



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Менопауза и климактерическое состояние у женщины

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **N95.1, N95.2, N95.3, N95.8, N95.9**

Год утверждения (частота пересмотра): **2021**

Возрастная категория: **Взрослые**

Пересмотр не позднее: **2023**

ID: **117**

Разработчик клинической рекомендации

- **Российское общество акушеров-гинекологов**

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Оглавление

- Список сокращений
- Термины и определения
- 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)
- 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем
- 1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики
- 2.1 Жалобы и анамнез
- 2.2 Физикальное обследование
- 2.3 Лабораторные диагностические исследования
- 2.4 Инструментальные диагностические исследования
- 2.5 Иные диагностические исследования
- 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения
- 4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации
- 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики
- 6. Организация оказания медицинской помощи
- 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата
- Приложение Б. Алгоритмы действий врача
- Приложение В. Информация для пациента
- Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Список сокращений

- **АМГ** — антимюллеровый гормон
- **АЛТ**— аланинаминотрансфераза
- **АСТ**— аспаргатаминотрансфераза
- **АД** — артериальное давление
- **ВА** — вагинальная атрофия
- **ВВА** – вульвовагинальная атрофия
- **ВМС** — вазомоторные симптомы
- **ВОЗ** — Всемирная организация здравоохранения
- **ВПЧ** – вирус папилломы человека
- **ВТЭ** — венозная тромбоэмболия
- **ГЭ** — гиперплазия эндометрия
- **ГГТ** — гамма-глутамилтрансфераза
- **ГУМС** — генитоуринарный менопаузальный синдром
- **ДЭРА** — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия
- **Е2** — эстрадиол
- **Е2В** — эстрадиола валерат
- **ЖКБ**- желчекаменная болезнь
- **ЗГТ** – заместительная гормональная терапия
- **ИБС** — ишемическая болезнь сердца
- **ИМТ** — индекс массы тела
- **КЭЭ** – конъюгированные эквин эстрогены
- **КОК** — комбинированные оральные контрацептивы
- **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
- **МПА** — медроксипрогестерона ацетат
- **МЗ РФ** – министерство здравоохранения Российской Федерации
- **ОТ** — объем талии
- **ПМ** — последняя менструация
- **ПТГ** – паратиреоидный гормон
- **ПНЯ** — преждевременная недостаточность яичников
- **ПЦР** – полимеразная цепная реакция
- **РКИ** — рандомизированное контролируемое исследование
- **РМЖ** — рак молочной железы
- **РФ** – Российская Федерация
- **РЯ** – рак яичников
- **СИОЗС** — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
- **СИОЗСН** — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина
- **СПЯ**- синдром поликистозных яичников

- **УЗИ** – ультразвуковое исследование
- **ФСГ** — фолликулостимулирующий гормон
- **ХС** — холестерин
- **EMA** (European Medical Agency) - комитет Европейского агентства по надзору в сфере лекарственных средств
- **FRAX** – шкала оценки 10-летнего риска переломов
- **NAMS** (North American Menopause Society) – Северо-американское общество по Менопаузе
- **STRAW** (Stages of Reproductive Ageing Workshop) – классификация стадий репродуктивного старения
- **SCORE** (Systematic COronary Risk Evaluation) – шкала оценки сердечно-сосудистого риска смерти от сердечно-сосудистого заболевания
- **WHI** (Womens Health Initiative) – рандомизированное контролируемое исследование «Во имя здоровья женщин»

Термины и определения

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

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

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

Психоземotionalные менопаузальные расстройства включают различные лабильность настроения, депрессивное состояние, тревожность, плаксивость, повышенную возбудимость, агрессию, панические атаки.

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

Вульвовагинальная атрофия (ВВА) часто сопровождает ГУМС. Наиболее распространенными симптомами ВВА является сухость влагалища, диспареуния, жжение и зуд.

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

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

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Менопауза определяется как последняя самостоятельная менструация (ПМ) [1].

Естественная менопауза отражает окончательное прекращение менструальных циклов вследствие потери фолликулярной активности яичников [2]. Является ретроспективным клиническим диагнозом, устанавливается после 12 последовательных месяцев отсутствия менструаций (аменореи).

Климактерический синдром - комплекс вегетативно-сосудистых, психических и обменно-эндокринных нарушений, возникающих у женщин на фоне угасания (или резкой потери) гормональной функции яичников и общего старения организма [3].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Период менопаузы характеризуется постепенным снижением, а затем и «выключением» функции яичников. Развившееся в результате этого состояние гипергонадотропного гипогонадизма характеризуется изменением функции лимбической системы, нарушением секреции нейrogормонов, развитием инволютивных и атрофических процессов в репродуктивных и нерепродуктивных органах-мишенях [4].

Несмотря на универсальность эндокринных сдвигов в ходе репродуктивного старения, у разных женщин отдельные стадии этого процесса могут отличаться по своей продолжительности и сопровождаться различными специфическими симптомами (вазомоторными, психоэмоциональными, вагинальными, сексуальными и др.) и системными нарушениями: потерей костной массы, формированием неблагоприятного профиля сердечно-сосудистого риска вследствие развития висцерального ожирения, дислипидемии, эндотелиальной дисфункции, нарушения толерантности к глюкозе и др. [4]–[7].

Большинство симптомов менопаузы непосредственно связаны с дефицитом эстрогенов, как основных гормонов, вырабатываемых в фолликулах яичников. Наиболее частыми и ранними проявлениями менопаузы являются вазомоторные симптомы: приливы жара и гипергидроз, ознобы. В настоящее время вазомоторные симптомы рассматриваются как часть единого патофизиологического процесса нейроэндокринной и сосудистой дисрегуляции в период климактерия [8]. Возникновение вазомоторных симптомов в условиях эстрогенного дефицита связано с центральными механизмами при участии гипоталамических KNDy-нейронов, продуцирующих нейропептиды кинспептин, нейрокинин, динорфин, норадренергической и серотонинергической систем, влияющих на терморегуляторные процессы в организме [9].

Недостаток эстрогенов приводит к существенным изменениям костного метаболизма с преобладанием костной резорбции над процессами ее формирования. Уменьшение с возрастом абсорбции кальция в кишечнике, дефицит витамина D и нарушение образования в почках активного 1,25-дигидроксивитамина D₃ способствует развитию вторичного гиперпаратиреоза, что также усиливает костную резорбцию. Все эти изменения приводят к снижению прочности костной ткани, переломам при минимальной нагрузке на скелет (низкоэнергетические переломы) [10]–[12].

Все структуры мочевого тракта являются эстроген-зависимыми, поэтому в ответ на снижение уровня половых стероидов в слизистой влагалища, вульвы, мочевого тракта, соединительной ткани и мышцах малого таза развиваются ишемия и атрофические изменения. Вследствие этого развиваются симптомы сухости, зуда, дискомфортных и иногда болезненных ощущений во влагалище, происходит резкое защелачивание влагалищной среды, могут возникать дисбиотические процессы в мочеполовом тракте и различные нарушения мочеиспускания, формирующие ГУМС [13], [14].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Средний возраст наступления менопаузы во всем мире составляет 48,8 лет (95% ДИ 48,3–49,2) со значительными колебаниями этого показателя в зависимости от географического региона проживания женщин [15], в РФ он колеблется от 49 до 51 года [3].

Около 75% женщин в возрасте от 45 до 55 лет предъявляют жалобы на приливы, при этом в 28,5% случаев — средней или тяжелой степени выраженности [16]. Вазомоторные симптомы чаще возникают в позднем периоде менопаузального перехода и особенно выражены в первые годы постменопаузы [17]. Распространенность нарушений сна у женщин в перименопаузе колеблется от 39% до 47%, у женщин в постменопаузе - от 35% до 60% [18].

Среди лиц в возрасте 50 лет и старше в РФ остеопороз выявляется у 34% женщин, а частота остеопении составляет 43% [19].

У 15% женщин в перименопаузе и до 80% женщин в постменопаузе отмечаются симптомы ГУМС или ВВА [20]–[22]. У 41% женщин в возрасте 50–79 лет есть хотя бы один из симптомов ВВА. Распространенность нарушений мочеиспускания (внезапное и непреодолимое желание помочиться, которое невозможно отсрочить, недержание мочи) у женщин зависит от длительности постменопаузы и увеличивается с 15.5% при постменопаузе до 5 лет и до 41.4 % при длительности менопаузы более 20 лет [23].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

N95 Нарушения менопаузы и другие нарушения в околоменопаузном периоде:

N95.1 – Менопауза и климактерическое состояние у женщины

N95.2 – Постменопаузальный атрофический вагинит

N95.3 – Состояние, связанное с искусственно вызванной менопаузой

N95.8 - Другие уточненные нарушения менопаузного и перименопаузного периода

N95.9- Менопаузные и перименопаузные нарушения неуточненные

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Выделяют следующие типы менопаузы:

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

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

Период менопаузального перехода характеризуется вариабельностью циклов, начинается в 40–45 лет и заканчивается с наступлением менопаузы. Отмечаются различные уровни ФСГ, Е2 и снижение ингибина В и антимюллерова гормона (АМГ). На фоне задержек менструаций могут появляться вазомоторные, психологические, урогенитальные симптомы дефицита эстрогенов.

Менопауза — стойкое прекращение менструаций, это последняя самостоятельная менструация, обусловленная возрастным снижением гормональной и «выключением» репродуктивной функции яичников. Дата наступления менопаузы оценивается ретроспективно: спустя 12 мес. отсутствия менструации. Выделяют **преждевременную менопаузу** (до 40 лет), **раннюю** (40–44 лет), **своевременную** (45–55 лет) и **позднюю** (старше 55 лет).

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

Постменопауза — период после наступления менопаузы.

Различают *фазы раннего постменопаузального периода*: +1a, +1b, +1c. Характерно прогрессирующее повышение уровней ФСГ, снижение Е2, АМГ и ингибина В. Эта фаза продолжается 5–8 лет, чаще персистируют симптомы климактерического синдрома.

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

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клинические признаки, возникающие в период пери- и постменопаузы ввиду недостатка эстрогенов, складываются в климактерический (менопаузальный) синдром. Установлена четкая взаимосвязь менопаузы и вазомоторных симптомов, нарушений сна/ бессонницы, сухости влагалища, диспареунии, лабильности настроения, депрессии, а также расстройства когнитивной функции [18], [24]. Существующие данные о связи сексуальных дисфункции с дефицитом эстрогенов в настоящее время неоднозначны.

Вазомоторные симптомы (приливы жара, потливость, ознобы) являются наиболее частыми проявлениями периода пери- и ранней постменопаузы. Субъективно приливы жара воспринимаются как внезапное ощущение жара или тепла, возникающее в верхней части туловища, часто сопровождающееся покраснением кожи, потоотделением, иногда сердцебиением. Продолжительность прилива в среднем от 3 до 4 минут с различными колебаниями (от 30 секунд до 60 мин) [8], [18]. Как показывают данные исследований, начало приливов жара зачастую предшествует прекращению менструального цикла. Средняя продолжительность приливов составляет 7,4 года, однако в последнее время появляется все больше данных проспективных исследований о том, что у значительного числа женщин они могут продолжаться ≥ 10 лет [2], [25].

Наиболее типичная жалоба пациенток с нарушениями сна - частые пробуждения (фрагментация сна). Другими проявлениями являются бессонница, трудности засыпания и ранние пробуждения. Нередко нарушения сна сочетаются с вазомоторными симптомами (являясь по отношению к ним первичными или вторичными), а также с повышенной тревожностью, лабильность настроения. В возникновении нарушений сна в период менопаузы немаловажную роль играют психосоциальные факторы, стресс и сопутствующие заболевания [26].

Сухость влагалища, зуд и диспареуния (болезненность при половом акте) являются симптомами, связанными с ВВА. В основе развития ВВА лежит дефицит половых гормонов (в первую очередь эстрогенов), вызывающий ряд инволютивных (атрофических) процессов в урогенитальном тракте и сопровождается изменением состава микробиоты. Симптомы ВВА нередко сочетаются с расстройствами мочеиспускания (поллакиурией, никтурией, цисталгией, императивными позывами к мочеиспусканию). Симптомокомплекс, возникающий у женщин на фоне дефицита эстрогенов, включающий физиологические и анатомические изменения во влагалище, уретре, мочевом пузыре и наружных половых органах получил название ГУМС [27].

Возникновение депрессии в период менопаузы связано с недостатком эстрогенов в организме женщины, часто сочетается с вазомоторными симптомами и ночной потливостью, что ведет к нарушению сна и бессоннице, и является результатом нарушения регуляции норадренергической и серотонинергической систем [18]. Эти же процессы имеют отношение к нарушениям когнитивной функции (как правило, снижение концентрации внимания и памяти), которые в большей степени наблюдаются у пациенток в период перименопаузы, однако связь когнитивных нарушений и дефицита эстрогенов носят более сложный характер [28]. Следует

отметить, что данные проявления нередко коррелируют с вазомоторными симптомами, депрессией и тревожными состояниями у менопаузальных женщин [29].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

В диагностике менопаузы важным является сбор анамнестических данных, включающий информацию о менструации, наличии менопаузальных симптомов. Данные лабораторных и инструментальных обследований необходимы в случае затруднений при установлении диагноза, а также для выявления ассоциированных с менопаузой состояний.

Критерии установления диагноза/состояния на основании патогномоничных данных:

1. анамнестических данных
2. физикального обследования
3. лабораторных исследований
4. инструментального обследования.

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется** при опросе пациентки обращать внимание на наличие следующих жалоб и признаков для диагностики климактерических симптомов [2], [3], [33], [34], [18], [20], [22], [26], [29]–[32]:

- вазомоторные — приливы, повышенная ночная потливость, ознобы;

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

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

- скелетно-мышечные — миалгии, артралгии.

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

Комментарии: Большинство эпидемиологических и клинических исследований показывают, что многие женщины испытывают более одного из этой группы симптомов в течение отдельных стадий старения репродуктивной системы. Следует подчеркнуть большую индивидуальную вариабельность менопаузальных проявлений среди пациенток как по времени их появления, так и по длительности и интенсивности. Наиболее часто первыми симптомами являются вазомоторные (приливы жара, ночная потливость, ознобы) и психоэмоциональные симптомы. Со временем отмечается появление урогенитальных и других симптомов.

- **Рекомендуется** всем пациенткам на этапе постановки диагноза использовать терминологию и систему критериев STRAW +10 для определения стадии репродуктивного старения [20], [35].

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

Комментарий: Терминология и система критериев STRAW +10 применимы у большинства женщин, поскольку процесс старения репродуктивной системы универсален. Классификация стадии репродуктивного старения по STRAW +10 неприменима у пациенток с СПЯ, ПНЯ, после гистерэктомии, абляции эндометрия, или использующих в настоящее время ВМС-ЛНГ, КОК. У этих групп пациенток необходимо обращать внимание на возникновение вазомоторных и психоэмоциональных симптомов как ранних признаков приближающейся менопаузы.

- **Рекомендуется** пациенткам с наличием менопаузальных симптомов проводить анкетирование (Шкала Грина) (приложение Г) для определения степени их тяжести [36].

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

- **Рекомендуется** всем пациенткам проводить тщательный сбор анамнестических данных для выявления факторов риска онкологических заболеваний органов репродуктивной системы и молочной железы, сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и других коморбидных состояний для определения плана обследования и лечения [18], [37].

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

Комментарий: сбор анамнеза подразумевает опрос пациентки относительно жалоб, наследственной патологии (наличие онкологических заболеваний: рак молочной железы, эндометрия, яичников, кишечника; тромбозэмболические события; сахарный диабет; сердечно-сосудистые заболевания - инсульты, инфаркты до 60 лет; остеопороз, включая переломы), акушерского анамнеза (гестационный сахарный диабет, преэклампсия, артериальная гипертензия), вредных привычек, сопутствующих соматических, эндокринных и системных заболеваний, хирургических вмешательств, гинекологической патологии, текущей или проводимой ранее лекарственной терапии.

2.2 Физикальное обследование

- **Рекомендуется** всем пациенткам проведение визуального осмотра наружных половых органов и бимануального влагалищного исследования для диагностики патологии вульвы, влагалища, шейки матки и органов малого таза [38].

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

- **Рекомендуется** всем пациенткам визуальное исследование и пальпация молочных желез для диагностики патологии молочной железы [39], [40].

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

- **Рекомендуется** всем пациенткам измерение окружности талии (ОТ), как ключевого показателя абдоминального/висцерального ожирения [37], [41]–[44].

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

- **Рекомендуется** всем пациенткам определение массы тела, роста и вычисление индекса массы тела (ИМТ) для диагностики избыточной массы тела и ожирения [2], [37], [41]–[43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- **Рекомендуется** проводить гормональное обследование пациенткам в случае наличия затруднений при определении стадии репродуктивного старения [36], [37], [41], [45], [46]:

- исследование уровня ФСГ в сыворотке крови у женщин до 45 лет с менопаузальными симптомами, включая аменорею или нерегулярные менструации (цикл более 38 дней или менее 24 дней, вариабельность цикла более 7 дней для женщин моложе 42 лет, более 9 дней для женщин 42-45 лет [47]), у женщин до 45 лет с синдромом поликистозных яичников, аблацией эндометрия или у женщин, нуждающихся в дифференциальной диагностике аменореи; у женщин до 45 лет после гистерэктомии без придатков;

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

Комментарии: исследование уровня ФСГ в сыворотке крови проводится дважды на 2-4 день менструального цикла в двух последующих менструальных циклах при наличии менструаций, в случае аменореи - в любой день дважды с перерывом 4-6 недель.

- исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови для дифференциальной диагностики причин олигоменореи/аменореи, атипичных вазомоторных симптомов, нарушений сна, быстрой утомляемости, колебаний веса [48].

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

- исследование уровня пролактина в крови у женщин для дифференциальной диагностики причин олигоменореи/аменореи, галактореи [48];

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

- **Рекомендуется** определение концентрации водородных ионов (рН) отделяемого слизистой оболочки влагалища для уточнения диагноза ВВА в сомнительных случаях [48].

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

Комментарии: тест-полоски для определения рН вагинального секрета.

- **Рекомендуется** при наличии жалоб и клинических признаков ГУМС проводить молекулярно-биологическое исследование влагалищного отделяемого на микроорганизмы-маркеры бактериального вагиноза или микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого женских половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы для оценки микробиоты влагалища [14], [27], [38], [42].

