



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**

Год окончания действия:**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** — антимюллеровий гормон
- **АЛТ** — аланинаминотрансфераза
- **АСТ** — аспартатаминотрансфераза
- **АД** — артериальное давление
- **ВА** — вагинальная атрофия
- **ВВА** — вульвовагинальная атрофия
- **ВМС** — вазомоторные симптомы
- **ВОЗ** — Всемирная организация здравоохранения
- **ВПЧ** — вирус паппиломы человека
- **ВТЭ** — венозная тромбоэмболия
- **ГЭ** — гиперплазия эндометрия
- **ГГТ** — гамма-глютамилтрансфераза
- **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 Reptoductive 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.

**Психоэмоциональные 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 нейрогормонов, развитием инволютивных и атрофических процессов в репродуктивных и нерепродуктивных органах-мишениях [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, психо-эмоциональными, 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, производящих нейропептиды кисспептин, нейрокинин, динорфин, норадрenerгической 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 D<sub>3</sub> 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 мочеполового тракта являются эстроген-зависимыми, поэтому в ответ на снижение уровня половых стероидов в слизистой влагалища, вульвы, мочевого тракта, соединительной ткани и мышцах малого таза развиваются ишемия и атрофические изменения. Вследствие этого развиваются симптомы сухости, зуда,

дискомфортных и иногда болезненных ощущений во влагалище, происходит резкое ощелачивание 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 антимюллера 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*: +1а, +1б, +1с. 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 периодperi- 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 дисфункций с дефицитом эстрогенов в настоящее время неоднозначны.

Вазомоторные симптомы (приливы жара, потливость, ознобы) являются наиболее частыми проявлениями периодаperi- 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  $\geq 10$  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 (поллакиuriей, 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, артриты.

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; тромбоэмбolicкие 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, абляцией 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 Т-критерия от +2,5 до –1 стандартных отклонений от пиковой костной массы;
- остеопения – показатели Т-критерия от –1 до –2,5 стандартных отклонений;
- остеопороз – показатели Т-критерия – 2,5 стандартных отклонений и ниже;
- тяжелый остеопороз – показатели Т-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 Т-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].

## **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 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 Иные 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;  $\geq 5$  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 раздельное диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала для уточнения состояния эндометрия.

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

**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 микропрепарата 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 тромбоэмбологических 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 (ориентированное 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. Персонификация 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,
  - Симптомов 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-терапевтическо-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 тиболовона (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/м<sup>2</sup>); резистентность к инсулину, сахарный диабет; наличие в анамнезе холелитиаза, холецистита, холецистэктомии; хронические заболевания печени; мигрень; дислипидемия; неконтролируемая гипертония;

курение; наличие миомы матки, эндометриоза; отягощенный семейный анамнез по венозным тромбоэмболиям (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 высабливанием 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 ATX - 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  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> 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 ATX- 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 ATX - 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 ATX - 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 ATX - 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, пластиры) 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 ATX – Гестагены) (перорально или вагинально) в дозе 200-300 мг в сутки; дидрогестерон\*\* (по ATX – 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 ATX – 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 непрерывнуюmonoфазную 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 monoфазной комбинированной низкодозированной эстроген-гестагенной терапии (по ATX – 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; эстрадиола 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).

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

Для трансдермальной МГТ используется низкая доза - #0,75 мг/сут эстрадиола 0,06% в составе 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 ATX – 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 мочеполового 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 ATX – 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 ATX – 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 ATX- 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 ATX - 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 ультратризкая 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, имеющим 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 ATХ- 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 любрикантов, ведение половой жизни, а также регулярное использование увлажнятелей 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 упражнение 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 преиущественным 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 peri- 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 каждого 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 мониторирование эффективности лечения и выявление нежелательных эффектов на фоне МГТ через 1-2 месяца после начала лечения. Далее каждые 6 месяцев в течение первого года терапии, затем 1 раз в год [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 применения 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.

