

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ОБОСОБЛЕННОЕ СТРУКТУРНОЕ ПОДРАЗДЕЛЕНИЕ
«РОССИЙСКИЙ ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР»

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ГЕРОНТОЛОГОВ И ГЕРИАТРОВ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Профилактика преждевременного старения у женщин

Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В.,
Доброхотова Ю.Э., Хашукоева А.З., Дудинская Е.Н.

МОСКВА 2018

Коллектив авторов:

Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Котовская Ю.В.,
Доброхотова Ю.Э., Хашукоева А.З., Дудинская Е.Н.

Методические рекомендации содержат материалы по основам профилактики преждевременного старения у женщин в периоды пред-, пери- и постменопаузы. Рассмотрены практические аспекты ведения пациенток с менопаузальным синдромом, его осложнениями, остеопорозом, недержанием мочи, депрессией. Приведены рекомендации по медикаментозной и немедикаментозной терапии менопаузального синдрома с учетом вопроса профилактики преждевременного старения.

Методические рекомендации предназначены для врачей общей практики, терапевтов, гериатров, семейный врачей, гинекологов, эндокринологов.

Содержание

Список сокращений

Введение

Преждевременное старение

Диагностика менопаузального статуса

Принципы назначения менопаузальной гормональной терапии

Стиль жизни и альтернативная терапия

Сердечно-сосудистые заболевания у женщин в пре- и постменопаузе

Остеопороз у женщин старше 40 лет

Генитоуринарный синдром в менопаузе

Сексуальная дисфункция

Список литературы

Список сокращений

Ca⁺⁺ – кальций ионизированный

K⁺ – калий

Mg⁺⁺ – магний

Na⁺ – натрий

STRAW – Stages of Reproductive Aging Workshop

АД – артериальное давление

АМГ – антимюллеров гормон

ВВА – вульвовагинальная атрофия

ВТЭ – венозная тромбоэмболия

E2 – эстрадиол

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КОК – комбинированный оральные контрацептив

ЛПВП-ХС – холестерин липопротеидов высокой плотности

ЛПНП-ХС – холестерин липопротеидов низкой плотности

МГТ – менопаузальная гормональная терапия

ОХС – общий холестерин

ПТГ – паратиреоидный гормон

СНС – симпатическая нервная система

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

УСМ – урогенитальный синдром менопаузы

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЧАФ – число антральных фолликулов

То, как мы будем стареть, зависит от нас!

«Вечерние часы жизни могут быть самыми прекрасными, подобно тому, как красивейшие лепестки цветка распускаются последними!»

Сэмюэль Смайлс, шотландский писатель и реформатор

ВВЕДЕНИЕ

В России, как и во всем мире наблюдается тенденция к увеличению продолжительности жизни. Так, к 2025 году каждая вторая женщина перешагнет 45-летний возрастной порог. Общая численность женщин старше 50 лет на Земле в настоящее время составляет более 500 млн, в России около 30% всего населения составляют женщины в возрасте 40-69 лет (29 млн). Длительность постменопаузы составляет 30-40% от всей продолжительности жизни женщины и треть своей жизни женщина проводит в состоянии эстрогенного дефицита. Несмотря на большую по сравнению с мужчинами продолжительность жизни женщин, эти «дополнительные» годы, к сожалению, нередко омрачаются потерей здоровья и общего благополучия (1, 2, 3). Поэтому во многих странах мира усилия правительства, официальных органов здравоохранения, исследователей и практических врачей направлены на достижение одной цели - здорового или успешного старения (1, 4).

Согласно демографическим прогнозам, к 2030 году более 1,2 млрд женщин вступят в период менопаузы. В нашей стране, по сведениям статистических данных, более 39% граждан пенсионного возраста продолжают работать, из этого количества 50% - женщины порядка 55–59 лет (1, 5). Менопауза или климактерий (климакс) - это преддверие старости, но не сама старость, а закономерный физиологический процесс, который невозможно остановить, однако необходимо помочь женщине чувствовать себя уверенно и комфортно в любой ситуации.

СИНДРОМ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ

Особенностью функционирования репродуктивной системы является ее постепенное прижизненное угасание: с 35 лет – репродуктивной, с 45–50 – менструальной и гормональной функций (4, 5, 6).

Наиболее актуальным направлением в современной медицине является своевременное выявление и лечение синдрома преждевременного старения у женщин. Различают физиологическое и преждевременное старение.

Физиологическое старение определяется как естественное начало и постепенное развитие инволюционных (возрастных) изменений, ограничивающих способность организма к адаптации к окружающей среде.

Преждевременное старение - наиболее часто встречающаяся форма старения людей в возрасте после 40-50 лет, которая проявляется частичным или общим ускорением темпа старения, приводящее к тому, что человек «опережает» средний уровень старения своей возрастной группы. Совокупность патологических изменений, характерных для описываемого феномена, получил название *синдрома преждевременного старения*. Синдром преждевременного старения является новым междисциплинарным направлением медицинской науки и практики, основанным на подходах доказательной медицины и включает в себя индивидуализированное раннее выявление, профилактику, лечение и реабилитацию клинических состояний и заболеваний, ассоциированных с возрастом.