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

- **Рекомендуется** при наличии факторов риска остеопороза, низкоэнергетических переломов в анамнезе, при ожирении исследование уровня 25-ОН витамина D крови для выявления недостаточности/дефицита [49].

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

- Рекомендуется всем пациенткам проводить цитологическое исследование микропрепарата шейки матки (ПАП-тест) и определение ДНК вирусов папилломы человека (Papilloma virus) высокого канцерогенного риска в отделяемом (соскобе) из цервикального канала методом ПЦР, количественное исследование для скрининга поражений шейки матки [50], [51], [52].

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

Комментарии: необходимо придерживаться следующего подхода к цервикальному скринингу:

- 21-29 лет - цитологическое исследование микропрепарата шейки матки- 1 раз в 3 года.

- 30-65 лет - ко-тестирование (цитологическое исследование микропрепарата шейки матки и определение ДНК вирусов папилломы человека (Papilloma virus) высокого канцерогенного риска в отделяемом (соскобе) из цервикального канала методом ПЦР):

- *раз в 5 лет у ВПЧ негативных женщин и* Цитологическое исследование микропрепарата шейки матки (ПАП-тест) <ASCUS
- *1 раз в 3 года у ВПЧ негативных женщин и* Цитологическое исследование микропрепарата шейки матки (ПАП-тест) =ASCUS
- *ежегодно у ВПЧ позитивных женщин* Цитологическое исследование микропрепарата шейки матки (ПАП-тест) <ASCUS

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- **Рекомендуется** при наличии низкоэнергетических переломов в анамнезе/ факторов риска остеопороза проведение рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) с целью оценки минеральной плотности кости (МПК) [19], [53]–[55], [56], [57].

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

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

- норма — показатели T-критерия от +2,5 до –1 стандартных отклонений от пиковой костной массы;
 - остеопения — показатели T-критерия от –1 до –2,5 стандартных отклонений;
 - остеопороз — показатели T-критерия – 2,5 стандартных отклонений и ниже;
 - тяжелый остеопороз — показатели T-критерия –2,5 стандартных отклонений и ниже с наличием в анамнезе одного и более переломов.
- **Рекомендуется** всем женщинам с диагнозом ПНЯ базовое проведение рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости с использованием ДЭРА с целью оценки МПК [56], [57], [58], [59].

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

Комментарии: Женщины с диагнозом ПНЯ имеют как общеизвестные факторы риска развития остеопороза, так и специфические (такие как выключение функции яичников до накопления пиковой костной массы, отсутствие лечения более 1 года из-за задержки постановки диагноза, неадекватная терапия и несоблюдение рекомендаций). Рекомендуется интерпретировать результаты ДЭРА у женщин с ПНЯ [58], [60]:

МПК в пределах возрастной нормы - показатели Z-критерия > -2 стандартных отклонений;

низкая МПК — показатели Z-критерия < -2 стандартных отклонений;

остеопороз — показатели T-критерия < -2,5 стандартных отклонений и ниже и / или наличие низкоэнергетического перелома (особенно вертебрального)

- **Рекомендуется** женщинам в постменопаузе при наличии факторов риска остеопороза проводить оценку индивидуальной 10-летней вероятности переломов (опросник FRAX) [19], [61], [62].

1)

Комментарии: См. соответствующие клинические рекомендации «Остеопороз».

- **Рекомендуется** всем пациенткам проведение ультразвукового (трансвагинального/ трансабдоминального + трансвагинального) исследования органов малого таза для выявления патологии органов малого таза [39].

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

- **Рекомендуется** проведение рентгеновской маммографии в двух проекциях для выявления патологии молочных желез у женщин в возрасте от 40 до 75 лет включительно 1 раз в 2 года; проведение ультразвукового исследования - по показаниям [39], [40], [63].

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

Комментарии: рентгеновская маммография и ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез не альтернативные, а взаимодополняющие методики, использующиеся в диагностическом алгоритме заболеваний молочных желез.

УЗИ молочных желез является основным скрининговым методом для женщин до 40 лет и широко используется в качестве дополнительного метода уточняющей диагностики у женщин после 40 лет.

Для адекватной трактовки результатов инструментальной диагностики, в том числе на этапе принятия решения о назначении МГТ, а также правильной маршрутизации пациенток проводится оценка молочных желез по классификации ACR и шкале BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System).

- **Рекомендуется** назначение ежегодной рентгеновской маммографии в двух проекциях, начиная с возраста 40 лет, и ежегодного УЗИ молочных желез в возрасте до 40 лет с оценкой по шкале BI-RADS и классификации ACR при приеме менопаузальной (заместительной) гормональной терапии для выявления патологии молочных желез [20], [39], [40], [63].

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

Комментарии: Группа авторов данных клинических рекомендаций, основываясь на действующих приказах МЗ РФ, а также проанализировав положения отечественных и зарубежных клинических рекомендаций, формулирует данную позицию с целью гармонизации ведения пациенток, получающих МГТ, а также минимизации рисков невыявления интервальных раков молочной железы.

2.5 Другие диагностические исследования

- **Рекомендуется** проведение комплексного обследования женщинам перед назначением МГТ для выявления противопоказаний и/или риска возможных нежелательных явлений, которое включает [3], [20], [36]–[38], [42], [64]–[66]:

- ультразвуковое исследование органов малого таза;

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

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

Комментарии: Обследование молочных желез, согласно возрасту (маммография, начиная с возраста 40 лет, и УЗИ молочных желез в возрасте до 40 лет с оценкой по шкале BI-RADS и классификацией маммографической плотности по ACR), перед назначением МГТ рекомендуется проводить дополнительно, если после предыдущего обследования молочных желез прошло более полугода или если ранее обследование молочных желез не проводилось.

При наличии узловых образований молочных желез, и/ или категории по шкале BI-RADS, отличной от 1 или 2 и/или высокой маммографической плотности (ACR: D) и/или других значимых факторов риска РМЖ рекомендована консультация врача-маммолога (врача-онколога) для определения наличия или отсутствия противопоказаний для приема МГТ (ЗГТ половыми стероидами) со стороны молочных желез.

- измерение АД

- общий (клинический) анализ крови

-анализ крови биохимический общетерапевтический (уровень глюкозы/гликированного гемоглобина в крови натощак; общий белок; билирубин, креатинин) и анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический (уровень общего холестерина крови, ЛПНП-ХС, ЛПВП-ХС, триглицериды);

Комментарий: при подозрении на наличие метаболического синдрома или нарушений углеводного обмена (НГТ, СД 2 типа) рекомендуется проведение перорального 2-часового глюкозотолерантного теста, как надежного индикатора нарушения толерантности к глюкозе.

- Цитологическое исследование мазка шейки матки — ПАП-тест;

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

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

- Оценку риска венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО).

Комментарий: для оценки риска и определения необходимости профилактики ВТЭ следует использовать шкалу PADUA (см. Приложение Г). О высоком риске и необходимости профилактики ВТЭ свидетельствует сумма баллов от 4 и более. В этом случае требуется консультация смежных специалистов, а назначение МГТ не целесообразно.

- **Рекомендуется** проведение ряда дополнительных обследований перед назначением МГТ женщинам при соответствующих данных анамнеза и показаниях [3], [20], [36], [37], [45], [65]–[68]:

-УЗИ печени и анализ крови биохимический общетерапевтический (определение активности АЛТ, АСТ, ГГТ в крови); колоноскопия; коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) и определение концентрации Д-димера в крови; определение полиморфизма G20210A протромбина в гене фактора II свертывания крови; молекулярно-генетическое исследование мутации G1691A в гене фактора V (мутация Лейдена в V факторе свертывания).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Консервативное лечение

Индивидуальный подход к каждой пациентке является приоритетным при выборе тактики лечения климактерических расстройств. Учитывая современную концепцию персонализации менопаузальной гормональной терапии, врач при выборе терапии должен соблюдать следующие принципы:

1. Безопасность составляющих компонентов используемого препарата.
2. Персонализация МГТ с учетом факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), рака молочной железы (РМЖ) и постменопаузального остеопороза (ПМО), наличия коморбидных состояний у женщины:
 - Подбор минимальной эффективной дозировки
 - Определение лекарственной формы препаратов МГТ
 - Использование режима терапии с учетом возраста, стадии репродуктивного старения (STRAW +10) и потребности пациентки

Применение МГТ требует периодической коррекции дозировок в зависимости от стадии репродуктивного старения, возраста, эффективности и переносимости лечения, что позволяет:

1. Эффективно купировать симптомы климактерического синдрома.
2. Уменьшить / отсрочить развитие отдаленных последствий дефицита эстрогенов.
 - **Рекомендуется** назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) женщинам в перименопаузе и постменопаузе для лечения:

- Вазомоторных симптомов умеренной и тяжелой степени, существенно снижающих качество жизни,

- Симптомы ГУМС, сексуальной дисфункции

[3], [13], [65], [69]–[72], [20], [34], [36], [41], [42], [45], [46], [64], [73].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарий: *Цель МГТ у женщин в перименопаузе и постменопаузе — частично восполнить дефицит половых гормонов, используя минимально-оптимальные дозы гормональных*

препаратов, способные улучшить общее состояние больных, купировать климактерические симптомы, обеспечить профилактику поздних обменных нарушений.

Следует придерживаться так называемой «временной гипотезы терапевтического окна»: начинать МГТ в возрасте моложе 60 лет и при длительности постменопаузы менее 10 лет. По мере увеличения возраста пациентки и длительности постменопаузы целесообразно снижение дозы назначаемой МГТ.

- **Рекомендуется** назначение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) женщинам в перименопаузе и постменопаузе для профилактики постменопаузального остеопороза [3], [19], [20], [36], [42], [53], [66], [67], [71]–[73], [73], [76]:

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий: Назначение МГТ для профилактики остеопороза показано женщинам в перименопаузе, а также женщинам в постменопаузе моложе 60 лет и длительностью менопаузы не более 10 лет.

МГТ является эффективным методом предотвращения потери костной массы, которая наиболее выражена в первые 3–5 лет постменопаузы, а также способствует сохранению качества кости и межпозвонковых дисков у женщин в постменопаузе. Эффективность МГТ доказана в отношении снижения риска перелома в популяции постменопаузальных женщин.

Снижение риска остеопоротических переломов зависит от длительности приема и возраста начала МГТ и сохраняется в течение продолжительного времени после прекращения лечения.

Доказательства профилактики переломов при назначении МГТ ограничены данными по пероральному применению стандартных доз эстрогенов и медроксипрогестерона (по анатомо-терапевтической-химической классификации (АТХ)- Прогестагены и эстрогены (для последовательного «календарного» приема). Имеются фактические данные о предотвращении потери МПК при пероральном (эстрадиол, эстрадиола валерат) и трансдермальном (эстрадиол) применении доз эстрогенов в составе МГТ (по АТХ- Прогестагены и эстрогены в комбинации; Прогестагены и эстрогены (для последовательного «календарного» приема); Прогестагены и эстрогены (фиксированные сочетания)), ниже стандартных, а также о предотвращении переломов позвонков и других локализаций при применении тиболона (по АТХ – прочие эстрогены).

Мониторинг эффективности терапии осуществляется с помощью ДЭРА - 1 раз в 1-2 года.

- **Рекомендуется** назначение менопаузальной/заместительной гормональной терапии (МГТ/ЗГТ) женщинам для восполнения дефицита эстрогенов при:
 - Преждевременной недостаточности яичников и ранней менопаузе;
 - Двусторонней овариэктомии [36], [46], [58], [66], [72], [73],[78],[79].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарий: Целью гормональной терапии у женщин с преждевременной недостаточностью яичников и после двусторонней овариоэктомии является достижение средних значений концентрации эстрадиола в плазме крови, характерных для женщин с сохраненным, регулярным менструальным циклом. Показаниями к назначению ЗГТ половыми стероидами являются лечение симптомов эстрогендефицита, а также первичная профилактика остеопороза. Начинать заместительную гормональную терапию следует как можно раньше после постановки диагноза ПНЯ при отсутствии противопоказаний.

- **Не рекомендуется** назначать МГТ женщинам при отсутствии четких показаний для ее применения, т.е. значимых симптомов или физических последствий дефицита эстрогенов [3], [20], [37], [41], [65].

Уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств 5).

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

Возраст пациентки; стадию репродуктивного старения по STRAW +10; длительность постменопаузы; ожирение (ИМТ > 30 кг/м²); резистентность к инсулину, сахарный диабет; наличие в анамнезе холелитиаза, холецистита, холецистэктомии; хронические заболевания печени; мигрень; дислипидемия; неконтролируемая гипертензия;

курение; наличие миомы матки, эндометриоза; отягощенный семейный анамнез по венозным тромбозам (ВТЭ); отягощенный акушерский анамнез (наличие артериальной гипертензии, преэклампсии, гестационного сахарного диабета); повышенный риск рака молочной железы; коллагенозы; эпилепсия [73].

Уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий: назначение МГТ возможно при наличии миомы матки не более 2-3 узлов (с межмышечным или субсерозным расположением) диаметром не более 3 см при условии проведения ультразвукового исследования матки и придатков не реже 1 раза в 6 месяцев на фоне МГТ. При обнаружении роста/увеличения количества или изменения структуры миоматозных узлов МГТ необходимо отменить [79].

- **Не рекомендуется** назначение МГТ пациенткам при наличии у них следующих заболеваний/ состояний (абсолютные противопоказания):

Кровотечение из половых путей неясного генеза; рак молочной железы (диагностированный, подозреваемый или в анамнезе); диагностированные или подозреваемые эстрогензависимые злокачественные новообразования (эндометрия, яичников, матки); острые и хронические заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (до нормализации функциональных проб

печени), в том числе злокачественные опухоли печени; тромбозы (артериальные и венозные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе (в том числе тромбоз глубоких вен; тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, ишемические или геморрагические цереброваскулярные нарушения); наличие миомы матки с субмукозным расположением узла; наличие полипа эндометрия; аллергия к компонентам МГТ; кожная порфирия; прогестагензависимые новообразования (например, менингиома) (для гестагенов) [3], [20], [81], [82], [36], [45]–[48], [64], [65], [80].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: При наличии у пациентки миомы матки с субмукозным расположением узла или при наличии полипа эндометрия рекомендовано оперативное лечение (в случае миомы матки с субмукозным расположением узла - гистерорезектоскопия, миомэктомия; в случае полипа эндометрия – гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание или гистерорезектоскопия, полипэктомия). После получения результатов патолого-анатомического исследования рассмотреть вопрос о назначении МГТ.

3.1.1 Режимы и характеристики МГТ

- **Рекомендуется** индивидуальный подбор режима и пути введения препаратов МГТ пациенткам с учетом выраженности симптомов, персонального и семейного анамнеза, стадии репродуктивного старения (по STRAW+10), результатов соответствующих исследований, наличия коморбидных состояний, предпочтений и ожиданий женщины для обеспечения высокой эффективности, безопасности терапии и приверженности к ней [2], [3], [20], [31], [36], [37], [41], [42], [45], [46], [48], [66], [67], [72], [73], [85]–[88].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарий: *Препараты МГТ имеют широкий спектр лекарственных форм, путей и способов их введения, которые определяют различные преимущества и риски при использовании.*

При инициации МГТ целесообразно подбирать минимальную эффективную дозу препарата. По мере увеличения возраста женщины и длительности постменопаузы рекомендуется рассмотреть возможность снижения дозировки.

В перименопаузе используются стандартные и низкие дозы эстрогенов (по АТХ - Эстрогены) в составе МГТ. В постменопаузе используются низкие и ультранизкие дозы эстрогенов в составе МГТ.

У женщин в постменопаузе старше 45 лет низкодозированные и ультранизкодозированные пероральные эстрогены в составе комбинированной монофазной МГТ эффективны для лечения вазомоторных симптомов, при этом имеют более благоприятный профиль безопасности и переносимости в сравнении со стандартными дозами эстрогенов. Низкодозированная МГТ продемонстрировала большую эффективность в отношении

снижения приливов у женщин в возрасте менее 55 лет, при длительности менопаузы менее 5 лет и при ИМТ ≥ 30 кг/м² в сравнении с ультранизкодозированной МГТ [87].

В РФ зарегистрированы пероральные препараты МГТ с включением стандартных (2 мг), низких (1 мг) и ультранизких (0,5 мг) доз эстрогенного компонента в форме эстрадиола или эстрадиола валерата (по АТХ- Прогестагены и эстрогены в комбинации; Антиандрогены и эстрогены; Прогестагены и эстрогены (для последовательного «календарного» приема); Прогестагены и эстрогены (фиксированные сочетания)).

В РФ зарегистрированы трансдермальные формы эстрогенов для МГТ – эстрадиол (по АТХ - Эстрадиол) 0,06% - накожный гель с включением максимальной суточной дозы 3 мг эстрадиола (5,0 г геля), стандартной суточной дозы 1,5 мг эстрадиола (2,5 г геля), низкой суточной дозы 0,75 мг эстрадиола (1,25 г геля) [88]; Эстрадиол (по АТХ - Эстрадиол) 0,1% накожный гель с включением максимальной суточной дозы 1,5 мг эстрадиола (1,5 г геля), стандартной суточной дозы 1 мг эстрадиола (1,0 г геля), низкой суточной дозы 0,5 мг эстрадиола (0,5 г геля); эстрадиола (по АТХ - Эстрадиол) трансдермальная терапевтическая система (накожный пластырь) с включением стандартной суточной дозы эстрадиола 50 мкг/сут.

Трансдермальные формы эстрогенов вследствие отсутствия первичной стадии печеночного метаболизма в отличие от пероральных форм эстрогенов имеют более благоприятный профиль безопасности - не повышают риск ВТЭО и ЖКБ. Использование трансдермальных форм эстрогенов ассоциировано с меньшим риском больших сердечно-сосудистых событий (инфаркта, инсульта) и ВТЭО, чем использование эквивалентных доз пероральных форм эстрогенов [68], [89]–[91].

Важно учитывать свойства прогестагена в составе МГТ. Микронизированный прогестерон**, дидрогестерон** и ряд других прогестагенов (по АТХ - Гестагены), кроме защитного влияния на эндометрий могут обладать и другими эффектами. Например, дроспиренон в составе комбинации с эстрадиолом (по АТХ – Прогестагены и эстрогены) обладает подтвержденной способностью снижать уровень АД, препятствовать задержке жидкости, улучшать ряд метаболических параметров [83]–[85]. Микронизированный прогестерон** и дидрогестерон** в наименьшей степени ассоциированы с повышением риска РМЖ в сравнении с другими гестагенами в составе МГТ [92]–[94]. Микронизированный прогестерон и дидрогестерон обладают более благоприятным профилем безопасности в отношении риска ВТЭ в сравнении с норэтистероном и медроксипрогестероном [20], [89], [95].

