



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.26.5.012>
УДК: 618.173



Шепелькевич А.П.¹✉, Лузан А.М.², Шкарупа А.С.², Кудинова Е.В.³

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² 1-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

³ Городская гинекологическая больница, Минск, Беларусь

Современные подходы к выявлению и коррекции менопаузального синдрома в клинической практике

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Шепелькевич А.П. – идея статьи, написание текста, редактирование статьи; Лузан А.М. – сбор данных, написание текста, редактирование статьи; Шкарупа А.С. – сбор данных, написание текста, редактирование статьи; Кудинова Е.В. – сбор данных, написание текста, редактирование статьи.

Подана: 28.08.2023

Принята: 12.10.2023

Контакты: alla.shepelkevich@mail.ru

Резюме

Менопаузальный период является физиологическим этапом репродуктивной жизни женщины. При этом термин «менопауза» в настоящее время определяется как последняя менструация, возникшая вследствие естественного или индуцированного снижения активности яичников. В 30–40% случаев менопаузальный период сопровождается патологическими проявлениями, существенно снижающими качество жизни женщины. В таком случае речь идет о менопаузальном или климактерическом синдроме или климактерии. Согласно современным рекомендациям диагностика менопаузального синдрома проводится на основании клинических данных без привлечения лабораторного тестирования. Тактика лечения менопаузальных симптомов вырабатывается вместе с пациенткой и включает модификацию образа жизни, отказ от вредных привычек, негормональную медикаментозную и когнитивно-поведенческую терапию. При принятии решения о назначении МГТ необходимо учитывать противопоказания и критерии для назначения данной терапии с целью снижения риска смертности и улучшения качества жизни женщины. В статье представлено патофизиологическое обоснование своевременного выявления и коррекции менопаузального (климактерического) синдрома.

Ключевые слова: менопаузальный период, менопауза, менопаузальный переход, приливы, генитоуринарный синдром, менопаузальная гормональная терапия

Shepelkevich A.¹, Luzan A.², Shkarupa A.², Kudinova E.³, Dydyshka Y.¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² 1st City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

³ Minsk City Gynecological Hospital, Minsk, Belarus

Modern Approaches of Detection and Correction of Menopausal Syndrome in Clinical Practice

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Shepelkevich A. – the idea of the article, writing the text, editing the article; Luzan A. – data collection, writing the text, editing the article; Shkarupa A. – data collection, writing the text, editing the article; Kudinova E. – data collection, writing the text, editing the article.

Submitted: 28.08.2023

Accepted: 12.10.2023

Contacts: alla.shepelkevich@mail.ru

Abstract

The menopausal period is a physiological stage of a woman's reproductive life. Moreover, the term "menopause" is currently defined as the last menstruation that occurs as a result of a natural or induced decrease in ovarian activity. In 30–40% of cases the menopausal period is accompanied by pathological manifestations that significantly reduce a woman's quality of life. In this case, it can be called menopausal or climacteric syndrome. According to the modern recommendations, the diagnosis of the menopausal condition should be carried out on the basis of clinical data without the involvement of laboratory testing, that can be facilitating and at the same time challenging. This article presents pathophysiological reasons for timely detection and correction of the menopausal (climacteric) syndrome.

Keywords: menopausal period, menopause, menopausal transition, hot flashes, genitourinary syndrome, menopausal hormone therapy

Менопауза является завершающим этапом репродуктивного периода в жизни каждой женщины. В течение долгого времени менопауза и ее симптомы были вне поля зрения медицинского сообщества, а в дальнейшем и вовсе интерпретированы как «безумие, исходящее из матки». В результате женщины, испытывающие менопаузальные симптомы, были вынуждены проходить неэффективное лечение в психиатрических больницах. Только во второй половине XX в. медицинское сообщество начало относиться к менопаузе как к состоянию, связанному с дефицитом эстрогенов и поддающемуся лечению с помощью гормональной терапии. Согласно современному определению экспертов Европейского общества по менопаузе и андропauзе, менопауза – это стойкое отсутствие менструаций по причине прекращения фолликулярной активности яичников. Данное состояние приводит к гормональным изменениям (прежде всего, к снижению уровня эстрогенов), что обуславливает возникновение менопаузальных симптомов, которые могут значительно снижать качество жизни. К основным группам менопаузальных симптомов относятся вазомоторные симптомы, генитоуринарный менопаузальный синдром, психологические симптомы, нарушения сексуальной функции. Остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания и деменция являются поздними менопаузальными симптомами и проявляются спустя несколько лет после наступления менопаузы.

Одной из наиболее эффективных стратегий лечения менопаузальных симптомов является менопаузальная гормональная терапия. Соблюдение критериев для назначения данных

препаратов позволяет получить наиболее качественный ответ на терапию и минимизировать число побочных эффектов. На сегодняшний день средний возраст наступления менопаузы составляет 51 год, а ожидаемая продолжительность жизни женщин – 81 год. Таким образом, около 30 лет жизни женщины приходится на период после наступления менопаузы, что в очередной раз подчеркивает важность и необходимость своевременного купирования и облегчения менопаузальных и постменопаузальных симптомов для повышения качества жизни женщины.

Исторические аспекты

Первые упоминания о менопаузе датируются 300 г. до н. э., когда Аристотель описал прекращение менструаций у женщин в возрасте 40 лет [1]. В дальнейшем менопауза упоминается во многих исторических текстах, в том числе и в Библии, однако кроме упоминания факта окончания менструаций у женщин старше 40 лет тексты не включали в себя описание состояния женщин в контексте менопаузального перехода [2].

Впервые термин «менопауза» был использован в 1821 г. в публикации «Менопауза, или критический возраст женщин» французского физиолога C.P.L. de Gardanne [3].

Британский гинеколог XIX в. и основатель Лондонского акушерского общества Edward Tilt считал, что менопауза – это разновидность безумия, находящегося в матке, и предотвратить менопаузальные симптомы можно с помощью гистерэктомии. Если после операции улучшение состояния не наступало, пациентку отправляли для дальнейшего наблюдения в психиатрическую лечебницу [4].

В XIX–XX вв. британский психиатр Генри Модсли считал, что менопауза провоцирует психическую нестабильность и иногда постменопаузальную нимфоманию, которая требует лечения и изоляции в психиатрической больнице. Также специализированному лечению подлежали женщины, которые были раздражительны или чересчур любопытны, читали романы, были религиозны, проявляли слишком большой или недостаточный интерес к сексуальной жизни, или женщины, которые достигли возраста наступления менопаузы. Английский врач George Savage в статье 1903 г. в журнале *Lancet* указывал на то, что женщинам, которые не имели психических заболеваний, предлагались разного рода «безумные интерпретации» симптомов менопаузального перехода [5].

В 1966 г. Robert Wilson опубликовал работу *Feminine Forever*, в которой он описал менопаузальное состояние как «гормон-дефицитное заболевание, которое может быть излечено и предупреждено, и каждая женщина может жить полноценной сексуальной жизнью» [6].

В 1966 г. южноафриканский врач из Кейптауна Wulf Utian основал первую в мире клинику менопаузы, основными задачами которой были исследования менопаузальной гормональной терапии и лечение женщин в постменопаузе [7].

В 1976 г. состоялся первый Международный конгресс по менопаузе, на котором присутствовали 165 делегатов, а протокол заседания был переведен на 5 языков и продан в количестве 12 тысяч экземпляров [7, 8].

В ноябре 1978 г. в Брюсселе были подписаны документы о создании Международного общества по менопаузе и определена миссия общества: изучение всех климатерических аспектов здоровья мужчин и женщин [7].

В 1989 г. были образованы Североамериканское общество по менопаузе и Британское общество по менопаузе [9, 10]. В 1998 г. основано Европейское общество по менопаузе и андропаузе [11].

В июне 1994 г. в Женеве состоялось совещание Научной группы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по исследованиям проблем менопаузы, где впервые были представлены термины для обозначения различных возрастных периодов женщины до и после менопаузы [12].