Старение организма и репродуктивной системы — генетически запрограммированный процесс, в результате которого происходит физиологическое ослабление механизмов регуляции, постепенно прекращается координация физиологических процессов, ослабевают компенсаторные реакции.

Продолжительность жизни женщины тесно связана с ее репродуктивным здоровьем. К факторам женского здоровья, предположительно оказывающим влияние на продолжительность жизни, относят возраст менархе, количество беременностей, их течение, количество родов, искусственных и самопроизвольных аборт, менопаузу (1, 6).

Клинико-гормональная характеристика этапов старения репродуктивной системы представлена в результатах 10-летних крупных когортных исследований (STRAW+10 – Stages of Reproductive Aging Workshop) (Рисунок 1).

Для определения трех основных стадий (репродуктивный период, менопаузальный переход и постменопауза) используются стандартные термины, каждый из которых далее подразделяется на ранний, расцвет (только репродуктивный период) и поздний этапы. В общей сложности существует всего десять отдельных стадий, обозначенных от -5 до +2. (6, 7, 8).

Разработаны четко очерченные критерии STRAW+10, которые выделяют:

1. **Поздний репродуктивный период**, который подразделяется на 2 стадии (-3b и -3a), в рамках которых выявляются низкие значения антимюллерового гормона (АМГ) и, возможно ингибина В и числа антральных фолликулов (ЧАФ).
 - Стадия -3b характеризуется регулярными менструациями и отсутствием выраженных колебаний уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в ранней фолликулиновой фазе.
 - Стадия -3a проявляется незначительными изменениями характера менструальных циклов (чаще – укорочение цикла) на фоне повышения и более выраженной вариабельности уровня ФСГ.
2. **Переходный период** (переход к менопаузе), вне зависимости от возраста женщины, определяется с момента увеличения вариабельности менструальных циклов, когда самые длинные и самые короткие циклы отличаются по своей продолжительности на 7 дней.
 - Ранняя стадия переходного периода (стадия -2) характеризуется колебанием уровня ФСГ с тенденцией к его повышению в фолликулиновой фазе;
 - Появление периодов аменореи более 60 дней свидетельствует о наступлении поздней стадии переходного периода (стадия -1), которая может продолжаться от 1-го года до 3-х лет и нередко сопровождается появлением первых вазомоторных, психологических, урогенитальных симптомов дефицита эстрогенов.

3. **Менопауза** – стойкое прекращение менструаций, это последняя самостоятельная менструация, обусловленная возрастным снижением и «выключением» гормональной и репродуктивной функции яичников. Дата оценивается ретроспективно: спустя 12 месяцев отсутствия менструации. Выделяют преждевременную менопаузу (до 40 лет), раннюю (40-45 лет), своевременную (46-54 года) и позднюю (старше 55 лет). Начало менопаузы – это специфический *вестник* необходимости коррекции симптомов и благоприятной возможности проведения профилактической стратегии для улучшения качества и увеличения продолжительности жизни.

4. **Перименопауза** включает переходный период и первый год постменопаузы.

5. **Постменопауза** подразделяется на раннюю и позднюю стадии. Ранняя постменопауза длится в течение 5-8 лет и состоит из 3-х стадий (+1a, +1b, +1c).

- **Стадия +1a** соответствует завершению 12-месячного периода аменореи, необходимого для подтверждения наступления менопаузы и означает также завершение перименопаузы.
- **Стадия +1b** также длится 1 год и завершается в момент стабилизации уровня ФСГ и эстрадиола (E2). В этот период вероятность появления вазомоторных симптомов резко возрастает или они усиливаются.
- **Стадия +1c** – период стабилизации высокого содержания ФСГ и низкого уровня E2 и может продолжаться от 3-х до 6 лет.
- **Поздняя постменопауза (стадия +2)**, характеризуется изменениями, связанными с соматическим старением и проявлениями генитоуринарного синдрома. Вазомоторные симптомы менее выражены, но могут персистировать в 15% случаев длительное время. На первый план выходит соматическое старение.

Начиная с переходного периода в организме женщины возникают и манифестируют многие хронические заболевания, которые оказывают влияние как на качество, так и на продолжительность жизни: трудности в реализации репродуктивной функции, гормональный дисбаланс, увеличение количества

гинекологических заболеваний, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз и остеоартроз, избыточный вес, ожирение, снижение физической активности, увеличение риска онкологических заболеваний, урогенитальные нарушения, сексуальная дисфункция, снижение когнитивных функций, расстройство интеллекта, депрессия (8, 9, 10, 11).

Переходный период открывает возможности для профилактики заболеваний, сопровождающих данный период, что позволит улучшить качество жизни и повысить ее продолжительность.