В качестве МГТ в ряде стран (в том числе в РФ) также используется синтетический стероид тиболон (по АТХ – другие эстрогены). При пероральном приеме препарат метаболизируется с образованием трех активных метаболитов, из которых два обладают эстрогеноподобной активностью, в то время как третий метаболит обладает слабой гестагеноподобной и андрогеноподобной активностью. Эффективность его применения для купирования климактерических симптомов сопоставима с эстрадиолом в составе МГТ (2,5 мг тиболона эквивалентно по действию 1–1,5 мг эстрадиола). Препарат используется для лечения

симптомов эстрогенной недостаточности у женщин в постменопаузе (но не ранее чем через 12 месяцев после последней менструации) или сразу после двусторонней овариэктомии, для профилактики и лечения остеопороза у женщин с высоким риском переломов при непереносимости ли противопоказаниях к применению других лекарственных средств, используемых для профилактики остеопороза, а также может быть эффективным средством для терапии сексуальной дисфункции у женщин в постменопаузе. Дополнительным преимуществом препарата является отсутствие пролиферативной активности в отношении эндометрия и молочных желез, а также отсутствие значимого влияния на рост миоматозных узлов [20], [86], [96].

- **Рекомендуется** назначение монотерапии эстрогенами (по АТХ- Эстрогены) в непрерывном режиме женщинам с удаленной маткой, вне зависимости от фазы климактерия, для лечения климактерических симптомов и/или профилактики остеопороза [3], [34], [45], [47], [65], [97], [98].

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

Комментарий: *необходимо учитывать показания к гистерэктомии и объем операции (тотальная или субтотальная). Монотерапия эстрогенами показана только при тотальной гистерэктомии. В случае высокой надвлагалищной ампутации матки, а также пациенткам после гистерэктомии с распространенным наружным генитальным эндометриозом в анамнезе, показано назначение комбинированной эстроген-гестагенной терапии или тиболона (алгоритмы).[20], [99]*

Используются препараты, содержащие эстрадиол и эстрадиол валерат. Пути введения: пероральный (таблетки) и парентеральный (накожный — гели, пластыри) в непрерывном режиме.

- **Рекомендуется** назначение монотерапии прогестагенами (по АТХ - Гестагены) женщинам в периоде менопаузального перехода для профилактики гиперпластических процессов эндометрия и регуляции менструального цикла [3], [35], [45]–[47], [65], [100].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарий: *используется прогестерон** в дозе 200 - 400 мг в сутки; #дидрогестерон** 10-20 мг в сутки [101]. Прогестерон и его производные назначаются на срок не менее 10-14 дней.*

#Левоноргестрел в форме внутриматочной терапевтической системы (по АТХ – Пластиковые спирали с гестагенами) имеет показание к использованию в качестве гестагенного компонента МГТ. Применение #левоноргестрела в форме внутриматочной терапевтической системы (по АТХ – Пластиковые спирали с гестагенами) в период менопаузального перехода имеет преимущества для использования у женщин, нуждающихся в контрацепции, а также при наличии обильных маточных кровотечений, не связанных с органической патологией матки.

- **Рекомендуется** назначение комбинированной эстроген-гестагенной терапии (по АТХ – Прогестагены и эстрогены в комбинации; Антиандрогены и эстрогены; Прогестагены и эстрогены (для последовательного «календарного» приема); Прогестагены и эстрогены (фиксированные сочетания)) в циклическом режиме женщинам с интактной маткой в перименопаузе, но не ранее 6 месяцев после последней менструации, для лечения климактерических симптомов и профилактики постменопаузального остеопороза [27], [34]–[36], [42], [45]–[48], [102].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: *следует информировать женщину о том, что препараты МГТ не обладают контрацептивным эффектом.*

В перименопаузе используются стандартные и низкие дозы эстрогенов в составе МГТ.

В РФ зарегистрированы комбинированные формы пероральных препаратов, содержащие стандартную дозу (2 мг) и низкую дозу (1 мг) эстрадиола в сочетании с гестагеном.

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

- **Рекомендуется** назначение комбинированной эстроген-гестагенной терапии (по АТХ – Прогестагены и эстрогены в комбинации; Антиандрогены и эстрогены; Прогестагены и эстрогены (для последовательного «календарного» приема); Прогестагены и эстрогены (фиксированные сочетания)) в циклическом режиме женщинам с ПНЯ (спонтанной или ятрогенного генеза, в том числе хирургической) с интактной маткой для лечения климактерических симптомов и профилактики остеопороза [2], [20], [46], [58], [71], [77], [103]–[106].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: *При назначении терапии пациенткам с ПНЯ учитывают предпочтения пациентки относительно пути и способа введения препарата, а также необходимость контрацепции. Рекомендуется назначение эстроген-гестагенной терапии в циклическом режиме женщинам с ПНЯ для лечения климактерических симптомов, улучшения качества жизни, профилактики остеопороза и других возраст-ассоциированных заболеваний по крайней мере до возраста естественной менопаузы – 50-51 года. При длительном применении ЗГТ при ПНЯ есть возможность перехода на непрерывную монофазную терапию при необходимости.*

Пациенткам с ПНЯ могут потребоваться более высокие дозы эстрадиола в составе ЗГТ для купирования менопаузальных симптомов и профилактики постменопаузального остеопороза (2-4 мг/сут в составе пероральных препаратов, 1,5-3 мг/сут эстрадиола гемигидрата в составе 0,06% накожного геля (2,5-5,0г), 1-1,5 мг/сут эстрадиола гемигидрата в составе 0,1% накожного геля (1,0-1,5 г), 50-100 мкг/сут эстрадиола трандермальная терапевтическая система (накожный пластырь) 1 раз в неделю для купирования менопаузальных симптомов и профилактики постменопаузального остеопороза. Учитывая благоприятный профиль безопасности трансдермальных эстрогенов и необходимость длительного лечения, следует отдавать предпочтение парентеральному пути введения эстрогенов в составе ЗГТ [58].

- **Рекомендуется** назначение монофазной комбинированной низкодозированной эстроген-гестагенной терапии (по АТХ – Прогестагены и эстрогены в комбинации; Прогестагены и эстрогены (для последовательного «календарного» приема); Прогестагены и эстрогены (фиксированные сочетания)) в непрерывном режиме женщинам с интактной маткой в постменопаузе для лечения климактерических симптомов и профилактики постменопаузального остеопороза [3], [20], [66], [70], [83], [102], [107], [108], [36], [37], [41], [42], [45], [46], [48], [65]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: *Непрерывный монофазный режим МГТ назначается не ранее чем через 12 месяцев после последней менструации. Для пероральной МГТ используется низкая доза эстрогена - 1 мг эстрадиола. В РФ зарегистрированы следующие комбинированные формы пероральных препаратов: эстрадиол 1мг/дидрогестерон 5 мг; эстрадиол 1мг/дроспиренон 2мг.*

Для трансдермальной МГТ, используется низкая доза – #0,75 мг эстрадиола 0,06% накожного геля (1,25 г геля) [88]; 0,5 мг эстрадиола 0,1% накожного геля (0,5 г геля). При недостаточном клиническом эффекте через 1-2 месяца после начала лечения, учитывая благоприятный профиль безопасности трансдермальных форм эстрогенов, индивидуально доза может быть увеличена до стандартной 1,5 мг эстрадиола 0,06% накожного геля (2,5 г геля); 1,0 мг эстрадиола 0,1% накожного геля (1,0 г геля), 50 мкг/сут эстрадиола - трандермальная терапевтическая система (накожный пластырь) 1 раз в 7 дней.

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

- **Рекомендуется** назначение монофазной комбинированной ультранизкодозированной эстроген-гестагенной терапии (по АТХ – Прогестагены и эстрогены в комбинации; Прогестагены и эстрогены (для последовательного «календарного» приема); Прогестагены и эстрогены (фиксированные сочетания)) в непрерывном режиме женщинам с интактной маткой в постменопаузе для лечения климактерических симптомов [3], [20], [70], [107], [109], [36], [37], [41], [42], [45], [46], [48], [65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Для пероральной МГТ женщинам в постменопаузе используется ультранизкая доза эстрогена – 0,5 мг эстрадиола в составе препарата. В РФ зарегистрированы следующие комбинированные формы пероральных препаратов: эстрадиол 0,5 мг/дидрогестерон 2,5 мг; эстрадиола 0,5мг/дростипиренон 0,25мг.

Для трансдермальной МГТ используется низкая доза - #0,75 мг/сут эстрадиола 0,06% в составе накожного геля (1,25 г геля) [88]; 0,5 мг/сут эстрадиола 0,1% в составе накожного геля (0,5 г геля).

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

- **Рекомендуется** отдавать предпочтение трансдермальному пути введения препаратов эстрогенов у женщин с климактерическими симптомами и наличием коморбидных состояний [3], [20], [66]–[68], [70], [83], [84], [36], [37], [41], [42], [45], [46], [48], [65]:

Болезни печени, поджелудочной железы, нарушенной всасываемости в желудочно-кишечном тракте; расстройства коагуляции, повышенный риск венозного тромбоза; гипертриглицеридемия до и на фоне пероральных препаратов; артериальная гипертензия (> 170/100 мм рт. ст.); гиперинсулинемия; повышенный риск образования/ наличие камней в желчных путях; мигрень; ожирение; курение.

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

- **Рекомендуется** назначение локальной/системной МГТ женщинам для купирования проявлений ГУМС [2], [3], [65], [110]–[113], [13], [20], [21], [27], [36], [38], [42], [49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Локальная (вагинальная) терапия эстрогенами в низких дозах предпочтительна для женщин пери- и постменопаузального периода с жалобами только на симптомы ГУМС: сухость влагалища, диспареунию или дискомфорт при половой жизни, связанные с этим состоянием [22], [114]. Симптомы ГУМС и выраженность атрофических изменений мочепоолового тракта имеют прогрессирующее течение и возобновляются через 1 -3 месяца после прекращения гормональной терапии [115].

Длительные наблюдения (6–24 мес.) показывают отсутствие влияния локальных эстрогенов на эндометрий, поэтому не требуется дополнительного использования прогестагенов. Локальные эстрогены не повышают риск ВТЭО, РМЖ, ССЗ, гиперплазии и рака эндометрия по данным наблюдательных исследований [116].

Эстриол (по АТХ – Эстриол) интравагинально не имеет возрастных ограничений и может быть назначен женщинам старше 60 лет. В начале лечения препараты назначают ежедневно в терапевтической дозе в течение 2-4 недель (терапия насыщения), по мере улучшения — 2 раза в неделю длительно (поддерживающая терапия) (см. таблицу 1 приложения А3). Лечение ГУМС рассматривается как долговременная терапия так как ограничений для перерывов и возобновления приема этих препаратов нет. В зависимости от тяжести симптомов гормональные препараты могут использоваться совместно с лубрикантами.

Следует учесть для пациенток, принимающих системную МГТ, что она может быть недостаточно эффективна для купирования симптомов ГУМС, и это может потребовать дополнительного назначения локальной терапии эстрогенами.

В РФ для локального (вагинального) применения зарегистрированы препараты эстриола (по АТХ – Эстриол) в различных дозах — от 0,5 до 0,03 мг как в виде монотерапии, так и в сочетании с лактобактериями, а также комбинации лиофилизированной культуры лактобактерий, 0,2 мг эстриола и 2,0 мг прогестерона (по АТХ- Прочие препараты, применяемые в гинекологии). Синергическое действие компонентов комбинированных локальных препаратов может быть эффективным для профилактики рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей, возникающих в постменопаузе на фоне атрофических изменений микрофлоры влагалища [111], [117], [118], [112], [119], [120].

- **Не рекомендуется** назначать препараты тестостерона (по АТХ - Производные 3-оксоандростена) для лечения женщин с когнитивными, сердечно-сосудистыми, метаболическими нарушениями и сексуальной дисфункцией [3], [20], [121].

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

Комментарий: *В РФ препараты тестостерона для лечения климактерических симптомов не зарегистрированы. Согласно данным систематического обзора и мета-анализа РКИ 2019 года препараты тестостерона могут быть эффективны для лечения женщин в постменопаузе, у которых после биопсихосоциальной оценки диагностировано снижение сексуального влечения. Эффективность в отношении улучшения общего самочувствия, скелетно-мышечного и когнитивного здоровья, а также показатели безопасности требуют дальнейшего изучения [121].*

- **Рекомендуется** проведение мониторинга терапии пациенток на фоне МГТ с целью оценки эффективности, переносимости и безопасности, а также необходимости ее продолжения [2], [3], [20], [36], [37], [41], [65], [70].

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

Комментарии: *после назначения МГТ пациенткам оценка эффективности и переносимости терапии проводится через 1-2 месяца после начала лечения, далее каждые 6 месяцев в течение первого года терапии, затем 1 раз в год на фоне приема МГТ. Решение о продолжении МГТ принимается совместно пациенткой (хорошо информированной) и ее врачом, с учетом*

конкретных целей лечения и объективной оценки текущих индивидуальных преимуществ и рисков терапии.

Нет никаких причин накладывать жесткие ограничения на продолжительность МГТ. Данные наиболее важных РКИ свидетельствуют в поддержку безопасности терапии, по крайней мере, в течение 5 лет у здоровых женщин, начавших ее до возраста 60 лет [93].

Эксперты NAMS в 2015 г. опубликовали заявление о возможном продолжении использования МГТ в минимальной эффективной дозе у женщин в возрасте > 65 лет для лечения персистирующих приливов при условии, что пациентка получила подробную информацию о возможных рисках и находится под тщательным врачебным наблюдением [122].

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

3.2 Негормональное лечение

- **Рекомендуется** применение альтернативных негормональных методов лечения женщинам, имеющих противопоказания к МГТ (включая пациенток с гормонально-зависимыми онкологическими заболеваниями) или не желающих использовать МГТ для купирования климактерических расстройств [1], [2], [128]–[137], [3], [138]–[143], [20], [121], [123]–[127].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –1)

Комментарии: Снижение массы тела ассоциировано со снижением степени тяжести и количества вазомоторных симптомов [131].

Использование когнитивно-поведенческой терапии способствует снижению тяжести вазомоторных симптомов, но не их количества [132]–[135].

Клинический гипноз снижает частоту и степень тяжести вазомоторных симптомов, улучшает сон и настроение [136], [144].

Акупунктура является эффективным средством коррекции вазомоторных симптомов [137].

Согласно Кокрановскому систематическому обзору 2014 года, недостаточно данных об эффективности физических упражнений с целью коррекции вазомоторных симптомов, что подтверждается и в других РКИ [143]. Однако умеренные физические нагрузки у женщин в пери- и постменопаузе были связаны с улучшением качества жизни, когнитивных и физических функций и значительным снижением смертности [142], [143].

Йога, медитация, релаксация и управляемое дыхания по данным различных РКИ не оказывали значимого эффекта на вазомоторные симптомы [140], [141].

- **Рекомендуется** применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) женщинам с климактерическим синдромом, имеющих противопоказания к МГТ, в том числе пациенткам с гормон-зависимыми злокачественными новообразованиями, или не желающих использовать МГТ, с целью купирования вазомоторных и психоэмоциональных симптомов и улучшения сна [1], [36], [145]–[154], [41], [155]–[158], [45], [46], [123], [125], [126], [129], [130].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: к препаратам, которые достоверно облегчают вазомоторные симптомы и улучшают сон, относятся СИОЗС и СИОЗСН. Однако, в РФ СИОЗС и СИОЗСН не имеют зарегистрированных показаний к применению при климактерическом синдроме.

К СИОЗС относятся препараты #пароксетин** (используемые дозы 10-20 мг/сут)[154], #циталопрам (используемые дозы 10 мг/сут)[146], #эсциталопрам (используемые дозы 10-20 мг/сут)[150] и #флуоксетин** (используемые дозы 10 мг/сут [159]). К СИОЗСН - #венлафаксин (используемые дозы 37,5-150 мг/сут) [130]. Длительность терапии СИОЗС и СИОЗСН составляет 3-6 месяцев. Вопрос о продолжении терапии решается индивидуально.

В начале лечения обычно требуется постепенно увеличивать дозу препарата с целью минимизации побочных эффектов. Отмена препарата также должна проводиться с постепенным снижением дозы в течение не менее чем 2 недель во избежание появления симптомов отмены [158].

- **Рекомендуется** женщинам, имеющим противопоказания к применению МГТ или отказе от ее проведения, назначение полипептидов эпифиза [шишковидной железы] крупного рогатого скота (по АТХ- Прочие препараты, применяемые в гинекологии) для лечения климактерических симптомов [138], [139], [160].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: Полипептиды эпифиза [шишковидной железы] крупного рогатого скота стимулируют продукцию пептидов, блокирующих структуры гипоталамуса, участвующих в возникновении вазомоторных симптомов. Препарат не оказывает влияния на уровень эстрадиола, уровни гонадотропинов в плазме крови и толщину эндометрия у женщин в период постменопаузы. В настоящее время имеются публикации результатов двух РКИ по изучению эффективности и безопасности препарата на основе полипептидов эпифиза у женщин с климактерическим синдромом в постменопаузе и одного открытого сравнительного наблюдательного исследования по изучению эффективности препарата полипептидов эпифиза и низкодозированной комбинированной МГТ, где препарат продемонстрировал высокую эффективность в купировании климактерических симптомов тяжелой степени в комбинации с МГТ без необходимости повышения дозы гормональных препаратов. Требуются дальнейшие долгосрочные большие по объему исследования по изучению эффективности и

безопасности терапии полипептидами эпифиза климактерического синдрома у женщин в постменопаузе [138], [139].

- **Рекомендуется** лекарственных препаратов цимицифуги кистевидной корневищ экстракт (по АТХ - Прочие препараты, применяемые в гинекологии) женщинам при наличии у них противопоказаний к МГТ или иных факторов, препятствующих ее назначению, для терапии вазомоторных симптомов легкой и средней степени тяжести [34], [161], [162].

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

Комментарии: *Цимицифуги кистевидной корневищ экстракт не является фитоэстрогеном в классическом его понимании и действует через рецепторы серотонина, дофамина и норадреналина в головном мозге [1], [162].*

Согласно данным систематического обзора и мета-анализа экстракт корневищ цимицифуги более эффективен в лечении вазомоторных симптомов, чем плацебо, хотя эффект менее выражен, чем у МГТ [34], [161].