В 1996 г. в США началось Исследование женского здоровья нации (*Study of Women's Health Across the Nation – SWAN*), в котором эксперты изучают вопросы физических, биологических,

психологических и социальных изменений в период менопаузального перехода. В исследовании принимают участие 3302 женщины различных этнических групп в возрасте 42–52 лет. На данный момент исследование находится на завершающем, шестом этапе [13].

В 2001 г. Рабочей группой по изучению этапов старения репродуктивной системы женщин (the Stages of Reproductive Aging Workshop – STRAW) были разработаны критерии для определения различных стадий функционирования репродуктивной системы женского организма [14].

В 2011 г. Международным обществом по менопаузе впервые был объявлен Всемирный месяц менопаузы – октябрь и Всемирный день менопаузы – 18 октября [15].

Терминология и классификация

Согласно определению экспертов Европейского общества по менопаузе и андропаузе (EMAS), менопауза – это стойкое отсутствие менструаций по причине прекращения фолликулярной активности яичников. При этом эксперты Североамериканского общества по менопаузе (NAMS) определяют менопаузу как последнюю менструацию, отражающую снижение фолликулярной функции яичников [16, 17].

Менопауза может быть естественной и индуцированной.

Естественная менопауза определяется как аменорея в течение 12 месяцев из-за снижения фолликулярной активности яичников при отсутствии других патологических или физиологических причин в возрасте около 51 года. Является ретроспективным показателем, так как оценить, была ли данная менструация последней, возможно только спустя год.

Индукцированная менопауза – это прекращение менструаций после хирургического удаления обоих яичников или ятрогенного прекращения функции яичников (например, после химио- или радиотерапии). При хирургически индуцированной менопаузе диагноз выставляется непосредственно после проведения оперативного вмешательства.

При наступлении менопаузы до 45 лет в зависимости от возраста женщины эксперты выделяют раннюю и преждевременную менопаузу. Ранняя менопауза возникает в возрасте от 40 до 45 лет, а преждевременная – в возрасте до 40 лет. На сегодняшний день более предпочтительным термином для описания преждевременной менопаузы является «преждевременная недостаточность яичников» [16–18].

В 2011 г. была принята обновленная версия критериев Рабочей группы по изучению этапов старения репродуктивной системы женщин (STRAW) – STRAW+10. Данная классификация представляет собой схему, которая наглядно характеризует каждый из периодов репродуктивного здоровья женщин согласно нескольким группам критериев: длительность этапа, особенности менструального цикла, уровень половых гормонов, количество антральных фолликулов, наличие симптомов дефицита эстрогенов (рис. 1). Эксперты STRAW выделяют 3 основных этапа развития женской репродуктивной системы: репродуктивный период (пременопауза), менопаузальный переход и постменопауза [19].

Термин «пременопауза» используется для обозначения всего репродуктивного периода женщины перед наступлением менопаузы либо при описании временного промежутка в 1–2 года непосредственно перед менопаузой. На сегодняшний день эксперты Европейского общества по менопаузе и андропаузе (EMAS) рекомендуют использовать данный термин для обозначения всего репродуктивного периода женщины – от менархе до менопаузы [16].

Этап менопаузального перехода возникает с увеличением вариабельности менструально-го цикла и заканчивается с последней менструацией.

Постменопауза определяется как весь период после последней менструации независимо от того, была ли менопауза естественной или индуцированной.

Дополнительно эксперты STRAW используют термин «перименопауза», который включает в себя время возникновения первых клинических, биологических и эндокринологических проявлений снижения фолликулярной функции яичников (например, вазомоторные симптомы,

Менархе	ПМ (0)				
	-5	-4	-3a	-3b	-2
Стадия Терминология	РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПЕРИОД		МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРИОД		ПОСТМЕНОПАУЗА
	Ранний	Расцвет	Ранний	Поздний	Ранняя
Продолжительность	Различная		Перименопауза		3-6 лет
			Различная		Остальной период жизни
ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ					
Менструальный цикл	Различный или регулярный	Регулярный	Регулярный	Различный Стабильные колебания длительности менструальных циклов ≥ 7 дней	Период аменореи ≥60 дней
	Различная	Различная	Различная	Различная	
ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ КРИТЕРИИ					
Эндокринологические	ФСГ	Различный *	Различный *	↑ Различный *	Стабильный
	АМГ	Низкий	Низкий	Низкий	Очень низкий
Количество антральных фолликулов	Ингибин В	Низкий	Низкий	Низкий	Очень низкий
	Фолликулов	Низкое	Низкое	Низкое	Очень низкое
ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ					
Симптомы	Вероятны вазомоторные симптомы		Вероятны вазомоторные симптомы		Усугубление симптомов уrogenитальной атрофии
			Весёлая вероятная вазомоторная симптоматика		

ПМ — последняя менструация; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; АМГ — антимюллеров гормон; ↑ обозначает повышение.
* Уровень, определенный на 2–5 день менструального цикла.
↑↑ Приблизительный ожидаемый уровень на основании данных международных референтных стандартов.

Рис. 1. Классификация STRAW+10 (Stages of Reproductive Aging Workshop) [19]
Fig. 1. STRAW+10 (Stages of Reproductive Aging Workshop) classification [19]

нерегулярный менструальный цикл) и продолжается год после последней менструации. При индуцированной менопаузе такой этап выделить невозможно: он присутствует только при естественной менопаузе.

Эксперты Европейского общества по менопаузе и андропаузе (EMAS) выделяют также климактерий – фазу перехода из репродуктивного в нерепродуктивное состояние женского организма. Конкретных временных рамок для данного периода эксперты не приводят, однако отмечают, что климактерий начинается до перименопаузы и заканчивается после перименопаузы [16–18]. Однако в русскоязычных источниках термин «климактерий» используется в качестве синонима патологического течения менопаузального периода.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) «Нарушения менопаузы и другие нарушения в околomenopausalном периоде» находятся в классе «Болезни мочеполовой системы» и имеют код N95. При адаптации МКБ-10 на русский язык термин *perimenopause* был переведен как «околomenopausalный период», однако на сегодняшний день наиболее приемлемыми являются «перименопауза» или «перименопаузальный период». В МКБ-10 представлены следующие подрубрики:

- N95.0 Постменопаузальные кровотечения;
- N95.1 Менопауза и климактерическое состояние у женщины;
- N95.2 Постменопаузальный атрофический вагинит;
- N95.3 Состояния, связанные с искусственно вызванной менопаузой;
- N95.8 Другие уточненные нарушения менопаузального и перименопаузального периода;
- N95.9 Менопаузальные и перименопаузальные нарушения неуточненные [20].

Некоторые нарушения в перименопаузальном и постменопаузальном периодах представлены в других рубриках:

- M80.0 Постменопаузальный остеопороз с патологическим переломом;
- M80.1 Остеопороз с патологическим переломом после удаления яичников;
- M81.1 Остеопороз после удаления яичников;
- M81.0 Постменопаузальный остеопороз;
- N92.4 Обильные кровотечения в предменопаузальном периоде;
- E28.3 Первичная яичниковая недостаточность [20].

В свою очередь, в Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11) раздел GA30 «Менопаузальные или определенные перименопаузальные расстройства» представлен более обширно:

- GA30.0 Менопауза:
 - GA30.00 Менопаузальные или климактерические состояния женщины;
 - GA30.01 Менопаузальный переход;
 - GA30.02 Обильное кровотечение в перименопаузальный период;
 - GA30.0Y Другие уточненные нарушения менопаузы;
 - GA30.0Z Менопауза неуточненная;
- GA30.1 Постменопаузальное маточное кровотечение;
- GA30.2 Постменопаузальный атрофический вагинит;
- GA30.3 Состояния, связанные с искусственной менопаузой;
- GA30.4 Менопаузальные «приливы»;
- GA30.5 Менопаузальный остеопороз
- GA30.6 Преждевременная недостаточность яичников:
 - GA20.00 Первичная аменорея;
 - GA20.01 Вторичная аменорея;
 - 5D24 Послепроцедурная овариальная недостаточность;
- GA30.Y Другие уточненные менопаузальные и перименопаузальные расстройства;
- GA30.Z Менопаузальные и перименопаузальные расстройства неуточненные [21].