	Менархе				ПМ (0)						
Стадия	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2	
Терминология	РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПЕРИОД				ПЕРЕХОДНЫЙ ПЕРИОД		ПОСТМЕНОПАУЗА				
	Ранний	Расцвет	Поздний		Ранний	Поздний	Ранний		Поздний		
					<i>Перименопауза</i>						
Продолжительность	<i>различная</i>				<i>различная</i>	1 – 3 года	2 года (1 + 1)	3 – 6 лет	<i>Остальной период жизни</i>		
ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ											
Менструальный цикл	Различный или регулярный характер	Регулярный	Регулярный	Незначительные изменения по обильности/продолжительности	Различная продолжительность, стабильные (от 7 дней и выше) колебания по продолжительности последовательных циклов	Продолжительность аменореи от 60 дней и более					
ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ КРИТЕРИИ											
Эндокринные ФСГ АМГ Ингибин В			Низкий <i>Низкий</i>	Различный* Низкий <i>Низкий</i>	↑ Различный* Низкий <i>Низкий</i>	↑ > 25 МЕ/л ** Низкий <i>Низкий</i>	Различный* Низкий <i>Низкий</i>	Стабильный* Очень низкий Очень низкий			
Число антральных фолликулов			Низкое	Низкое	Низкое	Низкое	Очень низкое	Очень низкое			
ОПИСАТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ											
Симптомы						Вазомоторные симптомы <i>Вероятно</i>	Вазомоторные симптомы <i>Весьма вероятно</i>			Усугубление симптомов атрофии мочепоолового тракта	

Рисунок 1. Стадии старения репродуктивной системы женщин согласно Stages of Reproductive Aging Workshop + 10.

ПМ - последняя менструация; ФСГ - фолликулостимулирующий гормон; АМГ - антимюллеров гормон. Из публикаций Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive Summary: Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric* 2012;15:105-14; *Fertil Steril* 2012;97:843-51; *J. Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1159-68; *Menopause* 2012;19:387-95.

ДИАГНОСТИКА МЕНОПАУЗАЛЬНОГО СТАТУСА

Проявления климактерия у женщин довольно вариабельны. Физиологическое течение климакса характеризуется нормальными адаптационными процессами и не сопровождается ухудшением общего состояния. Патологическое течение менопаузы (у 26-48% женщин) сопровождается сосудистыми, эндокринно-обменными и нейропсихическими нарушениями, что способствует развитию соматической патологии и значительно снижает качество жизни. Оно рассматривается как мультифакторное заболевание, в развитии которого ведущую роль играют нарушения вегетативной и гормональной регуляции, снижение адаптационных резервов гипоталамуса и недостаточная его приспособляемость к изменившимся условиям функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы (1, 7, 8).

К менопаузальным расстройствам относятся:

- **Вазомоторные симптомы:** приливы жара, ночная потливость, которые могут длиться у большинства женщин до 7-10 лет и значительно нарушать качество жизни. Тяжелые приливы коррелируют с факторами риска: суррогатными маркерами ишемической болезни сердца (ИБС) и клиническими сердечно-сосудистыми событиями

- **Нарушения сна** – могут быть связаны с ночной потливостью, но нередко являются независимым признаком пери- и ранней постменопаузы

- **Когнитивная дисфункция и расстройства настроения** – проявляются в пери- и ранней постменопаузе: плохая концентрация внимания, снижение памяти, трудности при выполнении сложных интеллектуальных задач, депрессия, тревога, перепады настроения. Одновременно у женщин могут быть боли в мышцах и суставах, головные боли, которые связаны с нарушениями настроения и эмоций.

- **Боли в суставах и мышцах** – одни из самых частых симптомов у женщин среднего возраста. Сложные взаимодействия генетических

изменений, дефицита половых гормонов и старения, наряду с механическими факторами и системным воспалением, обусловленным метаболическими изменениями, способствуют развитию остеоартрита. Метаболические нарушения, характерные для переходного периода и ранней постменопаузы, оказывают прямое и опосредованное негативное воздействие на здоровье суставов и обменные процессы в хряще, влияя на прогрессирование остеоартрита.

• **Генитоуринарный синдром в менопаузе** – симптомы и признаки атрофических процессов в мочеполовой системе чаще проявляется в поздней постменопаузе и включают сухость, раздражение, зуд и жжение вульвы и влагалища, посткоитальное кровотечение, диспареуния, снижение сексуального влечения и влагалищной смазки во время половой жизни, стрессовое или ургентное недержание мочи

• **Сексуальная дисфункция** – снижение уровня эстрогенов оказывает негативное воздействие на сексуальную функцию женщин вследствие многих взаимосвязанных причин: вазомоторные симптомы, нарушение сна, изменение пропорций тела, депрессивные проявления, сухость влагалища, диспареуния.

• **Изменение массы и пропорций тела** – у женщин среднего возраста стабильное увеличение массы тела примерно на 0,5 кг в год определяется возрастом и негативными влияниями внешних факторов (переедание, малоподвижный образ жизни, хронический стресс, депрессия). В то же время накопление абдоминального/висцерального жира, маркером которого служит значимое увеличение окружности талии, даже у худых женщин может быть связано с относительной гиперандрогенией. В постменопаузе абдоминальное ожирение отмечается в 5 раз чаще, чем у женщин репродуктивного возраста.

