of calcium supplementation on verified coronary heart disease hospitalization and death in postmenopausal women: a collaborative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Miner Res* 2015; 30:165.]
56. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; 285:320.
57. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013; 20:888.
58. Martel C, Labrie F, Archer DF, et al. Serum steroid concentrations remain within normal postmenopausal values in women receiving daily 6.5mg intravaginal prasterone for 12 weeks. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 159:142.
59. Miller EA, Beasley DE, Dunn RR, Archie EA. Lactobacilli Dominance and Vaginal pH: Why Is the Human Vaginal Microbiome Unique? *Front Microbiol* 2016; 7:1936.
60. Mirkin S, Archer DF, Taylor HS, et al. Differential effects of menopausal therapies on the endometrium. *Menopause* 2014; 21:899.
61. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney

- Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69:1945.
62. Morin SN, Lix LM, Leslie WD. The importance of previous fracture site on osteoporosis diagnosis and incident fractures in women. *J Bone Miner Res* 2014; 29:1675.
 63. Muhleisen AL, Herbst-Kralovetz MM. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas* 2016; 91:42.
 64. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Women's voices in the menopause: results from an international survey on vaginal atrophy. *Maturitas* 2010; 67:233.
 65. National Osteoporosis Foundation, 2013 Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis <http://nof.org/files/nof/public/content/file/2237/upload/878.pdf> (Accessed on March 19, 2014).
 66. Newman-Casey PA, Talwar N, Nan B, et al. The potential association between postmenopausal hormone use and primary open-angle glaucoma. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132:298.
 67. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2015; 22:1155.
 68. Norman RJ, Flight IH, Rees MC. Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; :CD001018.
 69. North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007; 14:355.
 70. Ohayon MM. Severe hot flashes are associated with chronic insomnia. *Arch Intern Med* 2006; 166:1262. de Zambotti M, Colrain IM, Javitz HS, Baker FC. Magnitude of the impact of hot flashes on sleep in perimenopausal women. *Fertil Steril* 2014; 102:1708.
 71. Ortman O., M. Beckermann, E. Inwald, T. Strowitzki, E. Windler, C. Tempfer, "Peri- and postmenopause—diagnosis and interventions interdisciplinary S3 guideline of the association of the scientific medical societies in Germany (AWMF 015/062): short version," *Arch. Gynecol. Obstet.*, vol. 302, Jul. 2020, doi: 10.1007/s00404-020-05682-4.
 72. Owen CM, Pal L, Mumford SL, et al. Effects of hormones on skin wrinkles and rigidity vary by race/ethnicity: four-year follow-up from the ancillary skin study of the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Fertil Steril* 2016; 106:1170.
 73. Pavard, Samuel; Metcalf, C. Jessica E.; Heyer, Evelyne (5 March 2008). "Senescence of reproduction may explain adaptive menopause in humans:

- A test of the "mother" hypothesis". *American Journal of Physical Anthropology*. 136(2):194203. DOI:10.1002/ajpa.20794. PMID 18322919.
74. Portman DJ, Gass ML, Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. 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. *J Sex Med* 2014; 11:2865.
 75. Pruthi S, Qin R, Terstreip SA, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled, double-blind trial of flaxseed for the treatment of hot flashes: North Central Cancer Treatment Group N08C7. *Menopause* 2012; 19:48.
 76. Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, et al. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2014; 124:1147.
 77. Randolph JF Jr, Sowers M, Bondarenko I, et al. The relationship of longitudinal change in reproductive hormones and vasomotor symptoms during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6106.
 78. Ryan J, Carrière I, Scali J, et al. Characteristics of hormone therapy, cognitive function, and dementia: the prospective 3C Study. *Neurology* 2009; 73:1729.
 79. Salovaara K, Tuppurainen M, Kärkkäinen M, et al. Effect of vitamin D(3) and calcium on fracture risk in 65- to 71-year-old women: a population-based 3-year randomized, controlled trial--the OSTPRE-FPS. *J Bone Miner Res* 2010; 25:1487.
 80. Salvatore S, Leone Roberti Maggiore U, Athanasiou S, et al. Histological study on the effects of microablative fractional CO2 laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study. *Menopause* 2015; 22:845.
 81. Santoro N, Braunstein GD, Butts CL, et al. Compounded Bioidentical Hormones in Endocrinology Practice: An Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:1318.
 82. Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015; 44:497.
 83. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int* 2014; 25:1439.
 84. Soini T, Hurskainen R, Grénman S, et al. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol* 2014; 124:292.
 85. 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; 100:3975.
 86. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos* 2013; 8:137.