Эпидемиологические данные

Согласно данным эпидемиологических исследований, средний возраст наступления менопаузы составляет 51 год [22]. По данным Организации Объединенных Наций, в 2021 г. доля женщин старше 50 лет составила 26% среди всего женского пола, что на 22% выше по сравнению с количеством женщин данной возрастной категории 10 лет назад [23]. В 2019 г. ожидаемая продолжительность жизни женщин старше 60 лет во всем мире составила 81 год [24].

По данным Национального статистического комитета Республики Беларусь, по состоянию на 10 мая 2022 г. в Беларуси доля женщин старше 50 лет составила 41,4% всего женского пола. В свою очередь, количество женщин в возрасте 45–59 лет (т. е. в периоде наступления менопаузы) составило 1 019 194 человека. В 2019 г. ожидаемая продолжительность жизни при рождении девочек в Беларуси составила 79,3 года, что в очередной раз подчеркивает актуальность проблем, связанных с менопаузой и постменопаузой [25].

В 2014 г. польскими исследователями во главе с М.Т. Makara-Studzińska был проведен межконтинентальный обзор по распространенности симптомов менопаузы в 2007–2013 гг. Согласно данным исследования, в Европе в 2013 г. о нарушениях сна сообщали 73% женщин в возрасте от 40 до 64 лет, а о наличии сексуальных расстройств – 68% женщин данной возрастной группы. Распространенность серьезных депрессивных расстройств среди европейских женщин в пери- и постменопаузе составила 59% в 2013 г., а среди женщин Южной Америки – 74%. Наибольшая распространенность «приливов» была выявлена среди женщин Турции в возрасте 45–64 лет в 2010 г. и составила 97%. В среднем в европейских странах за период 2007–2010 гг. приливы и ночная потливость беспокоили 76,5% женщин в пери- и постменопаузе. Дискомфорт и болезненность в мышцах и суставах беспокоили 62% женщин всего мира в возрасте 40–64 лет [26].

В 2006 г. в США было проведено одно из крупнейших исследований по сексуальному здоровью женщин, в котором приняли участие 50 003 американских женщины в возрасте от 18 до 101 года. По результатам данного исследования было выявлено, что наиболее часто о сексуальных расстройствах сообщали женщины в возрастной группе 45–64 года [27].

В 2011 г. проведено Международное исследование вагинального здоровья (VIVA) среди 3520 женщин в возрасте 55–65 лет из Великобритании, США, Канады Швеции, Дании, Финляндии и Норвегии. Согласно результатам исследования, 83% опрошенных испытывают сухость во влагалище, 42% – боль во время полового акта, 30% – непроизвольное мочеиспускание. При этом 62% женщин, имеющих данные симптомы, отмечали степень их выраженности как умеренную или тяжелую [28].

Патофизиологические аспекты

Одной из основных причин наступления менопаузы является снижение количества фолликулов в яичниках, что приводит к гипоестрогемии и в некоторых случаях к возникновению менопаузальных симптомов.

Согласно критериям Рабочей группы по изучению этапов старения репродуктивной системы женщин (STRAW), основными гормональными критериями различных периодов являются ФСГ, антимюллеров гормон (АМГ) и ингибин В [19].

Одним из механизмов регуляции уровня ФСГ является механизм отрицательной обратной связи: при снижении уровня эстрадиола уровень ФСГ повышается. На поздних стадиях менопаузального перехода происходит снижение фолликулогенеза и повышается частота ановуляции по сравнению с женщинами репродуктивного возраста. Уровни эстрадиола могут быть весьма вариабельными, что может привести к ухудшению симптомов в период менопаузального перехода (стадии от –2 до –1 по STRAW+10) [29, 30].

Антимюллеров гормон (АМГ) секретируется гранулезными клетками вторичных и преантральных фолликулов. Концентрация АМГ коррелирует с количеством ранних антральных фолликулов и является относительно стабильным показателем при регулярном менструальном

цикле. За 5 лет до последней менструации уровень АМГ заметно снижается, достигая уровня, ниже определяемого лабораторией, при наступлении менопаузы.

Ингибин представляет собой белок, продуцируемый клетками фолликулов. Ингибин является димером из ковалентно связанных α -субъединицы и одной из двух различных β -субъединиц, обозначаемых как β_A и β_B . В зависимости от β -субъединицы образуются гетеродимеры – ингибин А или ингибин В (рис. 2). Ингибин А секретируется желтым телом, а ингибин В – антральными и доминантными фолликулами. Оба ингибина подавляют секрецию ФСГ гипофизом.

В клетках фолликулов яичников также продуцируется активин – белок, стимулирующий высвобождение ФСГ. Концентрация активина регулируется в том числе с помощью механизма отрицательной обратной связи: при снижении уровня ингибина уровень активина повышается. При этом активин секретируется и в тканях головного мозга (с наибольшей концентрацией в гипофизе). Молекула активина представлена гомодимером, который состоит из 2 ковалентно связанных β -субъединиц ингибина, обозначаемых как активин А ($\beta_A\beta_A$) и активин В ($\beta_B\beta_B$) (рис. 2).

В поздней репродуктивной стадии (стадия –3а и –3b по STRAW+10) уровень ингибина снижается по мере повышения концентрации ФСГ. Таким образом, снижение секреции ингибина и соответствующее увеличение уровня активина (по механизму отрицательной обратной связи) могут способствовать увеличению секреции ФСГ при отсутствии изменений уровня эстрадиола [29].

Согласно данным Исследования женского здоровья нации (Study of Women's Health Across the Nation – SWAN), проведенного в США, менопаузальный переход может быть представлен 3 различными гормональными паттернами:

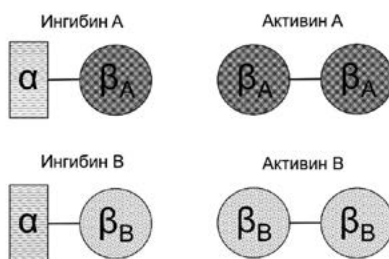


Рис. 2. Схематическое изображение молекул ингибина и активина

Fig. 2. Schematic representation of inhibin and activin molecules

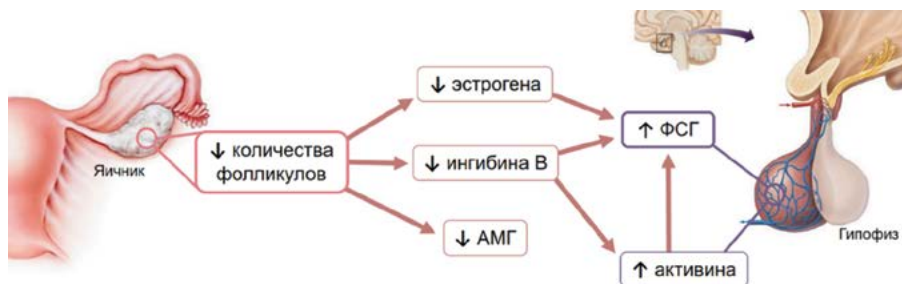


Рис. 3. Схема гормональных изменений, происходящих в период менопаузального перехода

Fig. 3. Diagram of the hormonal changes during the menopausal transition



- 1) повышением уровня эстрогена и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) с ановуляцией;
- 2) повышением уровня эстрогена без повышения уровня ФСГ;
- 3) отсутствием повышения уровня эстрадиола или ФСГ.

Данная разнородность объяснялась в том числе и этническими различиями чувствительности гипофиза к механизму отрицательной обратной связи [31].

Клинические проявления. Ряд физиологических изменений, обуславливающих менопаузальный переход, начинаются в среднем за 4 года до наступления менопаузы и могут значительно повлиять на качество жизни женщины. В период менопаузального перехода женщину могут беспокоить нерегулярный менструальный цикл, приливы, нарушения сна, расстройства настроения, сухость влагалища и другие (рис. 4) [19, 32, 33].