- **Рекомендуется** назначение лекарственных препаратов бета-аланина (по АТХ- Прочие препараты, применяемые в гинекологии) женщинам при наличии у них противопоказаний к МГТ или иных факторов, препятствующих назначению МГТ для терапии вазомоторных симптомов легкой и средней степени тяжести [163]–[166]

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

- **Рекомендуется** использование негормональных смазок, ведение половой жизни, а также регулярное использование увлажнителей пролонгированного действия женщинам для терапии симптомов ГУМС [13], [22], [27], [36], [45], [46], [167]–[170], [171].

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

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

Неприменимо

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

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

- **Рекомендуются** регулярные физические занятия женщинам в пери- и постменопаузе для улучшения качества жизни, снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности [172], [173].

Уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 2)

***Комментарий:** Оптимальные физические нагрузки составляют как минимум 150 минут аэробных упражнений средней интенсивности или 75 минут высокой интенсивности в неделю, возможно сочетание упражнения средней и высокой интенсивности. При выборе интенсивности аэробной активности необходимо учитывать физическое состояние и возраст женщины. Кроме того, рекомендовано прохождение не менее 10 000 шагов в сутки. У физически активных лиц улучшается метаболический профиль, сохраняются мышечная масса (профилактика саркопении) и сила, когнитивные способности и качество жизни. Заболевания сердца, инсульт, переломы и некоторые онкологические заболевания, например, рак молочной железы и рак толстой кишки, встречаются гораздо реже.[174]*

- **Рекомендуется** снижение массы тела женщинам в пери- и постменопаузе при наличии избыточной массы тела или ожирения для снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности [172], [173], [175].

Уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств – 2)

***Комментарий:** у женщин вазомоторные симптомы увеличиваются по частоте и интенсивности параллельно повышению ИМТ. Снижение массы тела приводит к облегчению вазомоторных симптомов. У женщин, начиная с периода менопаузального перехода, происходит прибавка массы тела и перераспределение жировой ткани с преимущественным накоплением висцерального жира, что приводит к возникновению инсулинорезистентности и развитию метаболического синдрома. Снижение массы тела лишь на 5–10 % достаточно для коррекции многих нарушений, ассоциированных с нарушениями углеводного обмена (НТГ, СД 2 типа).*

- **Рекомендуется** следовать принципам здорового питания женщинам в пери- и постменопаузе для снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности[37], [173], [176].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

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

- **Рекомендуется** отказаться от курения женщинам в пери- и постменопаузе для снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности [172], [177]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

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

- **Рекомендуется** следовать принципам, способствующим сохранению когнитивной функции в старшем возрасте [178], [179].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Существует три главных подхода для сохранения когнитивной функции: - улучшение состояния головного мозга за счет профилактики и лечения артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, дислипидемии, ожирения и отказа от курения; - повышение когнитивного резерва с помощью различных видов досуга, стимулирующих познавательную деятельность, и высокой социальной активности; - профилактика патологических изменений, характерных для болезни Альцгеймера, которая включает регулярные физические занятия, применение методик по формированию стрессоустойчивости.

МГТ, начатая в среднем возрасте, способствует снижению риска болезни Альцгеймера и деменции. Необходим новый стиль взаимоотношений врач — пациент, при котором врач становится советчиком, а пациентка должна взять ответственность за свое собственное здоровье.

- **Рекомендуется** мониторинг эффективности лечения и выявление нежелательных эффектов на фоне МГТ через 1-2 месяца после начала лечения. Далее каждые 6 месяцев в течение первого года терапии, затем 1 раз в год [2], [3].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: Наблюдение за пациентками, принимающими МГТ, включает: ультразвуковое исследование матки и придатков (не реже 1 раза в год; для пациенток с миомой матки не реже 1 раза в 6 месяцев); рентгеновскую маммографию в двух проекциях в возрасте после 40 лет и УЗИ молочных желез в возрасте до 40 лет с оценкой по шкале BI-RADS ежегодно; анализ крови биохимический общетерапевтический: глюкоза, гликированный гемоглобин, креатинин, общий белок, билирубин, липидограмма (уровень общего холестерина крови, ЛПНП-ХС, ЛПВП-ХС,

триглицериды); общий (клинический) анализ крови; ТТГ (по показаниям); коагулограмму (ориентировочное исследование системы гемостаза) и определение концентрации Д-димера в крови (по показаниям); исследование уровня 25-ОН витамина D в крови (по показаниям); определение полиморфизма G20210A протромбина в гене фактора II свертывания крови; молекулярно-генетическое исследование мутации G1691A в гене фактора V (мутация Лейдена в V факторе свертывания)(по показаниям); рентгеноденситометрию поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) (по показаниям)

- **Рекомендуется** женщинам, принимающим МГТ, ежегодно оценивать соотношение польза/риск для решения вопроса о продолжении МГТ [20], [180], [181], [73].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарий: Потенциальная связь между использованием МГТ и раком молочной железы является спорной. Данные, полученные в исследовании WHI (Womens Health Initiative) не показали повышения риска РМЖ у женщин, впервые применяющих МГТ в течение 5-7 лет после начала терапии. Согласно результатам WHI, повышенный риск РМЖ существует в случае применении определенной комбинации эстрогенов с синтетическим прогестагеном (КЭЭ и МПА) более 5 лет. При этом скорректированный относительный риск (на другие факторы риска) не является статистически значимым. Фактический риск РМЖ на фоне МГТ низок и оценивается как в менее чем 0,1% в год или <1 случая на 1000 женщин-лет среди пользователей МГТ, что ниже, чем риск, связанный с эндогенными факторами, такими как повышенная плотность молочных желез или таких факторов, как ожирение, гиподинамия и потребление алкоголя. Согласно данным исследований, МГТ, содержащее микронизированный прогестерон или дидрогестерон не повышает риски РМЖ [20], [92]–[94], [182]

6. Организация оказания медицинской помощи

Стационарное лечение не предусмотрено.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Не применимо

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Произведен сбор анамнестических данных	Да/Нет
2	Произведено определение стадии репродуктивного старения по STRAW+10	Да/Нет
3	Произведена оценка тяжести менопаузальных симптомов по шкале Грина	Да/Нет
4	Произведено измерение объема талии, вычисление ИМТ	Да/Нет
5	Произведен визуальный осмотр наружных половых органов и бимануальное влагалищное исследование	Да/Нет
6	Произведен визуальный осмотр и пальпация молочных желез	Да/Нет
7	Определен уровень ФСГ в крови у женщин до 45 лет с менопаузальными симптомами при наличии затруднений при определении стадии репродуктивного старения, а также при аменорее или нерегулярных менструациях (задержки от 3 до 6 мес);	Да/Нет
8	Определен уровень ТТГ в крови в случае наличия затруднений при определении стадии репродуктивного старения и для дифференциальной диагностики причин олигоменореи/аменореи, атипичных вазомоторных симптомов, нарушений сна, быстрой утомляемости, колебаний веса	Да/Нет
9	Определен уровень пролактина в крови в случае наличия затруднений при определении стадии репродуктивного старения, для дифференциальной диагностики причин олигоменореи/аменореи, галактореи у женщин	Да/Нет
10	Произведено ультразвуковое исследование матки и придатков	Да/Нет
11	Произведена рентгеновская маммография в 2 проекциях с оценкой по системе BI-RADS и ACR, по показаниям -УЗИ молочных желез -женщинам 40 лет и старше; УЗИ молочных желез -женщинам до 40 лет	Да/Нет
12	Выполнено цитологическое исследование микропрепарата шейки матки (ПАП-тест) и определение ДНК вирусов папилломы человека (Papilloma virus) высокого канцерогенного риска в отделяемом (соскобе) из цервикального канала методом ПЦР, количественное исследование для скрининга поражений шейки матки	Да/Нет
13	Произведено при наличии жалоб и клинических признаков ГУМС молекулярно-биологическое исследование влагалищного отделяемого на микроорганизмы-маркеры бактериального вагиноза или микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого женских половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы для дифференциальной диагностики заболеваний вульвы и влагалища	Да/Нет
14	Произведено определение концентрации водородных ионов (pH) отделяемого слизистой оболочки влагалища для уточнения диагноза ВВА в сомнительных случаях	Да/Нет
15	Выполнено определение риска переломов по FRAX при наличии факторов риска остеопороза у женщин в постменопаузе	Да/Нет
16	Выполнено определение МПК при помощи рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости с использованием ДЭРА при наличии переломов в анамнезе/ наличии факторов риска остеопороза	Да/Нет
17	Выполнено определение МПК при помощи рентгеноденситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости с использованием ДЭРА пациенткам с диагнозом ПНЯ	Да/Нет

№	Критерии качества	Оценка выполнения
18	Произведено определение уровня 25-ОН витамина Д при наличии переломов в анамнезе/ наличии факторов риска остеопороза и при ожирении	Да/Нет
19	Перед назначением МГТ произведена оценка риска ВТЭО по шкале PADUA	Да/Нет
20	Произведено дополнительное обследование перед назначением МГТ: измерение АД, общий (клинический) анализ крови; анализ крови биохимический общетерапевтический (уровень глюкозы/ гликированного гемоглобина в крови натощак; общий белок; билирубин, креатинин) и анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический (уровень общего холестерина крови, ЛПНП-ХС, ЛПВП-ХС, триглицериды)	Да/Нет
21	Перед назначением МГТ женщинам при соответствующих данных анамнеза и показаниях произведено УЗИ печени и анализ крови биохимический общетерапевтический (АЛТ, АСТ, ГГТ в крови)	Да/Нет
22	Перед назначением МГТ женщинам при соответствующих данных анамнеза и показаниях выполнена колоноскопия	Да/Нет
23	Перед назначением МГТ женщинам при соответствующих данных анамнеза и показаниях выполнены коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) и определение концентрации Д-димера в крови;	Да/Нет
24	Перед назначением МГТ женщинам при соответствующих данных анамнеза и показаниях произведено определение полиморфизма G20210A протромбина в гене фактора II свертывания крови; молекулярно-генетическое исследование мутации G1691A в гене фактора V (мутация Лейдена в V факторе свертывания)	Да/Нет
25	Определены четкие показания/противопоказания к назначению МГТ, подбор минимально-эффективной дозы МГТ. С пациенткой проведена беседа о пользе и потенциальных рисках МГТ	Да/Нет
26	При наличии противопоказаний к приему МГТ пациентке предложены альтернативные методы коррекции климактерических расстройств	Да/Нет
27	Произведено мониторинговое наблюдение эффективности лечения и выявление нежелательных эффектов на фоне МГТ через 1-2 месяца после начала лечения, каждые 6 месяцев в течение первого года терапии и 1 раз в год в последующем	Да/Нет

Список литературы

- [1] J. Drewe, K. A. Bucher, and C. Zahner, “A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients,” pp. 1–29, 2015, doi: 10.1186/s40064-015-0808-y.
- [2] P. F. Schnatz, A. Romegialli, J. Abrantes, K. Marakovits, D. Cunningham, and D. M. O’Sullivan, “The North American Menopause Society: From abstract to publication,” *Menopause*, vol. 15, no. 5, pp. 996–1001, 2008, doi: 10.1097/gme.0b013e318166f026.
- [3] Ю. С. В. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.Н., Балан В.Е., Гависова А.А., Григорян О.Р., Ермакова Е.И., Зайдиева Я.З., Ильина Л.М., Касян В.Н., Марченко Л.А., Подзолкова Н.М., Роговская С.И., Сметник А.А., Чернуха Г.Е., *Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации*. 2015, pp. 8–9.
- [4] T. Muka *et al.*, “Association of Vasomotor and Other Menopausal Symptoms with Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *PLoS One*, vol. 11, p. e0157417, Jun. 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0157417.
- [5] J. L. Gordon, D. R. Rubinow, R. C. Thurston, J. Paulson, P. J. Schmidt, and S. S. Girdler, “Cardiovascular, hemodynamic, neuroendocrine, and inflammatory markers in women with and without vasomotor symptoms,” *Menopause*, vol. 23, no. 11, pp. 1189–1198, Nov. 2016, doi: 10.1097/GME.0000000000000689.
- [6] R. C. Thurston *et al.*, “Physiologically assessed hot flashes and endothelial function among midlife women,” *Menopause*, vol. 24, no. 8, pp. 886–893, Aug. 2017, doi: 10.1097/GME.0000000000000857.
- [7] G. M. van Dijk *et al.*, “The association between vasomotor symptoms and metabolic health in peri- and postmenopausal women: A systematic review,” *Maturitas*, vol. 80, no. 2, pp. 140–147, Feb. 2015, doi: 10.1016/j.maturitas.2014.11.016.
- [8] V. M. Miller *et al.*, “What’s in a name: are menopausal ‘hot flashes’ a symptom of menopause or a manifestation of neurovascular dysregulation?,” *Menopause*, vol. 25, no. 6, pp. 700–703, 2018, doi: 10.1097/gme.0000000000001065.
- [9] S. V. Yureneva and V. G. Averkova, “Menopausal vasomotor symptoms: central triggers, effectors, and new possibilities of pathogenetic therapy,” *Russ. Vestn. akushera-ginekologa*, vol. 18, no. 5, p. 43, 2018, doi: 10.17116/rosakush20181805143.
- [10] G. A. Greendale *et al.*, “Bone mineral density loss in relation to the final menstrual period in a multiethnic cohort: results from the Study of Women’s Health Across the Nation (SWAN),” *J. Bone Miner. Res.*, vol. 27, no. 1, pp. 111–118, Jan. 2012, doi: 10.1002/jbmr.534.
- [11] F. Trémollières, “Assessment and hormonal management of osteoporosis,” *Climacteric*, vol. 22, no. 2, pp. 122–126, Mar. 2019, doi: 10.1080/13697137.2018.1555582.

- [12] R. Sapir-Koren and G. Livshits, "Is interaction between age-dependent decline in mechanical stimulation and osteocyte-estrogen receptor levels the culprit for postmenopausal-impaired bone formation?," *Osteoporos. Int.*, vol. 24, no. 6, pp. 1771–1789, 2013, doi: 10.1007/s00198-012-2208-2.
- [13] "The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society," *Menopause*, vol. 27, no. 9, pp. 976–992, 2020, doi: DOI: 10.1097/GME.0000000000001609.
- [14] D. J. Portman, M. L. S. Gass, and on behalf of the V. A. T. C. C. 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," *Menopause*, vol. 21, no. 10, 2014, [Online]. Available: https://journals.lww.com/menopausejournal/Fulltext/2014/10000/Genitourinary_syndrome_of_menopa
- [15] D. A. J. M. Schoenaker, C. A. Jackson, J. V Rowlands, and G. D. Mishra, "Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents," *Int. J. Epidemiol.*, vol. 43, no. 5, pp. 1542–1562, Oct. 2014, doi: 10.1093/ije/dyu094.
- [16] E. W. Freeman, M. D. Sammel, and R. J. Sanders, "Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort," *Menopause*, vol. 21, no. 9, pp. 924–932, Sep. 2014, doi: 10.1097/GME.000000000000196.
- [17] C. Costanian, S. Zangiabadi, S. A. Bahous, R. Deonandan, and H. Tamim, "Reviewing the evidence on vasomotor symptoms: the role of traditional and non-traditional factors," *Climacteric*, vol. 23, no. 3, pp. 213–223, May 2020, doi: 10.1080/13697137.2019.1711051.
- [18] N. Santoro, C. N. Epperson, and S. B. Mathews, "Menopausal Symptoms and Their Management," *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, vol. 44, no. 3, pp. 497–515, 2015, doi: 10.1016/j.ecl.2015.05.001.
- [19] G. A. Mel'Nichenko *et al.*, "Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis," *Probl. Endokrinol. (Mosk).*, vol. 63, no. 6, pp. 392–426, 2017, doi: 10.14341/probl2017636392-426.
- [20] R. J. Baber, N. Panay, and A. Fenton, "2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy," *Climacteric*, vol. 19, no. 2, pp. 109–150, Mar. 2016, doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
- [21] F. Palma, A. Volpe, P. Villa, and A. Cagnacci, "Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study," *Maturitas*, vol. 83, pp. 40–44, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.maturitas.2015.09.001.
- [22] Y. S. V. Yureneva, E. E. I. Ermakova, and G. A. V. Glazunova, "Genitourinary syndrome of menopause in peri- and postmenopausal patients: Diagnosis and therapy (short clinical guideline)," *Akush. Ginekol. (Sofiia).*, vol. 5_2016, pp. 138–144, May 2016, doi: 10.18565/aig.2016.5.138-144.

- [23] L. N. Wood and J. T. Anger, "Urinary incontinence in women," *BMJ Br. Med. J.*, vol. 349, p. g4531, Sep. 2014, doi: 10.1136/bmj.g4531.
- [24] W. H. Natcher, "NIH State-of-the-Science Conference on Management of Menopause-Related Symptoms Sponsored by : National Institutes of Health," *Heal. (San Fr.)*, vol. 3, pp. 118(suppl 2):1–172, 2005.
- [25] N. E. Avis *et al.*, "Duration of Menopausal Vasomotor Symptoms Over the Menopause Transition," *JAMA Intern Med*, vol. 175, no. 4, pp. 531–539, 2015, doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8063.
- [26] P. Monteleone, G. Mascagni, A. Giannini, A. R. Genazzani, and T. Simoncini, "Symptoms of menopause — global prevalence, physiology and implications," *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 14, no. 4, pp. 199–215, 2018, doi: 10.1038/nrendo.2017.180.
- [27] P. Briggs, "Genitourinary syndrome of menopause," *Post Reprod. Heal.*, vol. 26, no. 2, pp. 111–114, 2020, doi: 10.1177/2053369119884144.
- [28] P. M. Maki *et al.*, "Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: Summary and recommendations," *J. Women's Heal.*, vol. 28, no. 2, pp. 117–134, 2019, doi: 10.1089/jwh.2018.27099.mensocrec.
- [29] E. S. Mitchell and N. F. Woods, "Cognitive symptoms during the menopausal transition and early postmenopause," *Climacteric*, vol. 14, no. 2, pp. 252–261, Apr. 2011, doi: 10.3109/13697137.2010.516848.
- [30] H. M. Kravitz and H. Joffe, "Sleep During the Perimenopause: A SWAN Story," *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, vol. 38, no. 3. Elsevier, pp. 567–586, Sep. 01, 2011, doi: 10.1016/j.ogc.2011.06.002.
- [31] S. M. Mallhi TH, Khan YH, Khan AH, Mahmood Q, Khalid SH, "Managing Hot Flashes in Menopausal Women: A Review," *J Coll Physicians Surg Pak.*, vol. Jun;28(6), pp. 460–465, 2018, doi: doi: 10.29271/jcpsp.2018.06.460.
- [32] M. R. Islam, P. Gartoulla, R. J. Bell, P. Fradkin, and S. R. Davis, "Prevalence of menopausal symptoms in Asian midlife women: a systematic review," *Climacteric*, vol. 18, no. 2, pp. 157–176, Mar. 2015, doi: 10.3109/13697137.2014.937689.
- [33] S. Chaikittisilpa, K. Soimongkol, and U. Jaisamrarn, "Efficacy of oral estrogen plus testosterone gel to improve sexual function in postmenopausal women," *Climacteric*, vol. 22, no. 5, pp. 460–465, Sep. 2019, doi: 10.1080/13697137.2019.1577378.
- [34] G. Sarri, H. Pedder, S. Dias, Y. Guo, and M. A. Lumsden, "Vasomotor symptoms resulting from natural menopause: a systematic review and network meta-analysis of treatment effects from the National Institute for Health and Care Excellence guideline on menopause," *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol.124, no. 10, pp. 1514–1523, Sep. 2017, doi: <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14619>.