Обязательным является тщательный сбор общего медицинского анамнеза, включающего наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета, венозной тромбоэмболии (ВТЭ), заболеваний молочных желез, онкологических заболеваний, остеопороза, дисфункции щитовидной железы, аутоиммунных нарушений, проблем с психическим здоровьем, а также получаемое в настоящее время медикаментозное лечение.

При сборе гинекологического анамнеза уточняется возраст менархе, менопаузы, тип менопаузы (естественная или ятрогенная), характер менструального цикла (частота, продолжительность и объем менструальных выделений), доброкачественные и злокачественные гинекологические заболевания, признаки гиперандрогении, предменструальный синдром в анамнезе и подробности любого гинекологического хирургического вмешательства, если таковое имело место.

Важным для назначения терапии дефицита эстрогенов является сбор акушерского анамнеза: число беременностей, общая продолжительность лактации, число самопроизвольных выкидышей и искусственных абортов. Такие осложнения беременности, как гестационный сахарный диабет, гипертензия беременных, преэклампсия, преждевременные роды и низкий, не соответствующий гестационному сроку, вес плода при рождении, относятся к специфическим факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин и могут свидетельствовать о наличии ранней эндотелиальной дисфункции и/или латентного сосудистого заболевания или метаболического нарушения.

Многочисленными исследованиями установлено, что у женщин выше вероятность развития ССЗ и связанной с ними инвалидности и смертности, чем у мужчин, что обусловлено потерей в постменопаузе эстрогенной «защиты», кроме того роль традиционных факторов риска у женщин не столь однозначна, как у мужчин, они не всегда «точно» предсказывают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. В России первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, в основном, направлена на

мужчин, а лучший путь предупредить ССЗ и выявить нарушения на ранней стадии – это период жизни женщин с пери- и ранней постменопаузы (6-8 лет).

Оценка состояния здоровья женщин среднего возраста включает **обязательные и условные** обследования.

К обязательным обследованиям относятся уточнение личного и семейного анамнеза: гистер- или овариэктомия, злокачественные опухоли репродуктивных органов, тромбозы (опросник – см. приложение), остеопороз и наличие переломов, ССЗ, заболевания ЖКТ, диабет, деменция, заболевания щитовидной железы, курение/алкоголизм, питание, физические нагрузки.

Тщательный сбор анамнеза позволяет выявить факторы, «заблаговременно» влияющие на процесс увядания женской репродуктивной функции: возраст менархе, табакокурение, ожирение, отягощенный акушерский анамнез, отягощенный гинекологический анамнез, экстрагенитальная патология (1, 3, 4, 8, 12, 13, 14, 15, 16).

Общее обследование включает расчет индекса массы тела, измерение артериального давления (АД), клинический анализ крови; гинекологическое исследование; онкоцитологию (РАР-тест); ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза (при толщине эндометрия до 4 мм МГТ не противопоказана, до 7 мм – назначаются прогестагены на 12-14 дней и контроль УЗИ на 5-й день «менструации»; более 7 мм - гистероскопия и диагностическое выскабливание; обследование молочных желез – пальпация, маммография (после 40 лет ежегодная); липидограмма (ОХС, ЛПНП-ХС, ЛПВП-ХС); глюкоза и ТТГ в крови.

Дополнительные обследования: УЗИ печени и печеночные ферменты; анализ крови на тромбофилические мутации, ФСГ, Е2, пролактин, АМГ, ингибин В (после гистерэктомии или для уточнения яичниковых резервов); рентгеновская денситометрия; колоноскопия.

ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Общая стратегия поддержания здоровья женщин в пери- и постменопаузе, наряду с обязательным соблюдением здорового образа жизни, включает *менопаузальную гормональную терапию (МГТ)*.

Цель МГТ – частично восполнить сниженную функцию яичников при дефиците половых гормонов, используя такие минимально-оптимальные дозы гормональных препаратов, которые реально улучшили бы общее состояние больных, обеспечили бы профилактику поздних обменных нарушений и не сопровождались бы побочными эффектами (3, 7,8).

Показания для назначения МГТ

- вазомоторные симптомы с изменением настроения, нарушением сна
- симптомы уrogenитальной атрофии, сексуальная дисфункция
- профилактика и лечение остеопороза
- низкое качество жизни, связанное с климактерием, включая артралгии и мышечные боли
- преждевременная и ранняя менопауза
- овариэктомия

В настоящее время рекомендуется придерживаться так называемой «временной» гипотезы: начинать МГТ в возрасте моложе 60 лет, при длительности постменопаузы менее 10 лет.

МГТ включает большой спектр гормональных препаратов для перорального и парентерального введения в различных дозах с учетом данных личного и семейного анамнеза, мотивации женщин, результатов соответствующих исследований и здоровья женщины.

Дозы *эстрогенов* низкие и соответствуют уровню таковых в крови молодых женщин в ранней фазе пролиферации.

Сочетание эстрогенов с прогестагенами позволяет защищать эндометрий от гиперпластических процессов при интактной матке.

Необходимо *предоставлять* женщинам соответствующую *новую объективную информацию*, которая позволяла бы им принимать *осознанное информированное решение* в пользу МГТ.