Практически все женщины сталкиваются с нерегулярностью менструального цикла в течение менопаузального перехода. Нормальный межменструальный интервал в репродуктивном возрасте составляет от 25 до 35 дней, однако во время раннего периода менопаузального перехода (стадия –2 по STRAW+10) он может увеличиваться до 40–50 дней. При этом уровень ФСГ в ранней фолликулярной фазе повышается, но не достигает значений более 25 МЕ/л [19, 22].

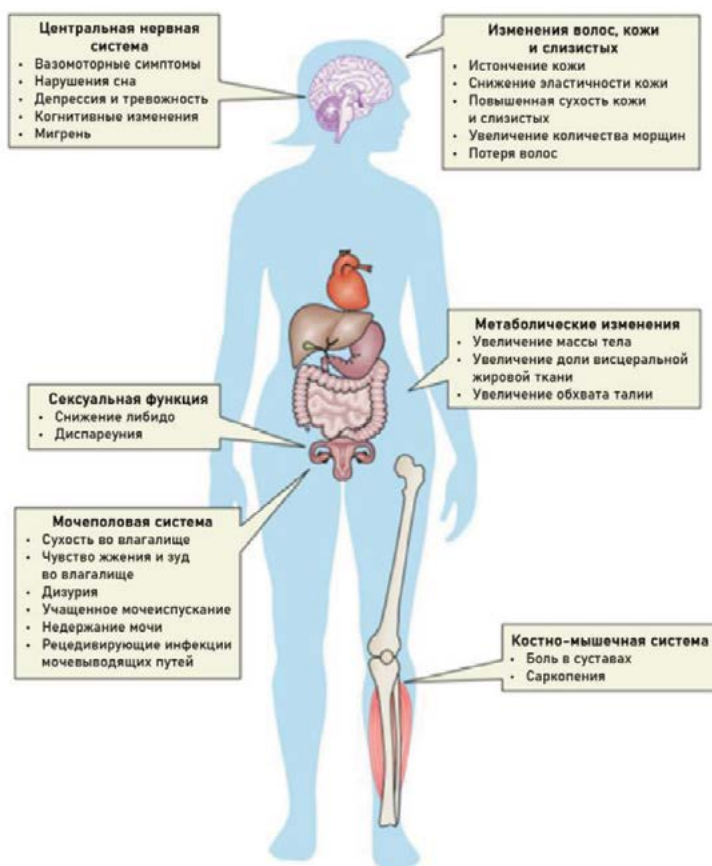


Рис. 4. Клинические проявления менопаузального синдрома [34]

Fig. 4. Clinical manifestations of menopausal syndrome [34]

Поздний период менопаузального перехода (стадия –1 по STRAW+10) обычно длится около 1–3 лет и отличается более резкими изменениями цикла с эпизодами аменореи и увеличением частоты ановуляции. Уровень ФСГ на данном этапе повышается более 25 МЕ/л. Стоит отметить, что у некоторых женщин эпизоды аменореи могут чередоваться с короткими овуляторными циклами, что может вызывать обильные менструальные кровотечения [19, 22].

Наиболее типичными и беспокоящими пациенток симптомами менопаузального перехода, перименопаузы и ранней постменопаузы являются приливы жара и приступы ночной потливости, которые возникают в среднем у 80% женщин. При этом около 20–30% женщин в данных возрастных периодах нуждаются в медицинской помощи [35, 36]. В период менопаузального перехода 40% женщин отмечают наличие приливов, однако в поздней стадии менопаузального перехода (стадия –1 по STRAW+10) и в раннем постменопаузальном периоде (стадия +1 по STRAW+10) доля женщин с такими симптомами повышается и составляет 60–80% [37].

Пациентки описывают приливы как ощущение жара в верхней части грудной клетки и в области лица, которое быстро распространяется на все тело. Данное состояние может сопровождаться обильным потоотделением, ознобом, ощущением сердцебиения, чувством беспокойства. Приливы длятся в среднем 2–4 минуты и случаются несколько раз в день [22].

Согласно данным Исследования женского здоровья нации (SWAN), средняя продолжительность приливов у женщин в перименопаузальном и постменопаузальном периодах составила 7,4 года. Стоит отметить, что у женщин, у которых приливы впервые появились в раннем перименопаузальном периоде, была выявлена наибольшая общая средняя длительность данных симптомов – 11,8 года. При появлении приливов в постменопаузальном периоде их общая средняя продолжительность была короче и составляла 3,4 года [31].

Приливы чаще возникают в ночной период, что, в свою очередь, может приводить к нарушениям сна. Однако у некоторых женщин в пери- и постменопаузальном периоде нарушения сна могут наблюдаться и при отсутствии приливов [38].

Согласно данным, полученным при исследовании сна в периоде менопаузального перехода, 38% женщин в возрасте от 40 до 55 лет сообщали о нарушениях сна. При этом наибольшая доля женщин, испытывающих проблемы со сном, была выявлена в группе позднего перименопаузального периода (стадия –1 по STRAW+10) и в группе хирургически индуцированной менопаузы – 44,5 и 47,6% соответственно [39].

Депрессивные расстройства также могут быть симптомом менопаузы. В 2006 г. в США было проведено восьмилетнее проспективное исследование взаимосвязи депрессивных расстройств и менопаузы. Согласно результатам данного исследования, диагноз «депрессия» в 2,5 раза чаще был выявлен в период менопаузального перехода по сравнению с пременопаузальным периодом. Эта ассоциация была наиболее значима для женщин с депрессивными или аффективными расстройствами в анамнезе [40].

Во время менопаузального перехода некоторых женщин могут беспокоить такие симптомы, как забывчивость, трудности с запоминанием. Однако в перекрестном исследовании, в котором приняли участие более 200 мужчин и женщин в возрасте 45–55 лет, женщины в позднем репродуктивном и перименопаузальном периоде превосходили мужчин того же возраста при выполнении заданий по оценке памяти. Данные половые различия нивелировались в постменопаузальном периоде. При этом более высокая концентрация эстрадиола в сыворотке крови у женщин была связана с лучшими показателями памяти [41, 42]. По результатам Исследования женского здоровья нации (SWAN), снижение когнитивной функции у женщин в постменопаузальном периоде не наблюдалось, однако повышенная тревога и депрессия могли значительно ухудшать показатели когнитивной функции [43].

Боль в суставах также может быть одним из менопаузальных симптомов и встречается у 50–60% женщин в возрасте 40–59 лет. Остается открытым вопрос, связан ли суставной болевой синдром с дефицитом эстрогена или с ревматологическими заболеваниями. Однако

по результатам исследования Инициативы по охране здоровья женщин (WHI) 2013 г., женщины со скованностью или болью в суставах статистически чаще отмечали улучшение суставных симптомов при применении эстрогенсодержащих препаратов по сравнению с плацебо [44–46].

В период менопаузального перехода вследствие дефицита эстрогенов у женщин может возникать мигрень. Чаще всего данные головные боли проявляются в виде менструальной мигрени – это мигренозная головная боль, которая возникает за 2 дня до начала менструации и продолжается первые 2 дня менструаций. Следует отметить, что при отсутствии у женщины других менопаузальных симптомов лечение мигрени проводится врачом-неврологом в соответствии со стандартами лечения мигренозных болей. Однако при сочетании мигрени с другими менопаузальными симптомами и при желании женщины начать прием менопаузальной гормональной терапии возможно применение трансдермальных форм эстрогена [47, 48].

Генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС) – совокупность симптомов, вызванных изменениями в половых губах, клиторе, влагалище, уретре и мочевом пузыре вследствие гипострогении у женщин в пери- и постменопаузе. Термин «генитоуринарный менопаузальный синдром» был предложен экспертами Международного общества по изучению сексуального здоровья женщины и Североамериканского общества по менопаузе в 2014 г. и заменил использовавшийся ранее термин «вульвовагинальная атрофия» [49, 50].