- [35] D. Harlow, P. Maki, R. W. Rebar, and E. Director, "President, International Menopause Society (South Africa)," *Climacteric*, vol. 15, no. 2, pp. 105–114, 2012, doi: 10.3109/13697137.2011.650656.
- [36] O. Ortmann, M. Beckermann, E. Inwald, T. Strowitzki, E. Windler, and 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.
- [37] E. Armeni *et al.*, "Maintaining postreproductive health: A care pathway from the European Menopause and Andropause Society (EMAS).," *Maturitas*, vol. 89, pp. 63–72, Jul. 2016, doi: 10.1016/j.maturitas.2016.04.013.
- [38] R. J. Santen *et al.*, "Treatment of urogenital atrophy with low-dose estradiol: Preliminary results," *Menopause*, vol. 9, no. 3, pp. 179–187, 2002, doi: 10.1097/00042192-200205000-00006.
- [39] "Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 № 1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю 'акушерство и гинекология,'" 2020.
- [40] "Доброкачественная дисплазия молочной железы. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации.," p. 77, 2020.
- [41] M. A. Lumsden, "The NICE Guideline – Menopause: diagnosis and management," *Climacteric*, vol. 19, no. 5, pp. 426–429, Sep. 2016, doi: 10.1080/13697137.2016.1222483.
- [42] П. С. В. и соавт. Юренева С. В. Ермакова, *Ведение женщин с менопаузальными расстройствами. Учебное пособие.* 2016.
- [43] Е. Е. И. Юренева С.В., "Менопауза и климактерическое состояние у женщины," *Акушерство и гинекология.*, vol. 7, pp. 17–21, 2018.
- [44] Y. S. V. Yureneva, K. V. I. Komedina, and K. S. Y. Kuznetsov, "Weight gain in perimenopausal women: methods for assessing the body composition and maintenance tactics," *Akush. Ginekol. (Sofia).*, vol. 2_2020, pp. 56–61, Mar. 2020, doi: 10.18565/aig.2020.2.56-61.
- [45] C. A. Stuenkel *et al.*, "Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 100, no. 11, pp. 3975–4011, Nov. 2015, doi: 10.1210/jc.2015-2236.
- [46] *National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Menopause: Full Guideline. London: National Institute for Health and Care Excellence. London, 2015.*
- [47] M. G. Munro, H. O. D. Critchley, and I. S. Fraser, "The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions.," *Int. J. Gynaecol. Obstet. Off. organ Int. Fed. Gynaecol. Obstet.*, vol. 143, no. 3, pp. 393–408, Dec. 2018, doi: 10.1002/ijgo.12666.

- [48] *Menopause Practice (5th Edition) : A Clinician's Guide.*The North American Menopause Society. 2014.
- [49] E. A. Pigarova *et al.*, “Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of Vitamin D deficiency in adults,” *Probl. Endokrinol. (Mosk).*, vol. 62, no. 4, pp. 60–84, 2016, doi: 10.14341/probl201662460-84.
- [50] *Fahey M. T., Irwig L., Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy //American journal of epidemiology. – 1995. – T. 141. – №. 7. – C. 680-689. .*
- [51] *Meggiolaro A., Unim B., Semyonov L., Miccoli S., Maffongelli E., La Torre G. The role of Pap test screening against cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Clin Ter. 167(4):124–39. .*
- [52] *Wang J. Analysis of the application values of different combination schemes of liquid-based cytology and high-risk human papilloma virus test in the screening of high-grade cervical lesions //Brazilian Journal of Medical and Biological Research. – 2019. .*
- [53] J. A. Kanis, C. Cooper, & R. Rizzoli, and J.-Y. Reginster, “European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women,” doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
- [54] W. D. Leslie, S. Morin, L. M. Lix, and H. Johansson, “Fracture risk assessment without bone density measurement in routine clinical practice,” 2011, doi: 10.1007/s00198-011-1747-2.
- [55] W. D. Leslie *et al.*, “High fracture probability with FRAX® usually indicates densitometric osteoporosis: implications for clinical practice,” *Osteoporos. Int.*, vol. 23, no. 1, pp. 391–397, 2012, doi: 10.1007/s00198-011-1592-3.
- [56] *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. World Health Organization, Geneva. World Health Organ Tech Rep Ser. 1994;843:1-129. .*
- [57] *Nelson HD, Haney EM. Screening for Osteoporosis: Systematic Review to Update the 2002 US Preventive Services Task Force Recommendation. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2010 Jul. Report No.: 10-05145-EF-1. .*
- [58] N. Panay *et al.*, “Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper,” *Climacteric*, vol. 23, no. 5, pp. 426–446, Oct. 2020, doi: 10.1080/13697137.2020.1804547.
- [59] X. Xu, M. Jones, and G. D. Mishra, “Age at natural menopause and development of chronic conditions and multimorbidity: results from an Australian prospective cohort.,” *Hum. Reprod.*, vol. 35, no. 1, pp. 203–211, Jan. 2020, doi: 10.1093/humrep/dez259.
- [60] “International Society for Clinical Densitometry position statement 2019.” <https://www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-adult>.
- [61] L. Shepstone *et al.*, “Screening in the community to reduce fractures in older women (SCOOP): a randomised controlled trial.,” *Lancet (London, England)*, vol. 391, no. 10122, pp. 741–747, Feb.

2018, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32640-5.

[62] Jiang X, Gruner M. Diagnostic accuracy of FRAX in predicting the 10-year risk of osteoporotic fractures using the USA treatment thresholds: A systematic review and meta-analysis. *Bone*. 2017 Jun;99:20-25. .

[63] T. B. Bevers *et al.*, “Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.,” *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, vol. 16, no. 11, pp. 1362–1389, Nov. 2018, doi: 10.6004/jnccn.2018.0083.

[64] R. H. Cobin and N. F. Goodman, “American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on Menopause–2017 Update,” *Endocr. Pract.*, vol. 23, no. 7, pp. 869–881, Jul. 2017, doi: 10.4158/EP171828.PS.

[65] H. Okano *et al.*, “Japan Society of Obstetrics and Gynecology and Japan Society for Menopause and Women’s Health 2017 guidelines for hormone replacement therapy,” *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, vol. 44, no. 8, pp. 1355–1368, Aug. 2018, doi: <https://doi.org/10.1111/jog.13684>.

[66] G. Casanova, R. Bossardi Ramos, P. Ziegelmann, and P. M. Spritzer, “Effects of Low-Dose Versus Placebo or Conventional-Dose Postmenopausal Hormone Therapy on Variables Related to Cardiovascular Risk: A Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized Clinical Trials,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 100, no. 3, pp. 1028–1037, Mar. 2015, doi: 10.1210/jc.2014-3301.

[67] S. R. Salpeter, J. M. E. Walsh, T. M. Ormiston, E. Greyber, N. S. Buckley, and E. E. Salpeter, “Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women.,” *Diabetes. Obes. Metab.*, vol. 8, no. 5, pp. 538–554, Sep. 2006, doi: 10.1111/j.1463-1326.2005.00545.x.

[68] M. Canonico, G. Plu-Bureau, G. D. O. Lowe, and P.-Y. Scarabin, “Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis.,” *BMJ*, vol. 336, no. 7655, pp. 1227–1231, May 2008, doi: 10.1136/bmj.39555.441944.BE.

[69] *Menopause Practice: A Clinician’s Guide 5-th Edition*. The American Menopause Society. 2014.

[70] “The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society.,” *Menopause*, vol. 24, no. 7, pp. 728–753, Jul. 2017, doi: 10.1097/GME.0000000000000921.

[71] L. Webber *et al.*, “ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency.,” *Hum. Reprod.*, vol. 31, no. 5, pp. 926–937, May 2016, doi: 10.1093/humrep/dew027.

[72] C. Biehl, O. Plotsker, and S. Mirkin, “A systematic review of the efficacy and safety of vaginal estrogen products for the treatment of genitourinary syndrome of menopause.,” *Menopause*, vol. 26, no. 4, pp. 431–453, Apr. 2019, doi: 10.1097/GME.0000000000001221.

- [73] Marjoribanks J. et al. *Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women* // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2012. – №. 7. .
- [74] B. Ettinger et al., “Effects of Ultralow-Dose Transdermal Estradiol on Bone Mineral Density : A Randomized Clinical Trial,” pp. 443–451, doi: 10.1097/01.AOG.0000137833.43248.79.
- [75] J. E. Rossouw et al., “Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women’s Health Initiative randomized controlled trial.,” *JAMA*, vol. 288, no. 3, pp. 321–333, Jul. 2002, doi: 10.1001/jama.288.3.321.
- [76] N. Burgos et al., “Estrogen-based hormone therapy in women with primary ovarian insufficiency: a systematic review.,” *Endocrine*, vol. 58, no. 3, pp. 413–425, Dec. 2017, doi: 10.1007/s12020-017-1435-x.
- [77] S. Tsiligiannis, N. Panay, and J. C. Stevenson, “Premature Ovarian Insufficiency and Long-Term Health Consequences.,” *Curr. Vasc. Pharmacol.*, vol. 17, no. 6, pp. 604–609, 2019, doi: 10.2174/1570161117666190122101611.
- [78] S. Gordhandas, B. M. Norquist, K. P. Pennington, R. L. Yung, M. B. Laya, and E. M. Swisher, “Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations; a systematic review of risks and benefits.,” *Gynecol. Oncol.*, vol. 153, no. 1, pp. 192–200, Apr. 2019, doi: 10.1016/j.ygyno.2018.12.014.
- [79] M. Ulin, M. Ali, Z. T. Chaudhry, A. Al-Hendy, and Q. Yang, “Uterine fibroids in menopause and perimenopause,” *Menopause*, vol. 27, no. 2, pp. 238–242, 2020, doi: 10.1097/GME.0000000000001438.
- [80] C. Oliver-Williams et al., “The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: a systematic review.,” *Hum. Reprod. Update*, vol. 25, no. 2, pp. 257–271, Mar. 2019, doi: 10.1093/humupd/dmy039.
- [81] N. Biglia, A. Gadducci, R. Ponzzone, R. Roagna, and P. Sismondi, “Hormone replacement therapy in cancer survivors.,” *Maturitas*, vol. 48, no. 4, pp. 333–346, Aug. 2004, doi: 10.1016/j.maturitas.2003.09.031.
- [82] S. Kim, Y. Ko, H. J. Lee, and J.-E. Lim, “Menopausal hormone therapy and the risk of breast cancer by histological type and race: a meta-analysis of randomized controlled trials and cohort studies.,” *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 170, no. 3, pp. 667–675, Aug. 2018, doi: 10.1007/s10549-018-4782-2.
- [83] M. R. Rizzo, S. Leo, P. De Franciscis, N. Colacurci, and G. Paolisso, “Short-term effects of low-dose estrogen/drospirenone vs low-dose estrogen/dydrogesterone on glycemic fluctuations in postmenopausal women with metabolic syndrome,” *Age (Omaha)*, vol. 36, no. 1, pp. 265–274, 2014, doi: 10.1007/s11357-013-9554-7.

- [84] W. B. White, V. Hanes, M. Mallareddy, and V. Chauhan, "Effects of the hormone therapy, drospirenone and 17-beta estradiol, on early morning blood pressure in postmenopausal women with hypertension.," *J. Am. Soc. Hypertens.*, vol. 2, no. 1, pp. 20–27, 2008, doi: 10.1016/j.jash.2007.08.004.
- [85] R. Kagan, G. Constantine, A. M. Kaunitz, B. Bernick, and S. Mirkin, "Improvement in sleep outcomes with a 17 b -estradiol–progesterone oral capsule (TX-001HR) for postmenopausal women," vol. 26, no. 6, pp. 622–628, 2019, doi: 10.1097/GME.0000000000001278.
- [86] G. Formoso *et al.*, "Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women.," *Cochrane database Syst. Rev.*, vol. 10, no. 10, p. CD008536, Oct. 2016, doi: 10.1002/14651858.CD008536.pub3.
- [87] S. Tsiligiannis, B. C. Wick-Urban, J. van der Stam, and J. C. Stevenson, "Efficacy and safety of a low-dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17 β -estradiol and 2.5 mg dydrogesterone in subgroups of postmenopausal women with vasomotor symptoms.," *Maturitas*, vol. 139, pp. 20–26, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.maturitas.2020.05.002.
- [88] D. F. Archer, J. H. Pickar, D. C. MacAllister, and M. P. Warren, "Transdermal estradiol gel for the treatment of symptomatic postmenopausal women," *Menopause*, vol. 19, no. 6, pp. 622–629, 2012, doi: 10.1097/gme.0b013e31823b8867.
- [89] Y. Vinogradova, C. Coupland, and J. Hippisley-Cox, "Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases.," *BMJ*, vol. 364, p. k4810, Jan. 2019, doi: 10.1136/bmj.k4810.
- [90] M. Canonico *et al.*, "Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: Impact of the route of estrogen administration and type of progestogen," *Stroke*, vol. 47, no. 7, pp. 1734–1741, 2016, doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013052.
- [91] M. Canonico, "Hormone therapy and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women.," *Maturitas*, vol. 82, no. 3, pp. 304–307, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.maturitas.2015.06.040.
- [92] A. Fournier, F. Berrino, and F. Clavel-Chapelon, "Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study.," *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 107, no. 1, pp. 103–111, Jan. 2008, doi: 10.1007/s10549-007-9523-x.
- [93] Y. Vinogradova, C. Coupland, and J. Hippisley-Cox, "Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases.," *BMJ*, vol. 371, p. m3873, Oct. 2020, doi: 10.1136/bmj.m3873.
- [94] H. Lyytinen, E. Pukkala, and O. Ylikorkala, "Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy.," *Obstet. Gynecol.*, vol. 113, no. 1, pp. 65–73, Jan. 2009, doi: 10.1097/AOG.0b013e31818e8cd6.
- [95] J. Hugon-Rodin, S. Perol, and G. Plu-Bureau, "[Menopause and risk of thromboembolic events. Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines].,"

Gynecologie, obstetrique, fertilité & senologie, vol. 49, no. 5. France, pp. 455–461, May 2021, doi: 10.1016/j.gofs.2021.03.018.

[96] E. Moro *et al.*, “The impact of hormonal replacement treatment in postmenopausal women with uterine fibroids: A state-of-the-art review of the literature,” *Med.*, vol. 55, no. 9, 2019, doi: 10.3390/medicina55090549.

[97] V. Beral, K. Gaitskell, C. Hermon, K. Moser, G. Reeves, and R. Peto, “Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies,” *Lancet (London, England)*, vol. 385, no. 9980, pp. 1835–1842, May 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(14)61687-1.

[98] C. Castelo-Branco *et al.*, “Long-term compliance with estrogen replacement therapy in surgical postmenopausal women: benefits to bone and analysis of factors associated with discontinuation,” *Menopause*, vol. 6, no. 4, pp. 307–311, 1999, doi: 10.1097/00042192-199906040-00006.

[99] С. В. Ю. Совместная позиция экспертов РОАГ, РАМ, АГЭ, РАОП / под ред. В.Н. Серова, “Алгоритмы применения менопаузальной гормональной терапии у женщин в период пери- и постменопаузы,” *Акушерство и гинекология.*, vol. 3: 210-221, 2021, doi: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.3.210-221>.

[100] P. Stute, J. Neulen, and L. Wildt, “The impact of micronized progesterone on the endometrium: a systematic review,” *Climacteric*, vol. 19, no. 4, pp. 316–328, Aug. 2016, doi: 10.1080/13697137.2016.1187123.

[101] M. Bińkowska and J. Woroń, “Progestogens in menopausal hormone therapy,” *Prz. menopauzalny = Menopause Rev.*, vol. 14, no. 2, pp. 134–143, Jun. 2015, doi: 10.5114/pm.2015.52154.

[102] D. Sanchez-Rodriguez *et al.*, “The Belgian Bone Club 2020 guidelines for the management of osteoporosis in postmenopausal women,” *Maturitas*, vol. 139, no. May, pp. 69–89, 2020, doi: 10.1016/j.maturitas.2020.05.006.

[103] “Committee Opinion No. 698: Hormone Therapy in Primary Ovarian Insufficiency,” *Obstet. Gynecol.*, vol. 129, no. 5, pp. e134–e141, May 2017, doi: 10.1097/AOG.0000000000002044.

[104] B. Cartwright, J. Robinson, P. T. Seed, I. Fogelman, and J. Rymer, “Hormone Replacement Therapy Versus the Combined Oral Contraceptive Pill in Premature Ovarian Failure: A Randomized Controlled Trial of the Effects on Bone Mineral Density,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 101, no. 9, pp. 3497–3505, Sep. 2016, doi: 10.1210/jc.2015-4063.

[105] J. P. Langrish *et al.*, “Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure,” *Hypertens. (Dallas, Tex. 1979)*, vol. 53, no. 5, pp. 805–811, May 2009, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.126516.