87. Tai V, Leung W, Grey A, et al. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 351:h4183.
88. Tepper PG, Brooks MM, Randolph JF Jr, et al. Characterizing the trajectories of vasomotor symptoms across the menopausal transition. *Menopause* 2016; 23:1067.
89. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2017; 24:728.
90. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, et al. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2017; 318:2224.
91. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, et al. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2018; 319:1592.
92. Vajaranant TS, Maki PM, Pasquale LR, et al. Effects of Hormone Therapy on Intraocular Pressure: The Women's Health Initiative-Sight Exam Study. *Am J Ophthalmol* 2016; 165:115.
93. Walega DR, Rubin LH, Banuvar S, et al. Effects of stellate ganglion block on vasomotor symptoms: findings from a randomized controlled clinical trial in postmenopausal women. *Menopause* 2014; 21:807.
94. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289:2673.
95. Wildemeersch D. Potential health benefits of continuous LNG-IUS combined with parenteral ERT for seamless menopausal transition and beyond--a commentary based on clinical experience. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29:569.
96. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva 1994. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_843.pdf (Accessed on March 09, 2012).
97. Wozzala K, Hiller R, Sperduto RD, et al. Postmenopausal estrogen use, type of menopause, and lens opacities: the Framingham studies. *Arch Intern Med* 2001; 161:1448.
98. Xiao Q, Murphy RA, Houston DK, et al. Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality: the National Institutes of Health-AARP diet and health study. *JAMA Intern Med* 2013; 173:639.
99. Yao J, Irwin R, Chen S, et al. Ovarian hormone loss induces bioenergetic deficits and mitochondrial β -amyloid. *Neurobiol Aging* 2012; 33:1507.
100. Yildirim B, Kaleli B, Düzcan E, Topuz O. The effects of postmenopausal Vitamin D treatment on vaginal atrophy. *Maturitas* 2004; 49:334.

101. Zárate S, Astiz M, Magnani N, et al. Hormone deprivation alters mitochondrial function and lipid profile in the hippocampus. *J Endocrinol* 2017; 233:1.
102. Zárate S, Stevnsner T, Gredilla R. Role of Estrogen and Other Sex Hormones in Brain Aging. Neuroprotection and DNA Repair. *Front Aging Neurosci* 2017; 9:430.

Учебное издание

Котова Галина Сергеевна
Патеюк Ирина Васильевна
Пересада Ольга Анатольевна
Милюк Наталья Сергеевна
Протько Наталья Николаевна
Верес Ирина Анатольевна

**ПЕРИОД МЕНОПАУЗЫ И КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ В
ОБЩЕЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ**

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 03.02.2023. Формат 60x84/16. Бумага «Снегурочка».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 3,25. Уч.- изд. л. 2,55. Тираж 120 экз. Заказ 62.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп.3.

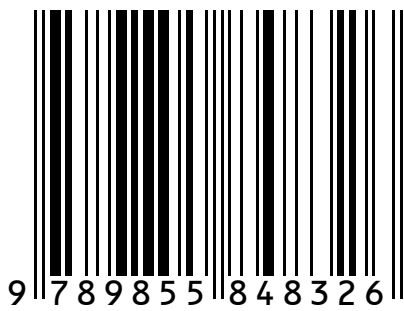
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра общей врачебной практики

**ПЕРИОД МЕНОПАУЗЫ И
КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ В
ОБЩЕЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ**

Минск, БелМАПО
2023

ISBN 978-985-584-832-6



9 7 8 9 8 5 5 8 4 8 3 2 6