Как правило, данный синдром развивается позже, чем вазомоторные симптомы. В проспективном исследовании менопаузальных симптомов женщин в Австралии о проявлениях ГУМС сообщали 3% пациенток репродуктивного возраста, 4% пациенток – в раннем периоде менопаузального перехода, 21% женщин – в позднем периоде менопаузального перехода и 47% опрошенных – через 3 года после менопаузы [50–52].

ГУМС включает в себя следующие симптомы:

- вульвовагинальную сухость (испытывают до 93% пациенток);
- снижение количества смазки (до 92% женщин);
- диспареунию (80% женщин);
- чувство жжения, раздражения, зуд во влагалище (63,3% женщин);
- вагинальное кровотечение;
- снижение либидо;
- выделения из влагалища с неприятным запахом;
- леваторный синдром;
- симптомы со стороны мочевыводящих путей:
 - частое мочеиспускание,
 - императивные позывы к мочеиспусканию,
 - недержание мочи (28%),
 - дизурию (29%),
 - дискомфорт в области уретры,
 - гематурию,
 - рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей,
 - ишемию мочепузырного треугольника,
 - пролапс или карункул уретры [50, 53–55].

Факторами риска развития ГУМС являются:

- менопауза;
- двусторонняя овариэктомия;
- преждевременная недостаточность яичников;
- курение;
- злоупотребление алкоголем;
- снижение частоты половых контактов или воздержание;
- отсутствие в анамнезе родоразрешения через естественные родовые пути;

- лечение онкологических заболеваний (облучение органов малого таза, химиотерапия или гормональная терапия);
- другие причины гипоестрогенемии (например, послеродовой период, гипоталамическая аменорея) [55, 56].

Долговременными последствиями гипоестрогении являются остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания и деменция. При начале приема менопаузальной гормональной терапии (МГТ) до 60 лет риск развития остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний во время приема терапии в несколько раз меньше, чем у женщин, не принимающих МГТ. Стоит отметить, что однозначных данных по снижению риска деменции у женщин, принимающих МГТ, на сегодняшний день нет [57].

В 2015 г. были опубликованы результаты датского проспективного когортного исследования с участием более 4000 женщин. После 30-летнего наблюдения было выявлено, что низкий уровень эстрогена плазмы крови (ниже 5 перцентилей) был ассоциирован с увеличением риска развития ишемической болезни сердца на 44% [58].

В таблице систематизированы и представлены основные менопаузальные симптомы в соответствии с периодом их возникновения.

Диагностические подходы. Согласно решению экспертов Европейского общества по менопаузе и андропаузе (EMAS), Национального института здоровья Великобритании (NICE), диагноз «менопауза» или «перименопауза» у женщин старше 45 лет должен быть выставлен на основе клинических данных (вазомоторные симптомы, нерегулярные менструации, аменорея) без использования лабораторного тестирования [11, 57].

Эксперты Североамериканского общества по менопаузе разработали опросник для женщин пери- и постменопаузального периодов. Опросник состоит из 14 разделов, содержит ряд открытых и закрытых вопросов и позволяет врачу уже в начале приема владеть информацией об анамнезе жизни, семейном анамнезе, гинекологическом и акушерском анамнезе, а также о жалобах пациентки и ее опыте менопаузального перехода. Раздел, в котором пациентке предлагается отметить менопаузальные симптомы, которые ее беспокоят сейчас или в последние несколько недель, представлен на рис. 5 [59].

Наиболее типичное время проявления основных менопаузальных симптомов
Typical time of onset of the main menopausal symptoms

Менопаузальный переход		Постменопауза		
Стадия –2 по STRAW+10	Стадия –1 по STRAW+10	Стадия +1a/b по STRAW+10	Стадия +1c по STRAW+10	Стадия +2 по STRAW+10
Увеличение длительности менструального цикла до 40–50 дней	Более длительные эпизоды аменореи и частые ановуляции	Приливы	Симптомы ГУМС	Симптомы ГУМС
	Обильные менструальные кровотечения	Нарушения сна		Остеопороз
	Приливы	Суставная боль		Сердечно-сосудистые заболевания
	Нарушения сна			Деменция
	Депрессивные расстройства			
	Нарушения памяти			
	Мигрени			



Приливы	Совсем не беспокоит	Немного беспокоит	Беспокоит в умеренной степени	Очень беспокоит
Ночная потливость	☐	☐	☐	☐
Проблемы с засыпанием	☐	☐	☐	☐
Проблемы со сном	☐	☐	☐	☐
Дребезжание/трепетание в грудной клетке или в верхней части живота	☐	☐	☐	☐
Кожный зуд или ощущение «ползания мурашек»	☐	☐	☐	☐
Чувство усталости больше, чем обычно	☐	☐	☐	☐
Сложности с концентрацией	☐	☐	☐	☐
Ухудшение памяти	☐	☐	☐	☐
Раздражительность больше, чем обычно	☐	☐	☐	☐
Тревожность больше, чем обычно	☐	☐	☐	☐
Депрессивные мысли	☐	☐	☐	☐
Частые перемены настроения	☐	☐	☐	☐
Приступы плача	☐	☐	☐	☐
Головная боль	☐	☐	☐	☐
Частое мочеиспускание	☐	☐	☐	☐
Подтекание мочи	☐	☐	☐	☐
Боль или жжение во время мочеиспускания	☐	☐	☐	☐
Инфекции мочевыводящих путей	☐	☐	☐	☐
Недержание кала	☐	☐	☐	☐
Сухость во влагалище	☐	☐	☐	☐
Зуд во влагалище	☐	☐	☐	☐
Необычные выделения из влагалища	☐	☐	☐	☐
Вагинальные инфекции	☐	☐	☐	☐
Боль во время полового акта	☐	☐	☐	☐
Боль во влагалище во время полового акта	☐	☐	☐	☐
Кровянистые выделения после полового акта	☐	☐	☐	☐
Снижение либидо	☐	☐	☐	☐
Трудности в достижении оргазма	☐	☐	☐	☐
Ограничение сексуальной активности	☐	☐	☐	☐
Чувство вздутия живота	☐	☐	☐	☐
Повышенная чувствительность груди	☐	☐	☐	☐
Боль в суставах	☐	☐	☐	☐

Рис. 5. Опросник менопаузального здоровья, разработанный экспертами Североамериканского общества по менопаузе [59]

Fig. 5. Menopause Health Questionnaire developed by the North American Menopause Society [59]

Симптомы	Нет симптома	Проявление симптома	Умеренное проявление симптома	Проявление симптома
Быстрое или сильное сердцебиение	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Чувство напряженности, нервозности	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Нарушения сна	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Возбудимость	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Приступы тревоги, паники	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Трудности в концентрации внимания	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Чувство усталости или недостатка энергии	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Потеря интереса ко многим вещам	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Чувство недовольства или депрессия	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Плаксивость	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Раздражительность	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Чувство головокружения или обморок	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Давление или напряжение в голове, теле	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Чувство онемения и дрожь в различных частях тела	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Головные боли	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Мышечные и суставные боли	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Слабость в руках или ногах	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Затрудненное дыхание	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Приливы	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Ночная потливость	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Потеря интереса к сексу	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Общая сумма баллов по опроснику:				

Рис. 6. Шкала Грина [60]

Fig. 6. Greene Climacteric Scale [60]



ХГЧ — хорионический гонадотропин человека; ТТГ — тиреотропный гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.

* Диагноз «менопауза» или «перименопауза» у женщин старше 45 лет является клиническим и основывается на наличии нерегулярных менструаций и/или менопаузальных симптомов. Лабораторная диагностика не является необходимой.

† У женщин в возрасте 40-45 лет наличие нерегулярных менструаций и приливов является надежными критериями для постановки диагноза «менопауза». Тем не менее лабораторная оценка должна быть проведена в первую очередь для исключения эндокринологической патологии.