Режимы МГТ

- 1. *Монотерапия*** эстрогенами или прогестагенами;
- 2. *Комбинированная терапия*** (эстрогены с прогестагенами) при *интактной* матке в *циклическом* режиме в фазе менопаузального перехода и в перименопаузе;
- 3. *Монофазная комбинированная терапия*** (эстрогены с прогестагенами) в *непрерывном* режиме в постменопаузе.

1. Монотерапия

Монотерапия эстрогенами назначается женщинам с удаленной маткой. Используются препараты, содержащие эстрадиол 17 β , эстрадиолавалерат, эстриол. Пути введения: пероральный (таблетки) и парентеральный (накожный – гели/пластыри; вагинальный – таблетки/кремы/свечи/кольца; инъекционный); прерывистые курсы или непрерывный режим.

Монотерапия прогестагенами назначаются в фазе менопаузального перехода или в перименопаузе для регуляции цикла и лечения гиперпластических процессов. Используется микронизированный прогестерон (перорально или вагинально), дидрогестерон перорально. Возможно введение ВМС с левоноргестрелом с контрацептивной и лечебной целью.

2. Комбинированная терапия в циклическом режиме

Двухфазные препараты назначаются в фазе менопаузального перехода или в перименопаузе – непрерывный циклический режим (эстрадиол/ дидрогестерон, 1/10, 2/10) либо прерывистый циклический режим (см. приложение). Следует информировать женщину о том, что препараты для МГТ не обладают контрацептивным эффектом.

3. Монофазная комбинированная терапия в непрерывном режиме

Назначается в постменопаузе. Эстрогены с прогестагенами, низкодозированные (эстрадиол/ дидрогестерон, 1/5, эстрадиол/ дроспиренон), а также тиболон, который в организме метаболизируется в эстроген, гестаген и андроген.

Препараты эстрогенов выпускаются в различных дозах. Эти дозы рекомендуются женщинам в пери- и постменопаузе. Молодым женщинам могут потребоваться более высокие дозы эстрогенов.

Преждевременная и ранняя менопауза представляет собой высокий риск ССЗ, остеопороза и деменции. МГТ позволяет уменьшить климактерические симптомы и сохранить плотность костной ткани; показана до возраста естественной менопаузы (1, 4, 8).

Решение о проведении МГТ принимается индивидуально с учетом жалоб, симптомов эстроген-дефицита, качества жизни и показателей здоровья, а также учитывая индивидуальные факторы риска такие, как возраст, длительность постменопаузы и риск венозной тромбоэмболии, инсульта, ИБС и рака молочной железы.

МГТ не следует назначать без четких показаний.

Средняя продолжительность приема комбинированной гормонотерапии составляет 5 лет, монотерапии эстрогенами – 7 лет.

Решение о дозе и продолжительности МГТ должно приниматься индивидуально с учетом цели терапии, например, уменьшения симптомов.

Решение о продолжении МГТ или об отказе отдано на усмотрение хорошо информированной пациентки и врача с учетом объективной оценки индивидуального баланса пользы и риска.

Противопоказания для МГТ:

- кровотечение из половых путей неясного генеза;
- рак молочной железы и эндометрия;
- острый гепатит;
- острый тромбоз глубоких вен;
- острая тромбоэмболия;
- аллергия к ингредиентам МГТ
- кожная порфирия

Следует отдельно выделить противопоказания к некоторым половым гормонам.

- для эстрогенов:

- рак молочной железы ЭР+, рак эндометрия (в анамнезе);
- тяжелая дисфункция печени;
- порфирия.

- для гестагенов:

- менингиома.

Относительные противопоказания для МГТ

- миома матки, эндометриоз;
- мигрень;
- венозный тромбоз и эмболия (в анамнезе);
- семейная гипертрицидемия;
- желчнокаменная болезнь;
- эпилепсия;

- рак яичников (в анамнезе)

Наиболее тяжелые и часто встречающиеся заболевания женщин старшего возраста, обусловленные не только возрастом, но и эстрогенным дефицитом:

- ССЗ: атеросклероз, артериальная гипертензия, гиперлипидемия;
- Неврологические: когнитивные нарушения, снижение памяти, зрения и слуха;
- Костно-мышечные: остеопороз, остеоартрит;
- Генитоуринарный синдром в менопаузе.

В этот период крайне важны вмешательства для улучшения общего состояния, повышения качества жизни, профилактики заболеваний старения. (3, 7).

Индивидуализация МГТ

Индивидуализация МГТ – это дифференцированный подбор МГТ с учетом состояния здоровья женщины и сопутствующих заболеваний, а также режима МГТ (типа, дозы, пути введения и побочных эффектов), которая включает следующие основные факторы:

- возраст женщины и продолжительность постменопаузы: после 60-летнего возраста, либо после 9-10 лет постменопаузы начинать МГТ нецелесообразно;
- особенности менструального цикла в репродуктивном периоде (олиго- / аменорея, аномальные маточные кровотечения; периоды длительной аменореи) могут способствовать остеопении и изменению липидного спектра крови;
- при преждевременной менопаузе (до 40 лет) можно обсудить вопрос о целесообразности применения комбинированных оральных контрацептивов (КОК).