- [106] T. R. Rebbeck *et al.*, “Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 23, no. 31, pp. 7804–7810, Nov. 2005, doi: 10.1200/JCO.2004.00.8151.
- [107] A. R. Genazzani, T. Schmelter, M. Schaefers, C. Gerlinger, and K. Gude, “One-year randomized study of the endometrial safety and bleeding pattern of 0.25 mg drospirenone/0.5 mg 17 β -estradiol in postmenopausal women,” *Climacteric*, vol. 16, no. 4, pp. 490–498, Aug. 2013, doi: 10.3109/13697137.2013.783797.
- [108] E. Hirvonen, B. Cacciatore, T. Wahlström, H. Rita, and G. Wilén-Rosenqvist, “Effects of transdermal oestrogen therapy in postmenopausal women: a comparative study of an oestradiol gel and an oestradiol delivering patch,” *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 104 Suppl, pp. 26–31, Nov. 1997, doi: 10.1111/j.1471-0528.1997.tb11564.x.
- [109] J. C. Stevenson, G. Durand, E. Kahler, and T. Pertyński, “Oral ultra-low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17 β -oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone for the treatment of vasomotor symptoms: results from a double-blind, controlled study,” *Maturitas*, vol. 67, no. 3, pp. 227–232, Nov. 2010, doi: 10.1016/j.maturitas.2010.07.002.
- [110] U. Jaisamrarn, S. Triratanachat, S. Chaikittisilpa, P. Grob, V. Prasauskas, and N. Taechakraichana, “Ultra-low-dose estriol and lactobacilli in the local treatment of postmenopausal vaginal atrophy,” *Climacteric*, vol. 16, no. 3, pp. 347–355, 2013, doi: 10.3109/13697137.2013.769097.
- [111] Y. S. V. Yureneva, G. A. V. Glazunova, E. E. G. Eprikyan, D. A. E. Donnikov A, and E. L. S. Ezhova, “Therapy for vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: Clinical and pathogenetic aspects,” *Akush. Ginekol. (Sofia)*, vol. 6_2017, pp. 143–150, Jul. 2017, doi: 10.18565/aig.2017.6.143-50.
- [112] C. Perrotta, M. Aznar, R. Mejia, X. Albert, and C. W. Ng, “Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women,” *Cochrane database Syst. Rev.*, no. 2, p. CD005131, Apr. 2008, doi: 10.1002/14651858.CD005131.pub2.
- [113] L. Cardozo, G. Bachmann, D. McClish, D. Fonda, and L. Birgerson, “Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee,” *Obstet. Gynecol.*, vol. 92, no. 4 Pt 2, pp. 722–727, Oct. 1998, doi: 10.1016/s0029-7844(98)00175-6.
- [114] C. Rueda, A. M. Osorio, A. C. Avellaneda, C. E. Pinzón, and O. I. Restrepo, “The efficacy and safety of estriol to treat vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a systematic literature review,” *Climacteric*, vol. 20, no. 4, pp. 321–330, Aug. 2017, doi: 10.1080/13697137.2017.1329291.
- [115] S. Weidlinger, C. Schmutz, H. Janka, C. Gruetter, and P. Stute, “Sustainability of vaginal estrogens for genitourinary syndrome of menopause - a systematic review,” *Climacteric*, pp. 1–9, Mar. 2021, doi:10.1080/13697137.2021.1891218.

- [116] A. L. Hirschberg *et al.*, “Topical estrogens and non-hormonal preparations for postmenopausal vulvovaginal atrophy: An EMAS clinical guide,” *Maturitas*, no. April, Apr. 2021, doi: 10.1016/j.maturitas.2021.04.005.
- [117] A. O. Mueck, X. Ruan, V. Prasauskas, P. Grob, and O. Ortmann, “Treatment of vaginal atrophy with estriol and lactobacilli combination: a clinical review.,” *Climacteric*, vol. 21, no. 2, pp. 140–147, Apr. 2018, doi: 10.1080/13697137.2017.1421923.
- [118] S. A. A. Orazov M.R. Radzinsky V.E., Balan V.E., Khamoshina M.B., Toktar L.R., “Combination Local Therapy of Genitourinary Menopausal Syndrome Symptoms,” *World J. Gynecol. Womens Heal.*, vol. 3, no. 5, pp. 3–9, 2020, doi: 10.33552/wjgwh.2020.03.000575.
- [119] D. Y. Pushkar and M. Y. Gvozdev, “Dynamics of symptoms of genitourinary menopausal syndrome and the frequency of recurrence of lower urinary tract infection in women in periand postmenopausal patients with combined therapy with Trioginal®,” *Gynecology*, vol. 20, no. 6, pp. 67–72, 2018, doi: 10.26442/20795696.2018.6.180119.
- [120] A. V. K. Kuzmenko, V. V. K. Kuzmenko, and T. A. G. Gyaurgiev, “Experience of application of hormonal and probiotic therapy in the complex treatment of women in peri- and postmenopausal with chronic recurrent bacterial cystitis in the background of vulvovaginal atrophy,” *Urologiia*, vol. 3_2019, pp. 66–71, Jul. 2019, doi: 10.18565/urology.2019.3.66-71.
- [121] R. M. Islam, R. J. Bell, S. Green, M. J. Page, and S. R. Davis, “Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data.,” *lancet. Diabetes Endocrinol.*, vol. 7, no. 10, pp. 754–766, Oct. 2019, doi: 10.1016/S2213-8587(19)30189-5.
- [122] The North American Menopause Society, “Statement on Continuing Use of Systemic Hormone Therapy After Age 65,” vol. 22, no. 141, p. 2015, 2015.
- [123] “Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society.,” *Menopause*, vol. 22, no. 11, pp. 1154–1155, Nov. 2015, doi: 10.1097/GME.0000000000000546.
- [124] P. Stute *et al.*, “A model of care for healthy menopause and ageing: EMAS position statement,” *Maturitas*, vol. 92, pp. 1–6, 2016, doi: 10.1016/j.maturitas.2016.06.018.
- [125] G. Mintziori *et al.*, “EMAS position statement: Non-hormonal management of menopausal vasomotor symptoms.,” *Maturitas*, vol. 81, no. 3, pp. 410–413, Jul. 2015, doi: 10.1016/j.maturitas.2015.04.009.
- [126] T. R. Moore, R. B. Franks, and C. Fox, “Review of Efficacy of Complementary and Alternative Medicine Treatments for Menopausal Symptoms.,” *J. Midwifery Womens. Health*, vol. 62, no. 3, pp. 286–297, May 2017, doi: 10.1111/jmwh.12628.

- [127] and L. H. HD Nelson, KK Vesco, E Haney, R Fu, A Nedrow, J Miller, C Nicolaidis, M Walker, “Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis,” *Database Abstr. Rev. Eff. Qual. Rev. [Internet].*, 2006.
- [128] A. Bardia, P. Novotny, J. Sloan, D. Barton, and C. Loprinzi, “Efficacy of nonestrogenic hot flash therapies among women stratified by breast cancer history and tamoxifen use: a pooled analysis,” *Menopause*, vol. 16, no. 3, pp. 477–483, 2009, doi: 10.1097/gme.0b013e31818c91ca.
- [129] M. Rees *et al.*, “European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer: focus on menopausal symptoms and osteoporosis.,” *Maturitas*, vol. 134, pp. 56–61, Apr. 2020, doi: 10.1016/j.maturitas.2020.01.005.
- [130] C. L. Loprinzi *et al.*, “Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial.,” *Lancet (London, England)*, vol. 356, no. 9247, pp. 2059–2063, Dec. 2000, doi: 10.1016/S0140-6736(00)03403-6.
- [131] C. H. Kroenke *et al.*, “Effects of a dietary intervention and weight change on vasomotor symptoms in the Women’s Health Initiative Candyce,” *Menopause*, vol. 19, no. 9, pp. 980–988, 2013, doi: 10.1097/gme.0b013e31824f606e.Effects.
- [132] S. Norton, J. Chilcot, and M. S. Hunter, “Cognitive-behavior therapy for menopausal symptoms (hot flushes and night sweats): moderators and mediators of treatment effects.,” *Menopause*, vol. 21, no. 6, pp. 574–578, Jun. 2014, doi: 10.1097/GME.0000000000000095.
- [133] E. Mann, M. Smith, J. Hellier, and M. S. Hunter, “A randomised controlled trial of a cognitive behavioural intervention for women who have menopausal symptoms following breast cancer treatment (MENOS 1): trial protocol.,” *BMC Cancer*, vol. 11, p. 44, Jan. 2011, doi: 10.1186/1471-2407-11-44.
- [134] B. Ayers, M. Smith, J. Hellier, E. Mann, and M. S. Hunter, “Effectiveness of group and self-help cognitive behavior therapy in reducing problematic menopausal hot flushes and night sweats (MENOS 2): a randomized controlled trial.,” *Menopause*, vol. 19, no. 7, pp. 749–759, Jul. 2012, doi: 10.1097/gme.0b013e31823fe835.
- [135] Q. Zhang, F. Li, H. Zhang, X. Yu, and Y. Cong, “Effects of nurse-led home-based exercise & cognitive behavioral therapy on reducing cancer-related fatigue in patients with ovarian cancer during and after chemotherapy: A randomized controlled trial.,” *Int. J. Nurs. Stud.*, vol. 78, pp. 52–60, Feb. 2018, doi: 10.1016/j.ijnurstu.2017.08.010.
- [136] G. R. Elkins, W. I. Fisher, A. K. Johnson, J. S. Carpenter, and T. Z. Keith, “Clinical hypnosis in the treatment of postmenopausal hot flashes: a randomized controlled trial.,” *Menopause*, vol. 20, no. 3, pp. 291–298, Mar. 2013, doi: 10.1097/gme.0b013e31826ce3ed.
- [137] H.-Y. Chiu, C.-H. Pan, Y.-K. Shyu, B.-C. Han, and P.-S. Tsai, “Effects of acupuncture on menopause-related symptoms and quality of life in women in natural menopause: a meta-analysis of

randomized controlled trials.” *Menopause*, vol. 22, no. 2, pp. 234–244, Feb. 2015, doi: 10.1097/GME.0000000000000260.

[138] П. А. С. Ярмолинская М.И., Татарова Н.А., Касян В.Н., “Эффективность негормональной терапии в лечении женщин с климактерическим синдромом,” *Российский вестник акушера-гинеколога.*, vol. 21, no. 2, pp. 88–89, 2021.

[139] S. V. Yureneva, T. Y. Ivanets, E. I. Ermakova, and V. G. Averkova, “The results of an open-label comparative randomized controlled clinical trial of the use of combined treatment including Pineamin in postmenopausal women,” *Ross. Vestn. akushera-ginekologa*, vol. 20, no. 2, p. 86, 2020, doi: 10.17116/rosakush20202002186.

[140] M. S. Lee, J.-I. Kim, J. Y. Ha, K. Boddy, and E. Ernst, “Yoga for menopausal symptoms: a systematic review,” *Menopause*, vol. 16, no. 3, pp. 602–608, 2009, doi: 10.1097/gme.0b013e31818ffe39.

[141] K. M. Newton *et al.*, “Efficacy of yoga for vasomotor symptoms: a randomized controlled trial,” *Menopause*, vol. 21, no. 4, pp. 339–346, Apr. 2014, doi: 10.1097/GME.0b013e31829e4baa.

[142] D. Anderson, C. Seib, and L. Rasmussen, “Can physical activity prevent physical and cognitive decline in postmenopausal women?: A systematic review of the literature,” *Maturitas*, vol. 79, no. 1, pp. 14–33, Sep. 2014, doi: 10.1016/j.maturitas.2014.06.010.

[143] A. Daley, H. Stokes-Lampard, A. Thomas, and C. MacArthur, “Exercise for vasomotor menopausal symptoms,” *Cochrane database Syst. Rev.*, no. 11, p. CD006108, Nov. 2014, doi: 10.1002/14651858.CD006108.pub4.

[144] G. Elkins *et al.*, “Randomized trial of a hypnosis intervention for treatment of hot flashes among breast cancer survivors,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 26, no. 31, pp. 5022–5026, Nov. 2008, doi: 10.1200/JCO.2008.16.6389.

[145] C. L. Loprinzi *et al.*, “Newer Antidepressants and Gabapentin for Hot Flashes: An Individual Patient Pooled Analysis,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, no. 17, pp. 2831–2837, Mar. 2009, doi: 10.1200/JCO.2008.19.6253.

[146] A. E. Kalay, B. Demir, A. Haberal, M. Kalay, and O. Kandemir, “Efficacy of citalopram on climacteric symptoms,” *Menopause*, vol. 14, no. 2, pp. 223–229, 2007, doi: 10.1097/01.gme.0000243571.55699.4a.

[147] K. E. Ensrud *et al.*, “Effect of escitalopram on insomnia symptoms and subjective sleep quality in healthy perimenopausal and postmenopausal women with hot flashes: a randomized controlled trial,” *Menopause*, vol. 19, no. 8, pp. 848–855, Aug. 2012, doi: 10.1097/gme.0b013e3182476099.

[148] J. A. Simon *et al.*, “Low-dose paroxetine 7.5 mg for menopausal vasomotor symptoms: two randomized controlled trials,” *Menopause*, vol. 20, no. 10, pp. 1027–1035, Oct. 2013, doi: 10.1097/GME.0b013e3182a66aa7.

- [149] H. Joffe *et al.*, “Low-dose estradiol and the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine for vasomotor symptoms: a randomized clinical trial,” *JAMA Intern. Med.*, vol. 174, no. 7, pp. 1058–1066, Jul. 2014, doi: 10.1001/jamainternmed.2014.1891.
- [150] T. Shams *et al.*, “SSRIs for hot flashes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials,” *J. Gen. Intern. Med.*, vol. 29, no. 1, pp. 204–213, Jan. 2014, doi: 10.1007/s11606-013-2535-9.
- [151] Z. Sun, Y. Hao, and M. Zhang, “Efficacy and safety of desvenlafaxine treatment for hot flashes associated with menopause: a meta-analysis of randomized controlled trials,” *Gynecol. Obstet. Invest.*, vol. 75, no. 4, pp. 255–262, 2013, doi: 10.1159/000348564.
- [152] D. Grady, B. Cohen, J. Tice, M. Kristof, A. Olyaie, and G. F. Sawaya, “Ineffectiveness of sertraline for treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial,” *Obstet. Gynecol.*, vol. 109, no. 4, pp. 823–830, Apr. 2007, doi: 10.1097/01.AOG.0000258278.73505.fa.
- [153] E. W. Freeman *et al.*, “Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial,” *JAMA*, vol. 305, no. 3, pp. 267–274, Jan. 2011, doi: 10.1001/jama.2010.2016.
- [154] V. Stearns *et al.*, “Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial,” *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 23, no. 28, pp. 6919–6930, Oct. 2005, doi: 10.1200/JCO.2005.10.081.
- [155] J. S. Carpenter *et al.*, “Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trials of venlafaxine for hot flashes after breast cancer,” *Oncologist*, vol. 12, no. 1, pp. 124–135, Jan. 2007, doi: 10.1634/theoncologist.12-1-124.
- [156] L. Speroff, M. Gass, G. Constantine, and S. Olivier, “Efficacy and tolerability of desvenlafaxine succinate treatment for menopausal vasomotor symptoms: a randomized controlled trial,” *Obstet. Gynecol.*, vol. 111, no. 1, pp. 77–87, Jan. 2008, doi: 10.1097/01.AOG.0000297371.89129.b3.
- [157] Y.-S. Cheng, C.-K. Sun, P.-Y. Yeh, M.-K. Wu, K.-C. Hung, and H.-J. Chiu, “Serotonergic antidepressants for sleep disturbances in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis,” *Menopause*, vol. 28, no. 2, pp. 207–216, Sep. 2020, doi: 10.1097/GME.0000000000001647.
- [158] O. V. Shabalova, S. V. Yureneva, S. V. Khokhlova, Z. R. Gardanova, and E. I. Ermakova, “Managing menopausal symptoms in patients with hormone receptor-positive gynecologic cancers,” *J. Mod. Oncol.*, vol. 22, no. 3, pp. 154–159, Nov. 2020, doi: 10.26442/18151434.2020.3.200104.
- [159] *Suvanto-Luukkonen E. et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study //Menopause. – 2005. – T. 12. – №. 1. – С. 18-26. .*
- [160] В. Н. Прилепская *et al.*, “Новое В Профилактике И Терапии Климактерического Синдрома,” *Гинекология*, vol. 18, no. 1, pp. 1–8, 2016.