‡ Диагностические критерии ранней менопаузы: нерегулярные менструации, приливы при отсутствии другой эндокринологической патологии (заболевания щитовидной железы, гиперпролактинемия)

Рис. 7. Схема обследования при подозрении на наличие менопаузального состояния у женщины старше 40 лет [22]

Fig. 7. Evaluation of suspected menopause in females >40 years [22]

Согласно клиническим рекомендациям Российского общества акушеров-гинекологов «Менопауза и климактерическое состояние у женщины», при сборе жалоб рекомендуется проводить анкетирование с помощью шкалы Грина для определения степени тяжести симптомов менопаузы (рис. 6). Сумма баллов менее 12 позволяет оценить степень выраженности менопаузальных симптомов как слабую, 12–19 баллов – среднюю степень, 20 баллов и более – тяжелую степень [60].

Эксперты Системы поддержки принятия медицинских решений и непрерывного медицинского образования UpToDate предлагают следующую схему для определения менопаузы у женщины старше 40 лет (рис. 7). У женщин в возрасте старше 45 лет эксперты UpToDate не рекомендуют использовать лабораторные методы, однако при наличии у женщин нерегулярного менструального цикла и/или приливов рекомендуют провести тестирование на наличие хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) для исключения беременности [22].

Несколько другие подходы к диагностике необходимы для женщин, принимающих оральные контрацептивы, или женщин, у которых была проведена гистерэктомия/абляция эндометрия.

Согласно рекомендациям экспертов UpToDate, женщинам в возрасте 50–51 года необходимо прекратить прием оральных контрацептивов и через 2–4 недели измерить уровень ФСГ в сыворотке крови. Если уровень ФСГ ≥ 25 МЕ/л, следовательно, пациентка находится на этапе менопаузального перехода.

У женщин, перенесших гистерэктомию или абляцию эндометрия, менопаузальное состояние не может быть определено по характеристикам менструального цикла. В данном случае эксперты UpToDate также рекомендуют измерение концентрации ФСГ. Уровень ФСГ

в сыворотке >25 МЕ/л, особенно на фоне приливов, свидетельствует о позднем периоде менопаузального перехода (стадия –1 по STRAW+10). У женщин в постменопаузе ФСГ будет значительно выше (70–100 МЕ/л) [22, 61].

Согласно клиническим рекомендациям Российского общества акушеров-гинекологов «Менопауза и климактерическое состояние у женщины», исследование уровня ФСГ в сыворотке крови может быть рекомендовано женщинам до 45 лет с менопаузальными симптомами (аменорея / нерегулярные менструации), женщинам до 45 лет с синдромом поликистозных яичников, аблацией эндометрия или женщинам, нуждающимся в дифференциальной диагностике аменореи, женщинам до 45 лет после гистерэктомии без придатков [60].

Современные стратегии коррекции менопаузального (климактерического) синдрома

Для облегчения симптомов менопаузы могут применяться методы гормональной и негормональной терапии. К негормональным методам относятся модификация образа жизни, антидепрессанты, лубриканты. Модификация образа жизни включает в себя регулярную физическую активность, рациональное питание, отказ от вредных привычек (курение, алкоголь), снижение массы тела при ожирении [18, 57].

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) является наиболее эффективным методом лечения вазомоторных симптомов и генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС). Соблюдение критериев для назначения МГТ позволяет получить наиболее качественный ответ на терапию и минимизировать число побочных эффектов [18, 62]. Основными критериями для назначения МГТ являются:

- возраст до 60 лет или длительность постменопаузы менее 10 лет;
- сохранение интенсивности менопаузальных симптомов, несмотря на модификацию образа жизни;
- отсутствие маточных кровотечений неясной этиологии, эстрогензависимых злокачественных новообразований (например, рак эндометрия), рака молочной железы, тромбозов, активных заболеваний печени и желчного пузыря [62, 63].

В 2009 г. были опубликованы данные байесовского метаанализа, который включал в себя результаты 19 рандомизированных исследований с участием 16000 женщин (средний возраст 55 лет). Было выявлено снижение смертности среди молодых постменопаузальных женщин, принимавших МГТ, по сравнению с женщинами, не использовавшими МГТ [64].

По результатам метаанализа, проведенного американскими исследователями в 2015 г., прием МГТ не влияет на общую смертность, смертность от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Стоит отметить, что женщины, которые были включены в данное исследование, в среднем принимали менопаузальную терапию в течение 4,6 года [65].

Согласно данным американского проспективного когортного исследования 2018 г., в котором приняли участие 8801 женщина (медиана возраста 73 года), длительный прием менопаузальной гормональной терапии ассоциирован со снижением всех случаев смерти. При этом риск смерти был наиболее низким среди женщин, принимавших МГТ в течение 15 лет и более [66].

По результатам популяционного когортного исследования 2018 г., где использовались данные Британского биобанка, у женщин в постменопаузе без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, принимавших МГТ в течение минимум 3 лет, были выявлены лучшие показатели структуры и функции сердца по сравнению с женщинами, никогда не использовавшими МГТ [67].

В 2023 г. были опубликованы данные швейцарского поперечного исследования, в котором приняли участие около 1000 постменопаузальных женщин. В результате было выявлено, что наступление менопаузы до 45 лет приводило к развитию нарушений метаболизма глюкозы и повышенному риску развития сахарного диабета 2-го типа. При этом риск сердечно-сосудистых заболеваний существенно не менялся в зависимости от возраста наступления менопаузы (до 45 лет или после 45 лет) [68].

Согласно рекомендациям Корейского общества по менопаузе 2020 г., перед назначением менопаузальной гормональной терапии рекомендуется провести следующие обследования:

- сбор анамнеза;
- физикальное обследование;
- гинекологический осмотр со взятием цитологического мазка;
- УЗИ органов малого таза;
- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови (исследование функции печени, почек, гликемии натощак, липидный профиль);
- маммографию;
- денситометрию.

При наличии индивидуальных факторов риска также необходимо оценить функцию щитовидной железы, провести УЗИ молочных желез и биопсию эндометрия. В зависимости от клинической картины и индивидуальных факторов риска все обследования проводятся раз в 1–2 года [62].

Эксперты Национальной системы здравоохранения Великобритании в 2020 г. предложили схему по назначению терапии при менопаузальных симптомах (рис. 8). На данной схеме все симптомы объединены в 4 группы: вазомоторные, психологические симптомы, нарушения сексуальной функции, урогенитальная атрофия [63].



Рис. 8. Рекомендации по подбору терапии менопаузальных симптомов, предложенные экспертами Национальной системы здравоохранения Великобритании [63]

Fig. 8. Guidelines for the therapy of menopause symptoms by the UK National Health System [63]