МГТ не является стандартным режимом терапии для любой женщины. Риски МГТ могут быть минимизированы, а преимущества – максимально увеличены путем индивидуального выбора оптимального режима в оптимальный период времени. Безопасность МГТ зависит главным образом от возраста. Данные WHI и других исследований позволяют четко предположить, что с точки зрения любого увеличения риска рака молочной железы, более значим именно прогестагенный компонент МГТ, а не эстроген.

Парентеральное введение эстрогенов практически не повышает риск ВТЭ и их применение должно быть предпочтительными у женщин с факторами риска тромбоэмболических явлений при необходимости применения МГТ (3, 4, 22).

Применение трансдермальной формы 17β -эстрадиола предпочтительно у женщин с гипертриглицеридемией, заболеваниями печени, поджелудочной железы, мигренями и уровнем систолического АД более 170 мм рт.ст.

С точки зрения длительной кардиопротекции и, возможно, длительной нейропротекции, существует «окно терапевтических возможностей» при назначении МГТ в среднем возрасте.

Женщины могут использовать МГТ при наличии положительного эффекта. Если с отменой МГТ возобновляются менопаузальные симптомы, возможно продолжить прием МГТ в минимальных эффективных дозах.

СТИЛЬ ЖИЗНИ И АЛЬТЕРНАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Физические упражнения

Регулярные физические упражнения снижают смертность от сердечнососудистых заболеваний и общую смертность.

У физически активных лиц наблюдаются лучший метаболический профиль, баланс, мышечная сила, когнитивные способности и качество жизни.

Кардиологические заболевания, инсульт, переломы и рак молочной железы и толстой кишки встречаются гораздо реже (3, 4, 21, 23, 24, 25).

Оптимальные физические нагрузки составляют как минимум 150 минут упражнений средней интенсивности в неделю. Однако, рекомендованная интенсивность аэробной активности должна учитывать физическое состояние пожилых людей.

Здоровый образ жизни

Снижение массы тела лишь на 5-10% достаточно для коррекции многих нарушений, ассоциированных с синдромом инсулинорезистентности.

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 (1, 3, 4)

Необходимо рекомендовать отказ от курения (25, 26).

Благоприятный эффект оказывают неформальное общение, физическая и интеллектуальная активность.

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

Медитация, релаксация и когнитивно-поведенческая терапия подают надежды с точки зрения ведения пациенток с приливами, но необходимы рандомизированные исследования.

Изменение диеты и физические упражнения могут облегчать приливы, улучшать настроение и качество жизни.

Регулярные физические упражнения, снижение массы тела и устранение триггеров приливов (например, кофеина или прямых источников тепла) могут минимизировать приливы и их влияние (3, 4, 8).

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ЖЕНЩИН В ПРЕ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Многочисленными исследованиями установлено, что у женщин после 40 лет выше вероятность развития ССЗ и связанной с ними инвалидности и смертности, чем у мужчин, что обусловлено потерей эстрогенной «защиты», кроме того роль традиционных факторов риска у женщин не столь однозначна, как у мужчин, они не всегда «точно» предсказывают риск развития ССЗ (1, 4, 8, 28).

ССЗ – главная причина смертности у женщин. Повышение риска ССЗ выявляется у 37,2% женщин в возрасте 40-59 лет, у 71,9% - в возрасте 60-79 лет, у 86,7 % – старше 80 лет.

Уменьшение количества эстрогенов у женщин среднего возраста приводит к увеличению уровня холестерина, развитию инсулино-резистентности и сахарного диабета 2 типа, увеличению веса, повышению АД; возникают нарушения электролитного обмена, что способствует возникновению аритмий (25, 29).

Частота ИБС увеличивается уже в перименопаузе, но экспоненциально возрастает в постменопаузе. Женщины реже подвергаются углубленному дополнительному обследованию (например, коронарной ангиографии), что приводит к запоздалой медицинской помощи, особенно при необходимости срочного хирургического лечения, что ухудшает исход (1, 2, 3, 4, 8).

у 1/5 женщин при наличии ишемии миокарда и типичных «болей за грудиной» не выявляется никаких нарушений, что может быть связано с быстро развивающейся у женщин в постменопаузе эндотелиальной дисфункцией и с нарушением процессов микроциркуляции в сердечной мышце задолго до появления структурных атеросклеротических изменений в стенке сосудов. Риск инсульта удваивается в течение первого десятилетия после прекращения менструаций (1, 25).

Вскоре после начала менопаузы практически у всех женщин повышается АД, а риск ишемической болезни сердца (ИБС) без протективной

поддержки эстрогенами повышен трехкратно (14), а ранняя менопауза (в 40-45 лет семикратно повышает риск развития ИБС в каждую следующую декаду жизни (1, 3, 4, 10).

Немаловажным является выявление образа жизни, включающего курение, злоупотребление алкоголем, степень физической активности и качество питания.