- [161] C. Castelo-Branco *et al.*, “Review & meta-analysis: isopropanolic black cohosh extract iCR for menopausal symptoms - an update on the evidence.,” *Climacteric*, vol. 24, no. 2, pp. 109–119, Apr. 2021, doi: 10.1080/13697137.2020.1820477.
- [162] Б. В. Е. Рафаэлян И.В. and Ковалева Л.А., “Эффективность и безопасность применения экстракта цимицифуги рацемозы в терапии климактерического синдрома в течение года (результаты собственного исследования),” *Медицинский совет*, vol. 7, pp. 54–57, 2014, doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-7-54-57>.
- [163] Delaroix P., “Abufen 400 mg. Double blind placebocontrolled trial. Laboratories Adrian-Marinier.,” *data file*, 1978.
- [164] Roueche J. et al., “Clinical trial report of double blind study of beta-alanin versus placebo in the treatment of hot flushes caused by climacteric syndrome and by the menopause. Laboratories DOMS-Adrian.,” *data file*, 1991.
- [165] E. Andreeva and B. Tkeshelashvili, “Women dealing with hot flushes: The role of β -alanine,” *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 24, no. 9, pp. 5148–5154, 2020, doi: 10.26355/eurrev_202005_21209.
- [166] К. И. А. Овсянникова Т.В., Макаров И.О., “Клиническая эффективность негормональных методов терапии у женщин в перименопаузе.,” *Акушерство, Гинекология и Репродукция.*, vol. 7(3), pp. 26–29, 2013.
- [167] S. S. Faubion, R. Sood, and E. Kapoor, “Genitourinary Syndrome of Menopause: Management Strategies for the Clinician.,” *Mayo Clin. Proc.*, vol. 92, no. 12, pp. 1842–1849, Dec. 2017, doi: 10.1016/j.mayocp.2017.08.019.
- [168] R. Kagan, S. Kellogg-Spadt, and S. J. Parish, “Practical Treatment Considerations in the Management of Genitourinary Syndrome of Menopause.,” *Drugs Aging*, vol. 36, no. 10, pp. 897–908, Oct. 2019, doi: 10.1007/s40266-019-00700-w.
- [169] S. S. Faubion *et al.*, “Management of genitourinary syndrome of menopause in women with or at high risk for breast cancer: consensus recommendations from The North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women’s Sexual Health,” vol. 25, no. 6, pp. 596–608, 2018, doi: 10.1097/GME.0000000000001121.
- [170] M. Hickey, J. L. Marino, S. Braat, and S. Wong, “A randomized, double-blind, crossover trial comparing a silicone- versus water-based lubricant for sexual discomfort after breast cancer.,” *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 158, no. 1, pp. 79–90, Jul. 2016, doi: 10.1007/s10549-016-3865-1.
- [171] Pitsouni, E., Grigoriadis (2018). *Efficacy of vaginal therapies alternative to vaginal estrogens on sexual function and orgasm of menopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. European Journal of Obstetrics & Gyn. .*

- [172] V. Colpani *et al.*, “Lifestyle factors, cardiovascular disease and all-cause mortality in middle-aged and elderly women: a systematic review and meta-analysis.,” *Eur. J. Epidemiol.*, vol. 33, no. 9, pp. 831–845, Sep. 2018, doi: 10.1007/s10654-018-0374-z.
- [173] E. Kapoor, M. L. Collazo-Clavell, and S. S. Faubion, “Weight Gain in Women at Midlife: A Concise Review of the Pathophysiology and Strategies for Management.,” *Mayo Clin. Proc.*, vol. 92, no. 10, pp. 1552–1558, Oct. 2017, doi: 10.1016/j.mayocp.2017.08.004.
- [174] I. I. Dedov *et al.*, “Interdisciplinary Clinical Practice Guidelines ‘Management of Obesity and Its Comorbidities,’” *Obe. Metab.*, vol. 18, no. 1, pp. 5–99, 2021, doi: 10.14341/omet12714.
- [175] S. Khandelwal, “Obesity in midlife: lifestyle and dietary strategies.,” *Climacteric*, vol. 23, no. 2, pp. 140–147, Apr. 2020, doi: 10.1080/13697137.2019.1660638.
- [176] I. Lambrinoudaki *et al.*, “EMAS position statement: Diet and health in midlife and beyond.,” *Maturitas*, vol. 74, no. 1, pp. 99–104, Jan. 2013, doi: 10.1016/j.maturitas.2012.10.019.
- [177] J. T. Chang, G. M. Anic, B. L. Rostron, M. Tanwar, and C. M. Chang, “Cigarette Smoking Reduction and Health Risks: A Systematic Review and Meta-analysis.,” *Nicotine Tob. Res. Off. J. Soc. Res. Nicotine Tob.*, vol. 23, no. 4, pp. 635–642, Mar. 2021, doi: 10.1093/ntr/ntaa156.
- [178] T. Ngandu *et al.*, “A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial.,” *Lancet (London, England)*, vol. 385, no. 9984, pp. 2255–2263, Jun. 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5.
- [179] M. Kivipelto, F. Mangialasche, and T. Ngandu, “Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease.,” *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 14, no. 11, pp. 653–666, Nov. 2018, doi: 10.1038/s41582-018-0070-3.
- [180] R. Nelson, “HRT Update Regarding Breast Cancer Risk Advised in EU,” *Medscape Medical News*, 2020. <https://www.medscape.com/viewarticle/930707>.
- [181] C. G. on H. F. in B. Cancer, “Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence,” *Lancet (London, England)*, vol. 394, no. 10204, pp. 1159–1168, Sep. 2019, doi: 10.1016/S0140-6736(19)31709-X.
- [182] E. Cordina-Duverger *et al.*, “Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France.,” *PLoS One*, vol. 8, no. 11, p. e78016, 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0078016.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Адамян Лейла Владимировна - Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения РФ, Заслуженный деятель науки России, заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, главный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии, является Президентом общества по репродуктивной медицине и хирургии, Российской ассоциации гинекологов-эндоскопистов, Российской ассоциации по эндометриозу, членом Российского общества акушеров-гинекологов.

Андреева Елена Николаевна - доктор медицинских наук, профессор, директор Института репродуктивной медицины, зав. отделением эндокринной гинекологии, профессор кафедры эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, является членом общества по репродуктивной медицине и хирургии, Российской ассоциации гинекологов-эндоскопистов, Российской ассоциации по эндометриозу, Российского общества акушеров-гинекологов, международной ассоциации акушеров-гинекологов и эндокринологов.

Аполихина Инна Анатольевна - д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова" Минздрава России, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, профессор кафедры акушерства и гинекологии департамента профессионального образования ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Артымук Наталья Владимировна - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии в Сибирском федеральном округе (г. Кемерово), является членом президиума правления Российского общества акушеров-гинекологов, президент Кемеровской региональной общественной организации «Ассоциация акушеров-гинекологов».

Ашрафян Л.А., академик РАН, д.м.н., профессор, директор института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения РФ, президент Российского общества специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы.

Балан Вера Ефимовна, д.м.н., проф., руководитель поликлинического отделения ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», президент Российской ассоциации по менопаузе.

Ермакова Елена Ивановна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения РФ.

Кузнецов Сергей Юрьевич, к.м.н., врач-рентгенолог, врач акушер-гинеколог отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения РФ.

Родионов Валерий Витальевич – заведующий отделением патологии молочной железы института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., является членом Российского общества маммологов, Российского общества специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы.

Сметник Антонина Александровна - зав. отделением гинекологической эндокринологии, к.м.н., является членом Российского общества акушеров-гинекологов, вице-президент Российской ассоциации по менопаузе.

Филиппов Олег Семенович – д.м.н., профессор, заместитель директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (г. Москва).

Чернуха Галина Евгеньевна - доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения РФ, является президентом Межрегиональной ассоциации гинекологов – эндокринологов, членом Российского общества акушеров-гинекологов.

Юренева Светлана Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова МЗ РФ, является членом Российской ассоциации акушеров-гинекологов, вице-президентом Межрегиональной ассоциации гинекологов-эндокринологов, членом президиума Российской ассоциации по остеопорозу, РОСОРС.

Ярмолинская Мария Игоревна - руководитель отдела гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «НИИ АГиР им.Д.О.Отта», заведующий отделением гинекологии № 2, руководитель центра

«Диагностики и лечение эндометриоза», профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, профессор РАН, д.м.н., профессор, член Российского общества акушеров-гинекологов.

Якушевская Оксана Владимировна, к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения РФ.

Конфликт интересов: отсутствует

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи пациенткам в периоды пери- и постменопаузы, а также пациенткам с ранней и преждевременной менопаузой составлены в соответствии с требованиями о разработке клинических рекомендаций медицинскими профессиональными некоммерческими организациями, часть 2 статьи 76 Федерального закона от 21.11.2011г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 103н от 28.02.2019г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врачи акушеры-гинекологи
2. врачи эндокринологи
3. врачи урологи
4. врачи терапевты

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

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

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-

контроль»

5

Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

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

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

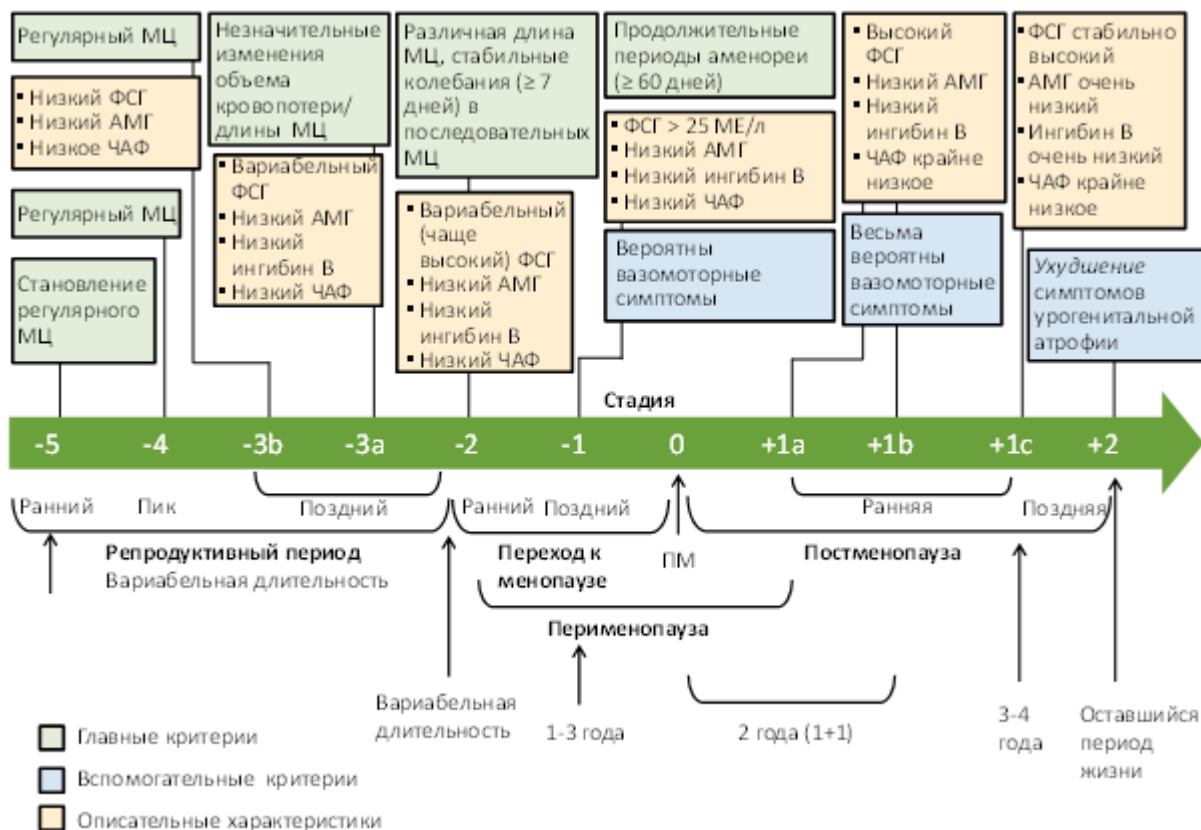


Рис. 1. STRAW+10: стадии старения репродуктивной системы женщин [1].

Заключение по системе BI-RADS:

0 категория – неуточненное и требует дообследования

1 категория – результат отрицательный (без изменений)

2 категория – доброкачественные изменения

3 категория – вероятно доброкачественные изменения

4, 5 категории - высокая вероятность малигнизации

6 категория – малигнизация, подтвержденная морфологически с помощью биопсии.

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

0 категория – направляется на консультацию врача-онколога для дальнейшего обследования -

1, 2 категория – наблюдение врачом акушером-гинекологом

3 – направляется в онкологический диспансер для верификации диагноза

4, 5,6 категории – наблюдение врачом онкологом

1. Монотерапия эстрогенами

Проводится в непрерывном режиме женщинам с удаленной маткой, вне зависимости от фазы климактерия, для лечения климактерических симптомов и/или профилактики остеопороза. Терапия локальной/системной МГТ у женщин для купирования проявлений ГУМС.

Таблица 4 Схемы лечения эстрогенами

Наименование ЛС	Дозы и кратность назначения ЛС	Длительность применения
Эстрадиола валерат 2 мг, драже	По 1 драже в день в течение 21 дня в месяц	В течение 1 года, далее длительность терапии определяется индивидуально
Эстрадиол 0,06% -гель трансдермальный	максимальная суточная доза 3 мг эстрадиола (5,0 г геля), стандартная суточная доза 1,5 мг эстрадиола (2,5 г геля), низкая суточная доза #0,75 мг эстрадиола (1,25 г геля) в непрерывном режиме[88]	В течение 1 года, далее длительность терапии определяется индивидуально
Эстрадиол 0,1% гель трансдермальный	максимальная суточная доза 1,5 мг эстрадиола (1,5 г геля), стандартная суточная доза 1 мг эстрадиола (1,0 г геля), низкая суточная доза 0,5 мг эстрадиола (0,5 г геля); В непрерывном режиме	В течение 1 года, далее длительность терапии определяется индивидуально
Эстрадиол терапевтическая система трансдермальная	стандартная суточная доза 50 мкг/сут.	В течение 1 года, далее длительность терапии определяется индивидуально
Эстриол - 2 мг таблетированный препарат	В непрерывном режиме	В течение 1 года, далее длительность терапии определяется индивидуально
Эстриол (суппозитории вагинальные) - 0,5 мг. эстриол (крем вагинальный) - 1 мг/г.	В начале лечения ежедневно в течение 2 недель (максимально до 4 недель), по мере улучшения 2 раза в неделю длительно	В течение 1 года, далее длительность терапии определяется индивидуально
Лактобактерии + 2,0 мг Прогестерон + 0,2 мг Эстриол	По 2 капсулы 1 раз в сутки вагинально в течение 20 дней до облегчения симптомов (терапия насыщения), затем по 1 капсуле в сутки 2 раза в неделю (поддерживающая терапия).	При необходимости возможно повторение курсов терапии. Необходимо применять наименьшую эффективную дозу в течение наиболее короткого промежутка времени
Лактобактерии ацидофильные+эстриол	По 1 вагинальной таблетке ежедневно на протяжении 6-12 дней, далее поддерживающая доза составляет 1 вагинальную таблетку 1-2 раза в неделю.	При необходимости возможно повторение курсов терапии.

2. Терапия гестагенами

Проводится женщинам в период менопаузального перехода для профилактики гиперпластических процессов эндометрия и регуляции менструального цикла, в постменопаузе в составе МГТ.

Таблица 5 Схемы лечения гестагенами.

Наименование ЛС	Дозы и кратность назначения ЛС	Длительность применения
Дидрогестерон**	10-20 мг на срок 10-14 дней во вторую фазу цикла В составе МГТ: 10-20 мг внутрь в течение 14 дней в рамках 28-дневного цикла.	в течение 1 года, в дальнейшем по показаниям

Прогестерон (микронизированный)**	200-400 мг в течение 10-14 дней во вторую фазу цикла В составе МГТ в перименопаузе: 200 мг в течение 12-14 дней В составе МГТ в постменопаузе: 100-200 мг ежедневно	в течение 1 года, в дальнейшем по показаниям
Левоноргестрел внутриматочная система	T-образный стержень с контейнером, содержащим 52 мг левоноргестрела; поддерживает выделение левоноргестрела в полость матки на уровне 20 мкг/сут); ввести в полость матки однократно;	устанавливается на 5 лет

3. Комбинированная эстроген-гестагенная терапия

Проводится женщинам с интактной маткой в перименопаузе, но не ранее, чем через 6 месяцев после последней менструации и в постменопаузе для лечения климактерических симптомов и профилактики остеопороза в циклическом и непрерывном режимах.

Таблица 6 Схемы лечения комбинированными эстроген-гестагенными препаратами.

Наименование ЛС	Дозы и кратность назначения ЛС	Длительность применения
Комбинированная эстроген-гестагенная терапия в циклическом режиме		
эстрадиол 2мг/дидрогестерон 10 мг	28 таблеток в месяц, по 1 таблетке в день	в течение 1 года, в дальнейшем по показаниям
эстрадиол 2 мг/левоноргестрел 150 мкг	по 1 таблетке в день в течение 21 дня с последующим 7ми дневным перерывом	в течение 1 года, в дальнейшем по показаниям
эстрадиола валерат 2 мг/норгестрел 500 мкг (не ранее 12 месяцев после последней менструации)	по 1 таблетке в день в течение 21 дня с последующим 7ми дневным перерывом	в течение 1 года, в дальнейшем по показаниям
эстрадиол 2 мг/ ципротерон 1 мг	по 1 таблетке в день в течение 21 дня с последующим 7ми дневным перерывом	в течение 1 года, в дальнейшем по показаниям
эстрадиол 1мг/дидрогестерон 10 мг (не ранее 6 месяцев после последней менструации или в постменопаузе)	28 таблеток в месяц, по 1 таблетке в день	в течение 1 года, в дальнейшем по показаниям
эстрадиола 0,06% -накожный гель, Эстрадиола 0,1% накожный гель, Эстрадиола накожный пластырь + микронизированный прогестерон (перорально или вагинально)/ дидрогестерон перорально	Трансдермальные формы эстрогенов назначаются в максимальной, стандартной или низкой дозе. Микронизированный прогестерон (перорально или вагинально) в дозе 200-300 мг в сутки в зависимости от ИМТ; дидрогестерон перорально 10-20 мг в сутки на срок не менее 12 -14 дней.	в течение 1 года, в дальнейшем по показаниям
Комбинированная эстроген-гестагенная терапия в непрерывном режиме (в постменопаузе)		
Эстрадиол 1мг/дидрогестерон 5 мг	28 таблеток в месяц, по 1 таблетке в день непрерывно	в течение 1 года, в дальнейшем по показаниям
Эстрадиол 1мг/дроспиренон 2 мг.	28 таблеток в месяц, по 1 таблетке в день непрерывно	в течение 1 года, в дальнейшем по показаниям
Эстрадиола 0,06% -накожный гель, Эстрадиола 0,1% накожный гель, Эстрадиола накожный пластырь + микронизированный прогестерон (перорально или вагинально)/ дидрогестерон перорально	Используется стандартная доза- 1,5 мг эстрадиола 0,06% кожного геля (2,5 г); 1,0 мг эстрадиола 0,1% кожного геля (1,0 г). Прогестерон используется перорально или вагинально в дозе 100 мг в сутки; дидрогестерон в дозе 10 мг непрерывно ежедневно, может использоваться внутриматочная система с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС).	в течение 1 года, в дальнейшем по показаниям

Таблица 7 Негормональные методы терапии вазомоторных симптомов

--	--	--

Наименование ЛС	Дозы и кратность назначения ЛС	Длительность применения
Негормональные методы терапии вазомоторных симптомов		
цимицифуги кистевидной корневищ экстракт 20 мг	Внутри по 1 табл. 2 раза в сутки	по показаниям
цимицифуги кистевидной корневищ экстракт 12г в 100г	Внутри по 30 капель 2 раза в сутки	по показаниям
бета-аланин, 400 мг	Внутри по 1-2 таблетки в сутки, доза может быть увеличена до 3-х таблеток в сутки	От 5-10 дней до исчезновения «приливов». При возобновлении симптомов следует провести повторный курс лечения.
полипептиды эпифиза крупного рогатого скота 10 мг	в/м 10 мг/сут.	10 дней
#венлафаксин	75 мг 1 раз в сутки	3-6 месяцев, более продолжительный прием по показаниям
#эсциталопрам	10 мг 1 раз в сутки	3-6 месяцев, более продолжительный прием по показаниям
#пароксетин	20 мг 1 раз в сутки	3-6 месяцев, более продолжительный прием по показаниям
#флуоксетин	10 мг 1 раз в сутки	3-6 месяцев, более продолжительный прием по показаниям
#циталопрам	10 мг 1 раз в сутки	3-6 месяцев, более продолжительный прием по показаниям