В 2022 г. американские исследователи опубликовали результаты ретроспективного обзора электронных медицинских карт 1016 пациенток 40–60 лет, испытывающих вазомоторные симптомы, ассоциированные с менопаузой. Основным критерием для включения женщин в исследование было наличие приливов жара как минимум 2 раза в сутки. По результатам данного исследования, около 40% женщин не получили медикаментозную терапию, а около 13% не получили никакого вида лечения согласно медицинской документации. Также у половины участниц, несмотря на наличие в среднем около 4 менопаузальных симптомов, лечение было получено только спустя 6 месяцев после 1 визита к врачу. Авторы исследования подчеркивают необходимость обучения врачей своевременному назначению терапии при менопаузальном синдроме, а также обучению пациенток своевременному обращению за помощью при наличии менопаузальных симптомов [69].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблематика менопаузального перехода является относительно новым подходом для раннего выявления и коррекции менопаузального синдрома в современной медицинской практике, что подчеркивает необходимость освещения данного вопроса среди врачей. На сегодняшний день существует большое количество международных сообществ, которые дают современные клинические рекомендации по диагностике и лечению состояний, связанных с менопаузой. В большинстве случаев диагноз «менопауза» является клиническим и может быть выставлен при первичном обращении. Тактика лечения менопаузальных симптомов вырабатывается вместе с пациенткой и обязательно включает в себя модификацию образа жизни и отказ от вредных привычек. При принятии решения о назначении МГТ необходимо учитывать противопоказания и критерии для назначения данной терапии с целью снижения риска смертности и улучшения качества жизни женщины.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. O'Dowd M.J., Philipp E.E. *The history of obstetrics and gynaecology*. London: CRC press; 2000. 720 p.
2. Kohn G.E., Rodriguez K.M., Hotaling J., Pastuszak A.W. The History of Estrogen Therapy. *Sexual Medicine Reviews*. 2019;7(3):416–421. doi: 10.1016/j.sxm.2019.03.006
3. De Gardanne C.P.L. *De La Menopause: ou De L'age Critique des Femmes*. 2nd ed. Paris: Mequignon-Marvis; 1821. 468 p. (in French)
4. Foxcroft L. *Hot Flushes, Cold Science: A History of the Modern Menopause*. London: Granta Books; 2009. 330 p.
5. Savage G.H. A lecture on the mental diseases of the climacteric. *Lancet*. 1903;162(1272):1209–1213. doi: 10.1016/S0140-6736(01)36448-6
6. Wilson R.A. *Feminine Forever*. London: W.H. Allen; 1966. 192 p.
7. Baber R.J., Wright J. A brief history of the International Menopause Society. *Climacteric*. 2017;20(2):85–90. doi: 10.1080/13697137.2017.1270570
8. Van Keep P.A., Greenblatt R., Albeaux-Fernet M. *Consensus on Menopause Research: A Summary of International Opinion*. Lancaster: MTP Press; 1976. 80 p.
9. The North American Menopause Society. 2023. Available at: <http://www.menopause.org> (accessed 13 March 2023).
10. British Menopause Society. 2023. Available at: <http://www.thebms.org.uk> (accessed 15 March 2023).
11. European Menopause and Andropause Society. 2023. Available at: <http://www.emas-online.org> (accessed 15 March 2023).
12. World Health Organization. WHO Scientific Group on Research on the Menopause in the 1990s. *Research on the menopause in the 1990s: report of a WHO scientific group*. Geneva: World Health Organization; 1996. 107 p.
13. SWAN: Study of Women's Health Across the Nation. 2023. Available at: <http://www.swanstudy.org/about/about-swan> (accessed 10 April 2023).
14. Soules M.R., Sherman S., Parrott E., Rebar R., Santoro N., Utian W., Woods N. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertility and Sterility*. 2001;76(5):874–878. doi: 10.1016/S0015-0282(01)02909-0
15. International Menopause Society. 2023. Available at: <http://www.imsociety.org> (accessed 15 March 2023).
16. Rees M., Abernethy K., Bachmann G., Bretz S., Ceausu I., Durmusoglu F., Erkkola R., Fistonc I., Gambacciani M., Geukes M., Goulis D.G., Griffiths A., Hamoda H., Hardy C., Hartley C., Hirschberg A.L., Kydd A., Marshall S., Meczekalski B., Mendoza N., Mueck A., Persand E., Riach K., Smetnik A., Stute P., van Trotsenburg M., Yuksel N., Weiss R., Lambrinoudaki I. The essential menopause curriculum for healthcare professionals: A European Menopause and Andropause Society (EMAS) position statement. *Maturitas*. 2022;158:70–77. doi: 10.1016/j.maturitas.2021.12.001
17. Shifren J.L., Gass M.L.S. The North American Menopause Society Recommendations for Clinical Care of Midlife Women. *Menopause*. 2014;21(10):1038–1062. doi: 10.1097/GME.0000000000000319
18. Baber R.J., Panay N., Fenton A., IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166
19. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P., Rebar R.W., Sherman S., Sluss P.M., de Villiers T.J., STRAW+10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric*. 2012;15(2):105–114. doi: 10.1097/gme.0b013e31824d8f40

20. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. 2019. Available at: <https://www.icd.who.int/browse10/2019/en> (accessed 10 March 2023).
21. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (ICD-11 MMS). 2023. Available at: <https://www.icd.who.int/browse11> (accessed 10 March 2023).
22. UpToDate: Clinical manifestations and diagnosis of menopause. 2023. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-menopause> (accessed 10 March 2023).
23. United Nations Department of Economic and Social Affairs. *World Economic Situation and Prospects*. New York: United Nations; 2021. 172 p.
24. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World Population Ageing 2019: Highlights*. New York: United Nations; 2019. 38 p.
25. National Statistical Committee of the Republic of Belarus. Available at: <http://dataportal.belstat.gov.by/Indicators/> (accessed 5 March 2023). (in Russian)
26. Makara-Studzinska M.T., Kryś-Noszczyk K.M., Jakiel G. Epidemiology of the symptoms of menopause – an intercontinental review. *Menopause Review*. 2014;13(3):203–211. doi: 10.5114/pm.2014.43827
27. Leiblum S.R., Koochaki P.E., Rodenberg C.A., Barton I.P., Rosen R.C. Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women: US results from the Women's International Study of Health and Sexuality (WISHeS). *Menopause*. 2006;13(1):46–56. doi: 10.1097/01.gme.0000172596.76272.06
28. Nappi R.E., Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) – results from an international survey. *Climacteric*. 2012;15(1):36–44. doi: 10.3109/13697137.2011.647840
29. Gardner D.G., Shoback D. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*. Ninth Edition. New York: McGraw-Hill Medical; 2011. 880 p.
30. Melmed S., Auchus R.J., Goldfine A.B., Koenig R.J., Rosen C.J. *Williams Textbook of Endocrinology*. Fourteenth Edition. Elsevier; 2020. 1792 p.
31. Avis N.E., Crawford S.L., Greendale G., Bromberger J.T., Everson-Rose S.A., Gold E.B., Hess R., Joffe H., Kravitz H.M., Tepper P.G., Thurston R.C.; Study of Women's Health Across the Nation. Duration of Menopausal Vasomotor Symptoms Over the Menopause Transition. *JAMA Internal Medicine*. 2015;175(4):531–539. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8063
32. Burger H.G., Hale G.E., Dennerstein L., Robertson D.M. Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. *Menopause*. 2008;15(4):603–612. doi: 10.1097/gme.0b013e318174ea4d
33. Burger H.G. Unpredictable endocrinology of the menopause transition: clinical, diagnostic and management implications. *Menopause International*. 2011;17(4):153–154. doi: 10.1258/mi.2011.011026
34. Monteleone P., Mascagni G., Giannini A., Genazzani A. R., Simoncini T. Symptoms of menopause — global prevalence, physiology and implications. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14(4):199–215. doi: 10.1038/nrendo.2017.180
35. Gold E.B., Colvin A., Avis N., Bromberger J., Greendale G.A., Powell L., Sternfeld B., Matthews K. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. *American Journal of Public Health*. 2006;96(7):1226–1235. doi: 10.2105/AJPH.2005.066936
36. Randolph J.F. Jr., Sowers M., Bondarenko I., Gold E.B., Greendale G.A., Bromberger J.T., Brockwell S.E., Matthews K.A. The relationship of longitudinal change in reproductive hormones and vasomotor symptoms during the menopausal transition. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(11):6106–6112. doi: 10.1210/jc.2005-1374
37. Thurston R.C., Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health across the Nation. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2011;38(3):489–501. doi: 10.1016/j.ogc.2011.05.006
38. Hansen K.R., Knowlton N.S., Thyer A.C., Charleston J.S., Soules M.R., Klein N.A. A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. *Human Reproduction*. 2008;23(3):699–708. doi: 10.1093/humrep/dem408
39. Kravitz H.M., Ganz P.A., Bromberger J., Powell L.H., Sutton-Tyrrell K., Meyer P.M. Sleep difficulty in women at midlife: a community survey of sleep and the menopausal transition. *Menopause*. 2003;10(1):19–28. doi: 10.1097/00042192-200310010-00005
40. Freeman E.W., Sammel M.D., Lin H., Nelson D.B. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Archives of General Psychiatry*. 2006;63(4):375–382. doi: 10.1001/archpsyc.63.4.375
41. Greendale G.A., Karlamangla A.S., Maki P.M. The Menopause Transition and Cognition. *JAMA*. 2020;323(15):1495–1496. doi: 10.1001/jama.2020.1757
42. Rentz D.M., Weiss B.K., Jacobs E.G., Cherkerzian S., Klibanski A., Remington A., Aizley H., Goldstein J.M. Sex differences in episodic memory in early midlife: impact of reproductive aging. *Menopause*. 2017;24(4):400–408. doi: 10.1097/GME.0000000000000771
43. Karlamangla A.S., Lachman M.E., Han W., Huang M., Greendale G.A. Evidence for Cognitive Aging in Midlife Women: Study of Women's Health Across the Nation. *PLoS One*. 2017;12(1). doi: 10.1371/journal.pone.0169008
44. Blümel J.E., Chedraui P., Baron G., Belzares E., Bencosme A., Calle A., Danckers L., Espinoza M.T., Flores D., Gomez G., Hernandez-Bueno J.A., Izaguirre H., Leon-Leon P., Lima S., Mezones-Holgún E., Monterrosa A., Mostajo D., Navarro D., Ojeda E., Onatra W., Royer M., Soto E., Tserotas K., Vallejo M.S. Menopause could be involved in the pathogenesis of muscle and joint aches in mid-aged women. *Maturitas*. 2013;75(1):94–100. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.02.012
45. Szoek C.E., Cicuttini F.M., Guthrie J.R., Dennerstein L. The relationship of reports of aches and joint pains to the menopausal transition: a longitudinal study. *Climacteric*. 2008;11(1):55–62. doi: 10.1080/13697130701746006
46. Dugan S.A., Powell L.H., Kravitz H.M., Everson Rose S.A., Karavolos K., Luborsky J. Musculoskeletal pain and menopausal status. *The Clinical Journal of Pain*. 2006;22(4):325–331. doi: 10.1097/01.aip.0000208249.07949.d5
47. Canonico M., Carcaillon L., Plu-Bureau G., Oger E., Singh-Manoux A., Tubert-Bitter P., Elbaz A., Scarabin P.Y. Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Stroke: Impact of the Route of Estrogen Administration and Type of Progestogen. *Stroke*. 2016;47(7):1734–1741. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013052
48. UpToDate: Estrogen associated migraine including menstrual migraine. 2023. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/estrogen-associated-migraine-including-menstrual-migraine> (accessed 11 March 2023).
49. Portman D.J., Gass M.L. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 2014;21(10):1063–1068. doi: 10.1097/GME.0000000000000329
50. UpToDate: Genitourinary syndrome of menopause vulvovaginal atrophy clinical manifestations and diagnosis. 2023. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/genitourinary-syndrome-of-menopause-vulvovaginal-atrophy-clinical-manifestations-and-diagnosis> (accessed 12 March 2023).
51. Dennerstein L., Dudley E.C., Hopper J.L., Guthrie J.R., Burger H.G. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstetrics & Gynecology*. 2000;96(3):351–358. doi: 10.1016/s0029-7844(00)00930-3
52. Woods N.F., Mitchell E.S. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. *The American Journal of Medicine*. 2005;19(12):14–24. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.09.031