Какие симптомы нельзя игнорировать женщинам среднего возраста: нарушения ритма сердца – учащение пульса, нерегулярный пульс, перебои; одышка – появление изменений в переносимости нагрузок; боли за грудиной сжимающего, распирающего характера, ощущение жжения, чувство тяжести; головные боли (особенно в затылочной области) и шум в ушах, являющиеся признаками высокого артериального давления; головокружение может быть вызвано рядом расстройств, включая диабет, сердечную недостаточность или аритмию, такую как фибрилляция предсердий; отеки на ногах; боль в руке, лопатке, нижней челюсти – признаки ишемии сердца; неспособность лежать в горизонтальном положении – признак ишемии аппарата митрального клапана и его недостаточность.

Очень важным для врача и самой пациентки является проведение дифференциальной диагностики между симптомами ИБС и симптомами климактерического синдрома (таблица 1).

Таблица 1. Дифференциальная диагностика между симптомами ИБС и симптомами климактерического синдрома

Симптомы климактерического синдрома	Симптомы ИБС
Нейро-вегетативные - Сердцебиение в покое - Колебания АД - Нарушения сна - Симпато-адреналовые кризы - Боли в сердце ночью и в покое - Отеки	Нейро-вегетативные - Сердцебиение - Колебания АД - Нарушения сна - Боли в сердце рано утром - Боли в сердце и/или в покое - Отеки

Метаболические - Развитие СД - Развитие/увеличение ожирения - Снижение функции щитовидной железы	Метаболические - Наличие СД - Наличие нарушений липидного обмена
Психоэмоциональные - Депрессивные состояния - Повышение аппетита	Психоэмоциональные - Депрессивные состояния - Страх смерти

Климактерическая кардиомиопатия – невоспалительное заболевание миокарда, в основе которого лежит нарушение метаболизма в сердечной мышце. Данное состояние проявляется дистрофией миокарда, возникающее за счет эндокринных, нейро-вегетативных нарушений и обусловленное гормональной перестройкой.

Нейро-вегетативные нарушения приводят к повышению тонуса симпатической нервной системы (СНС), усилению адренергических влияний на сердце, повышенной экскреции катехоламинов, изменению электролитного дисбаланса: снижению содержания K^+ в крови, повышению содержания Mg^{++} в крови, изменению соотношений Na^+/K^+ и Ca^{++}/Mg^{++} (10, 11).

Климактерическая кардиомиопатия развивается у 20% женщин до наступления расстройств менструальной функции; у 30% - в период менопаузы; у 50% - с наступлением расстройств менструальной функции

Основным симптомом климактерической кардиомиопатии является болевые ощущения в сердце тянущего или резкого характера. Боль может возникать внезапно или при физических нагрузках. Также пациентки жалуются на головокружения, ком в горле, нехватку воздуха, ощущение холода в конечностях, шум в ушах, слабость, быструю утомляемость, учащённое сердцебиение, раздражительность, нарушения сна, повышенное потоотделение, аритмию, перепады настроения;

На фоне кардиомиопатии часто развивается кардиалгия, тогда болевые ощущения будут отдавать в челюсть и лопатку с левой стороны.

Обследование пациенток среднего возраста с ССЗ:

- Сбор жалоб, полного наследственного, гинекологического анамнеза, информации о вредных привычках, профессиональных вредностях;
- Суточный мониторинг АД, ЭКГ (включая суточный мониторинг) и нагрузочные пробы;
- Ультразвуковая доплерография брахиоцефальных артерий;
- Исследование функционального состояния почек (филтратионная и концентрационная способности, инструментальные и радиоизотопные методы);
- Диагностика альбуминурии;
- Липидограмма;
- Определение уровня глюкозы натощак, гликированного гемоглобина;
- Определение уровня электролитов крови;
- Оценка ИМТ, окружности талии, соотношение окружности талии и бедер;
- Гормональное исследование (тиреотропный гормон (ТТГ), паратиреоидный гормон (ПТГ), гормоны надпочечников, общий и свободный тестостерон, эстрадиол, прогестерон, ФСГ, ЛГ и т.д.) (3, 4, 8).

Медикаментозное лечение: ССЗ и МГТ (как эстрогены влияют на сердечно-сосудистую систему) (3, 4, 8, 10, 11):

- МГТ, начатая в возрасте до 60 лет, достоверно снижает риск общей смертности, в отличие от специфической терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Эстрогены замедляют развитие гипертрофии мышечного слоя коронарных артерий, способствуют биосинтезу и активности оксида азота, ограничивают влияние на эндотелий провоспалительных белков и цитокинов, участвуют в контроле сосудистого тонуса,

благоприятно влияют на липидный спектр, замедляют процессы атеросклероза, способствуют сосудистому ремоделированию и эластичности (авторов посмотреть), снижают уровень оксидативного стресса, нормализуя состояние митохондрий клеток. Низкодозированная МГТ оказывает такой же эффект на липидный спектр, как и статины (4, 11).