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

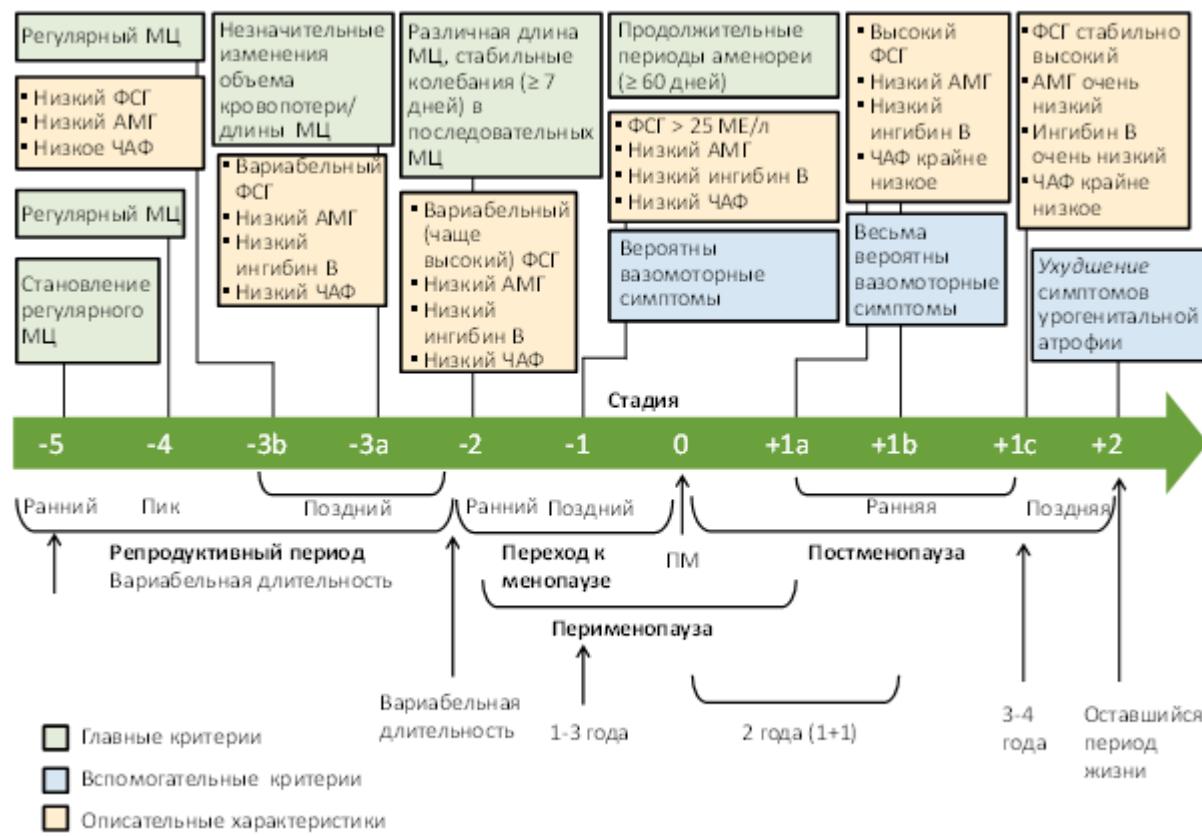


Рис. 1. STRAW+10: стадии старения репродуктивной системы женщин [1].

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% трансдермальный -гель	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% трансдермальный гель	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	Т-образный стержень с контейнером, содержащим 52 мг левоноргестрела; поддерживает выделение левоноргестрела в полость матки на уровне 20 мкг/сут); ввести в полость матки однократно;	устанавливается на 5 лет

### 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	Используется стандартная доза- 1,5 мг эстрадиола 0,06% накожного геля (2,5 г); 1,0 мг эстрадиола 0,1% накожного геля (1,0 г). Прогестерон используется	в течение 1 года, в дальнейшем по показаниям

(перорально или вагинально)/  
дидрогестерон перорально

перорально или вагинально в дозе 100  
мг в сутки; дидрогестерон в дозе 10 мг  
непрерывно ежедневно, может  
использоваться внутриматочная  
система с левоноргестрелом (ЛНГ-  
ВМС).

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	Внутрь по 1 табл. 2 раза в сутки	по показаниям
цимицифуги кистевидной корневищ экстракт 12г в 100г	Внутрь по 30 капель 2 раза в сутки	по показаниям
бета-аланин, 400 мг	Внутрь 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
#флюоксетин	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