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

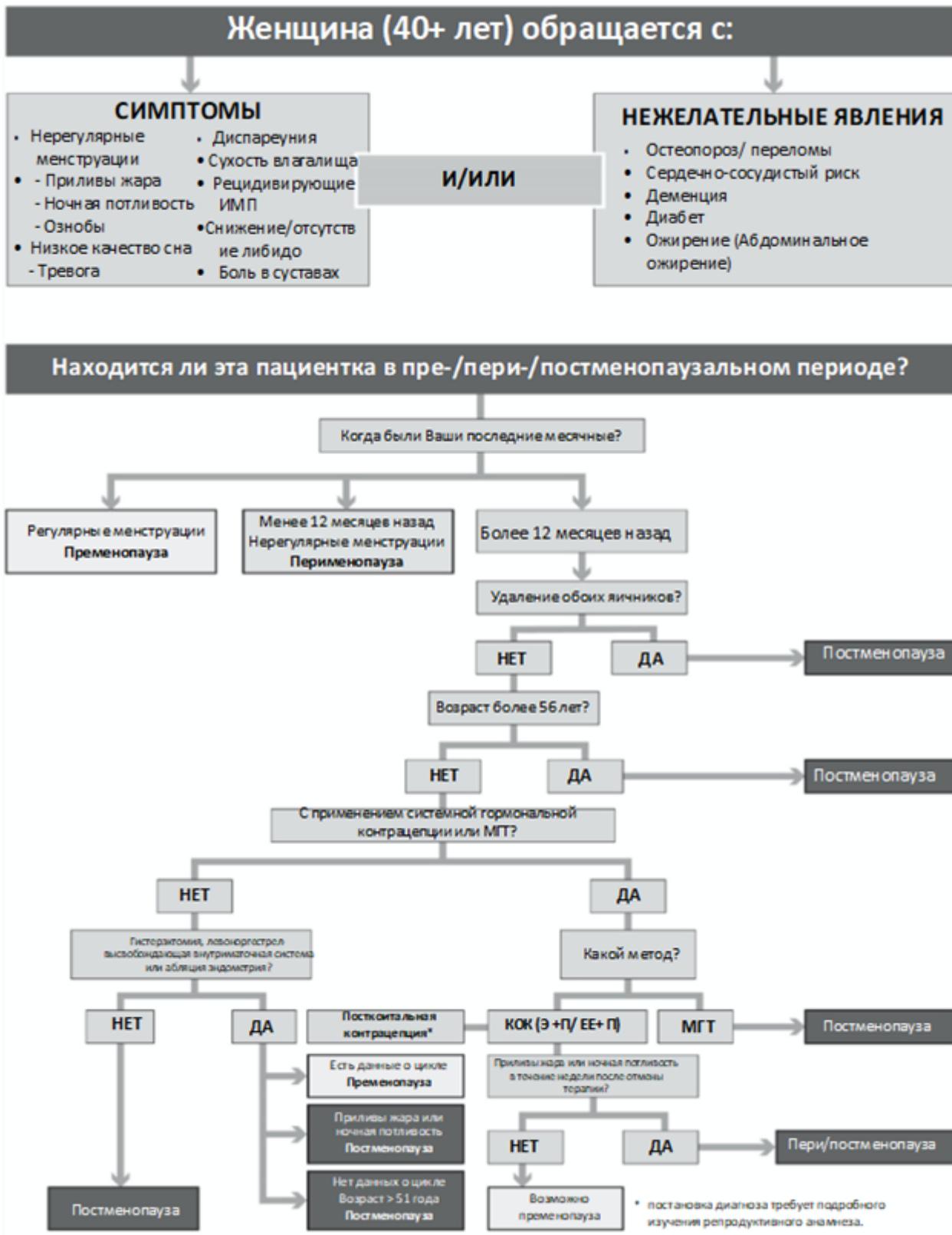
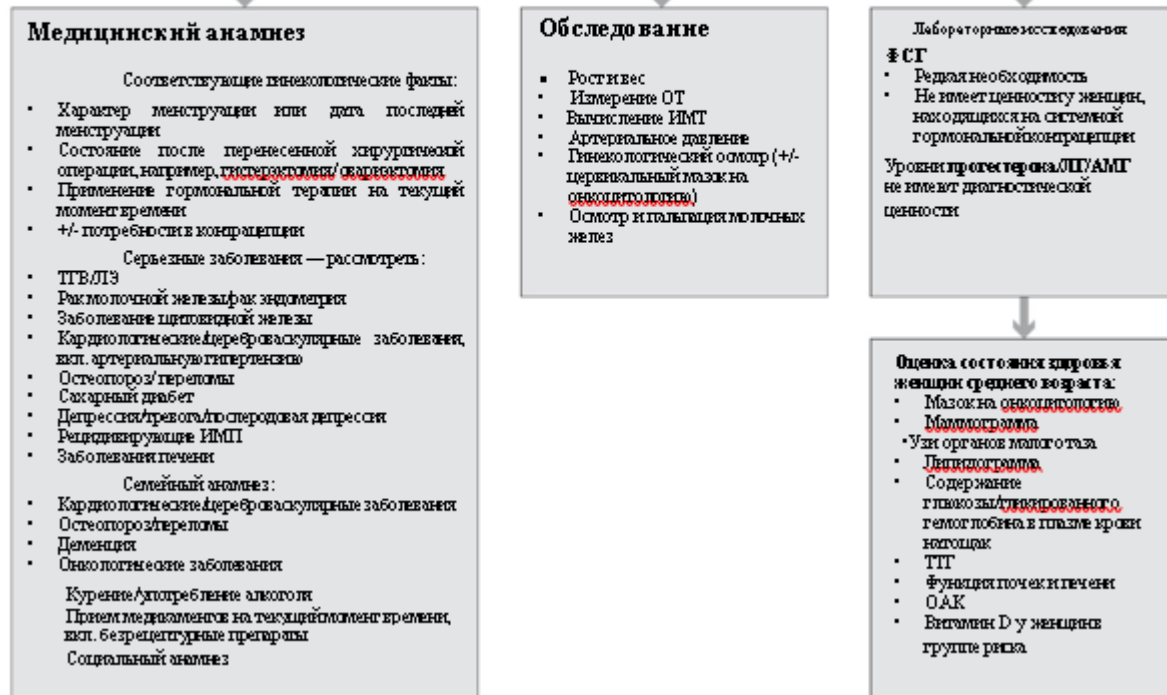


Рисунок 1

Что вам нужно знать?

Требуется полное обследование, независимо от причины обращения женщины среднего возраста



Вопросы к рассмотрению

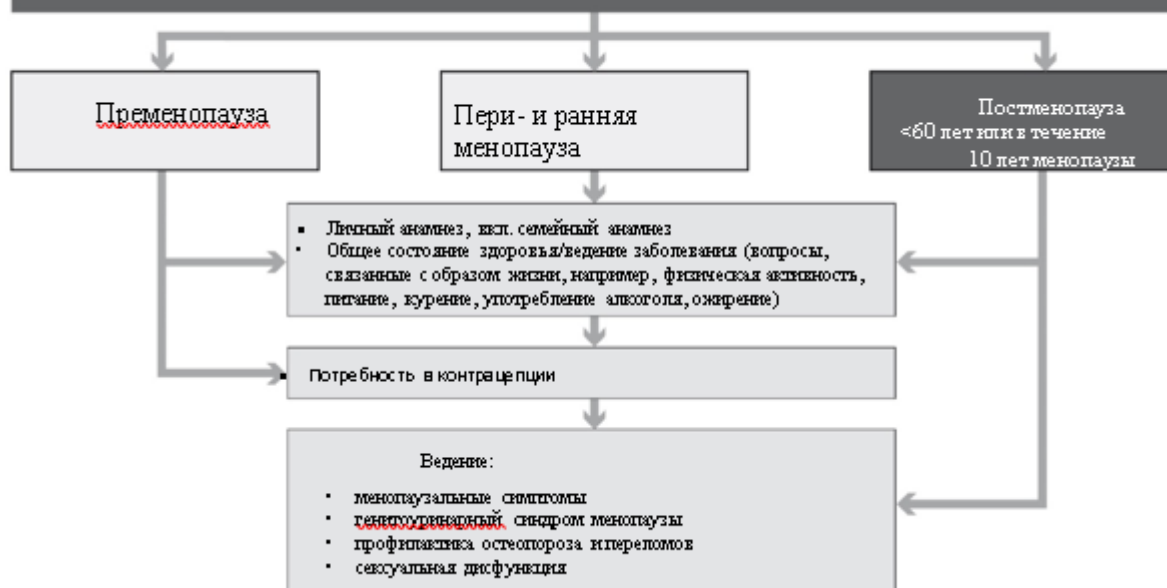


Рисунок 2

Менопаузальная гормональная терапия



Терапия в перименопаузе



Рисунок 3

Дозирование МГТ^[1]

Эстроген

	Ультранизкая доза	Низкая доза	Стандартная доза	Высокая доза
Эстрадиол	0,5 мг/сут	1,0 мг/сут	2 мг/сут	3-4 мг
Эстрадиола вазерат	-	-	2 мг/сут	3-4 мг/сут
Накожный пластырь с эстрадиолом	-	-	50 мкг/сут	100 мкг/сут
Гель эстрадиола 0,1%	-	0,5 мг/сут	1,0 мг/сут	1,5 мг/сут
Гель эстрадиола 0,06%	-	0,75 мг/сут	1,5 мг/сут	3 мг/сут

Последовательное назначение прогестерона — суточная доза в течение 14 дней в месяц — наиболее низкая «безопасная доза»:

Гестаген	Низкая доза Э	От средней до высокой дозы Э
Дигидрогестерон	10 мг	-
Микроинкриванный прогестерон	100 мг	200-400 мг
МПА	-	10 мг
Левоноргестрел	-	0,15 мг

Продолжительный прием П — суточная доза — наиболее низкая «безопасная доза»:

	Ультранизкая/Низкая доза Э	От средней до высокой дозы Э
Дигидрогестерон	2,5-5 мг	5-10 мг
Дроспиранон	0,25-2 мг	—
Микроинкриванный прогестерон	100 мг	200-300 мг
МПА	2,5-5 мг	10 мг
ВМС-ЛНГ	Система с высвобождением левоноргестрела 20 мкг/24 ч	
Ципротерона ацетат		1 мг
Норгестрел		0,5 мг

Гиблон

Гиблон	2,5 мг в сутки
--------	----------------

Рисунок 4

Ведение менопаузальных симптомов

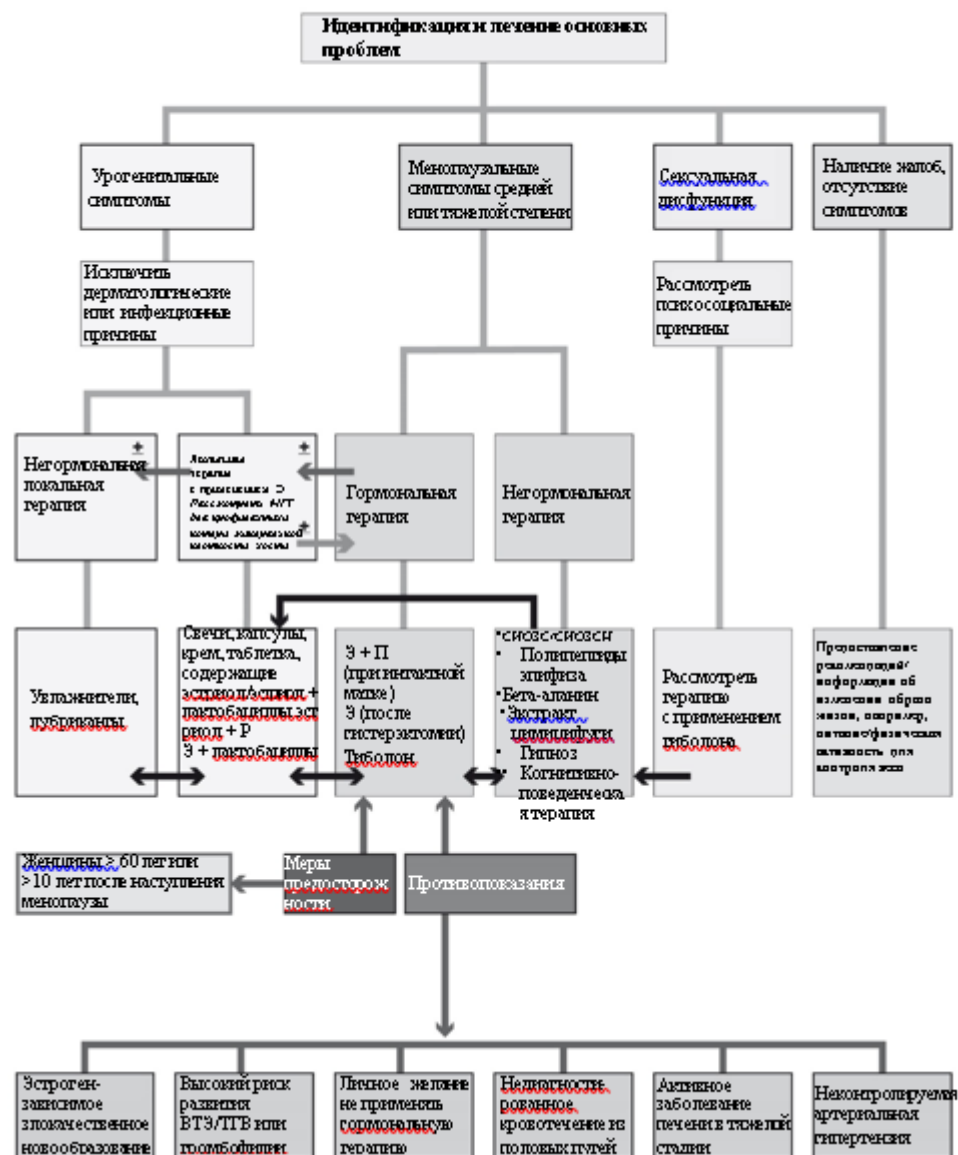


Рисунок 5



Сокращения

АМГ	Антимюллеров гормон
β	Бета
ТГВ	Тромбоз глубоких вен
Э	Эстроген
ОАК	Общий анализ крови
ТГВ	Тромбоз глубоких вен
ФСГ	Фолликулостимулирующий гормон
ГТ	Гипертензия
вкл.	Включая
ЛГ	Лютеинизирующий гормон
ДПМ	Дата последней менструации
ВМС-ЛНГ	Левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная система
МГТ	Менопаузальная гормональная терапия
ЕЕ	этинилэстрадиол

мкг	микрограмм
мг	миллиграмм
НЭТА	Норэтистерона ацетат
КОК	Комбинированный оральные контрацептив
БП	Безрецептурный препарат
П	Прогестаген
Прог	Прогестерон
ТЭЛА	Тромбоэмболия легочной артерии
СИОЗСН	Селективный ингибитор обратного захвата серотонина-норадреналина
СИОЗС	Селективный ингибитор обратного захвата серотонина
ТТГ	Тиреотропный гормон
ИМП	Инфекция мочевыводящих путей
ВМС	Вазомоторные симптомы
ВТЭ	Венозная тромбоземболия

Приложение В. Информация для пациента

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

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

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

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

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

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

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

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Паспорт таблицы:

Название на русском языке: *Оценка тяжести климактерического синдрома по шкале Грина.*

Оригинальное название: The Greene Climacteric Scale

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): *Greene Climacteric Scale (GCS). Greene J.G. Constructing a standard climacteric scale. Maturitas, 1998. Vol.29, 25-31*

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки

- индекс

- вопросник

- другое (уточнить):

Содержание (шаблон):

Симптомы	нет симптома	слабое проявление симптома	умеренное проявление симптома	тяжелое проявление симптома
1. Быстрое или сильное сердцебиение	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
2. Чувство напряженности, нервозности	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
3. Нарушения сна	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
4. Возбудимость	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
5. Приступы тревоги, паники	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
6. Трудности в концентрации внимания	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
7. Чувство усталости или недостатка энергии	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
8. Потеря интереса ко многим вещам	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
9. Чувство недовольства или депрессия	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
10. Плаксивость	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
11. Раздражительность	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
12. Чувство головокружения или обморок	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
13. Давление или напряжение в голове, теле	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
14. Чувство онемения и дрожь в различных частях тела	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
15. Головные боли	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

16. Мышечные и суставные боли	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
17. Слабость в руках или ногах	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
18. Затрудненное дыхание	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
19. Приливы	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
20. Ночная потливость	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
21. Потеря интереса к сексу	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Общая сумма баллов по Опроснику:				

Пояснение: Необходимо выбрать в каждой строке один вариант ответа, наиболее подходящий состоянию на момент осмотра и поставить рядом с ним знак V или X в окошке. После чего, проводится подсчет суммы баллов.

Ключ (интерпретация): 0 - нет симптома.

1 - слабое проявление симптома.

2 - умеренное проявление симптома.

3 - тяжелое проявление симптома.

Степень выраженности климактерического синдрома по результатам тестирования:

1-11 - слабая.

12-19 – средняя.

20 и выше – тяжелая.

Паспорт таблицы:

Название на русском языке: Шкала оценки риска ВТЭО у нехирургических больных (шкала Падуа)

Оригинальное название: Assessment of venous thromboembolism risk

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A., et al. Prevention of Venous Thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 338S–400S.

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки

- индекс

- вопросник

- другое (уточнить):

Содержание (шаблон):

Фактор риска	Баллы
Активный рак (локальные или отдаленные метастазы и/или получающие химио- или радиотерапию в предшествующие 6 мес)	3
ВТЭ в анамнезе (кроме тромбозов подкожных вен)	3
Ограничение подвижности (не менее 3 дней)	3
Тромбофилия (дефицит антитромбина, протеинов C, S, мутация в гене фактора Лейдена, протромбина G20210A, антифосфолипидный синдром)	3
Недавняя травма и/или операция (за последний месяц)	2
Пожилой возраст (≥ 70 лет)	1
Сердечная или дыхательная недостаточность	1
ОИМ или ишемический инсульт	1
Острая инфекция и/или ревматическое заболевание	1
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	1
Продолжающаяся терапия половыми гормонами	1

Пояснение: Проводится оценка имеющихся факторов риска и подсчет суммы баллов.

Ключ (интерпретация): 0-3 балла – низкий риск, ≥ 4 баллов – высокий риск развития ВТЭО