53. Angelou K., Grigoriadis T., Diakosavvas M., Zacharakis D., Athanasiou S. The Genitourinary Syndrome of Menopause: An Overview of the Recent Data. *Cureus*. 2020;12(4). doi: 10.7759/cureus.7586
54. Moral E., Delgado J.L., Carmona F., Caballero B., Guillán C., González P.M., Suárez-Almaraz J., Velasco-Ortega S., Nieto C., the writing group of the GENISSE study. Genitourinary syndrome of menopause. Prevalence and quality of life in Spanish postmenopausal women. The GENISSE study. *Climacteric*. 2018;21(2):167–173. doi: 10.1080/13697137.2017.1421921
55. Farrell Am. E. Genitourinary syndrome of menopause. *Australian Family Physician*. 2017;46(7):481–484.
56. Gandhi J., Chen A., Dagur G., Suh Y., Smith N., Cali B., Khan S.A. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;215(6):704–711. doi: 10.1016/j.ajog.2016.07.045
57. Menopause: diagnosis and management NICE guideline. 2015. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng23> (accessed 20 March 2023).
58. Benn M., Voss S.S., Holmegard H.N., Jensen G.B., Tybjaerg-Hansen A., Nordestgaard B.G. Extreme concentrations of endogenous sex hormones, ischemic heart disease, and death in women. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2015;35(2):471–477. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304821
59. Menopause Health Questionnaire, The North American Menopause Society. 2005. Available at: <https://www.menopause.org/publications/clinical-practice-materials/menopause-health-questionnaire> (accessed 21 March 2023).
60. Clinical Guidelines: Menopause and climacteric in women. 2021. Available at: https://www.cr.minzdrav.gov.ru/recomend/117_2 (accessed 20 March 2023) (in Russian).
61. Randolph J.F. Jr., Zheng H., Sowers M.R., Crandall C., Crawford S., Gold E.B., Vuga M. Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96(3):746–754. doi: 10.1210/jc.2010-1746
62. Academic Committee of the Korean Society of Menopause, Lee S.R., Cho M.K., Cho Y.J., Chun S., Hong S.H., Hwang K.R., Jeon G.H., Joo J.K., Kim S.K., Lee D.O., Lee D.Y., Lee E.S., Song J.Y., Yi K.W., Yun B.H., Shin J.H., Chae H.D., Kim T. The 2020 Menopausal Hormone Therapy Guidelines. *Journal of Menopausal Medicine*. 2020;26(2):69–98. doi: 10.6118/jmm.20000
63. Narang H., Jain S., Maroni K., Miller P., Ritchie R. *Menopause and HRT (Common gynaecological conditions leading to referral)*. 2020. Available at: <https://nhslguidelines.scot.nhs.uk/media/1635/menopause-and-hrt-29062021.pdf> (accessed 2 April 2023).
64. Salpeter S.R., Cheng J., Thabane L., Buckley N.S., Salpeter E.E. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *The American Journal of Medicine*. 2009;122(11):1016–1022.
65. Benkhadra K., Mohammed K., Al Nofal A., Carranza Leon B.G., Alahdab F., Faubion S., Montori V.M., Abu Dabrh A.M., Zúñiga Hernández J.A., Prokop L.J., Murad M.H. Menopausal Hormone Therapy and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015;100(11):4021–4028. doi: 10.1210/jc.2015-2238
66. Paganini-Hill A., Corrada M.M., Kawas C.H. Increased longevity in older users of postmenopausal estrogen therapy: the Leisure World Cohort Study. *Menopause*. 2018;25(11):1256–1261. doi: 10.1097/GME.0000000000001227
67. Sanghvi M.M., Aung N., Cooper J.A., Paiva J.M., Lee A.M., Zemrak F., Fung K., Thomson R.J., Lukaschuk E., Carapella V., Kim Y.J., Harvey N.C., Piechnik S.K., Neubauer S., Petersen S.E. The impact of menopausal hormone therapy (MHT) on cardiac structure and function: Insights from the UK Biobank imaging enhancement study. *PLoS One*. 2018;13(3). doi: 10.1371/journal.pone.0194015
68. Roa-Díaz Z.M., Wehrli F., Lambrinoudaki I., Gebhard C., Baumgartner I., Marques-Vidal P., Bano A., Raguindin P.F., Muka T. Early menopause and cardiovascular risk factors: a cross-sectional and longitudinal study. *Menopause*. 2023. Available at: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002184> (Accessed 10 May 2023).
69. DePree B., Houghton K., Shiozawa A., Esterberg E., King D.D., Kim J., Mancuso S. Treatment and resource utilization for menopausal symptoms in the United States: a retrospective review of real-world evidence from US electronic health records. *Menopause*. 2023;30(1):70–79. doi: 10.1097/GME.0000000000002095