- МГТ способствует улучшению профиля сердечно-сосудистого риска, благодаря своему положительному влиянию на сосудистую функцию, уровни липидов и метаболизм глюкозы; снижает частоту вновь диагностированного сахарного диабета.
- Терапия эстрогенами оказывает кардиопротективное действие (значимое уменьшение ИБС и смертности на 12-54%), если она начата в период, близкий ко времени наступления менопаузы (часто называемый «окном возможностей» или гипотезой «выбора времени»).
- Начало МГТ у женщин старше 60 лет или у тех, кто более 10 лет находится в постменопаузе, может быть связано с повышенным риском коронарных событий.
- У пациенток, не получавших МГТ, чаще регистрировались артериальная гипертензия (64% vs 47%), ИБС (20% vs 12%), СД (11% vs 8%), сердечно-сосудистые события (89% vs 121%).
- Восстановление баланса электролитов.
- Лечение/коррекция нейровегетативных и психо-эмоциональных нарушений.

Необходимо отметить, что меры первичной профилактики, эффективные у мужчин, а именно, применение аспирина и статинов, не оказывают защитного влияния в отношении коронарного заболевания, сердечно-сосудистой смертности и общей смертности у женщин (1, 2, 8, 11).

Выделяют немодифицируемые и модифицируемые факторы риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний:

Немодифицируемые факторы риска

- Возраст
- Время менопаузы
- Наследственный фактор
- Артериальная гипертония и задержка жидкости во время беременности

Модифицируемые факторы риска:

- Курение
- Лишний вес
- Сидячий образ жизни
- Неправильное питание
- Контроль показателей артериального давления, глюкозы крови, веса
- Отказ от МГТ

ОСТЕОПОРОЗ У ЖЕНЩИН СТАРШЕ 40 ЛЕТ

Остеопороз - системное заболевание скелета, характеризующееся снижением прочности костей с риском возникновения перелома при падении с высоты собственного роста (остеопоротического перелома).

Перелом бедра у людей старше 65 лет является высоким фактором риска смерти (20% в год после перелома), более половины больных никогда не возвращается к их первоначальному функциональному состоянию. Финансовые затраты, связанные с остеопорозом, превышают 10 млрд долл. ежегодно. Медицинские и социально-экономические потери настолько велики, что ВОЗ ставит проблему остеопороза на четвертое место после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и сахарного диабета (3, 4, 29, 30).

Прочность костей определяется сочетанием плотности костной ткани и микроархитектурной целостности. Возникновение постменопаузального остеопороза связано с отсутствием достижения пиковой плотности костной ткани, ускоренной потерей костной массы после наступления менопаузы, возрастной потерей костной массы или комбинацией факторов. Ускоренное снижение костной массы в постменопаузе связано с недостаточностью эстрогенов (3, 4, 31, 32, 33).

Хотя здоровье скелета зависит от генетической предрасположенности, оно может меняться под влиянием таких факторов образа жизни, как диета, физические упражнения с нагрузкой, а также предотвращение воздействия токсичных для костей веществ (1, 3, 4, 34). 200 млн человек в мире и 14 млн человек в России болеют остеопорозом, остеопороз поражает каждую третью женщину и каждого четвертого мужчину в возрасте 40 лет (35, 36).

Остеопороз – серьезное инвалидизирующее заболевание, представляющее собой значительную проблему для работников

здравоохранения во всем мире (Международная организация по борьбе с остеопорозом)

Причины остеопороза

Кальций и фосфор в совокупности образуют минеральную основу скелета. В большинстве случаев причина остеопороза — нарушение кальциевого и фосфорного обмена (3, 4, 7, 34, 35).

Наиболее важным звеном в обеспечении организма кальцием является достаточная абсорбция его в кишечнике, которая возможна при наличии как минимум трех обязательных условий: достаточного содержания кальция в пищевом рационе; обеспеченности организма витамином D, в т. ч. его активными метаболитами; отсутствия заболеваний желудочно-кишечного тракта с нарушением всасывания. При недостатке кальция в организме последний извлекается из собственной костной ткани. В результате костная масса уменьшается, и кости становятся хрупкими (36).

Факторов развития остеопороза достаточно много. Деление на первичный и вторичный остеопороз относительно. К первичному относят постменопаузальный, сенильный (старческий), а также идиопатический остеопороз. К вторичному остеопорозу относят снижение массы костной ткани в результате генетических нарушений, некоторых заболеваний эндокринной системы, ревматических, органов кровообращения, почек, чрезмерного приема алкоголя, длительной иммобилизации, приема лекарственных препаратов, прежде всего кортикостероидов, иммунодепрессантов, в результате психических расстройств (нервной анорексии), а также недостаточного поступления с пищей или нарушения всасывания в кишечнике определенных нутриентов, прежде всего кальция и витамина D (3, 4, 5, 36).

Роль белковой недостаточности как самостоятельного фактора дискутируется. Наиболее частыми причинами развития остеопороза являются нарушения потребления определенных нутриентов с продуктами, постменопаузальный период, сенильный синдром, патологические

расстройства обменных процессов в результате приема глюкокортикостероидов, а также чрезмерного количества алкоголя.

Постменопаузальный остеопороз

В патогенезе постменопаузального ОП ведущим фактором является дефицит половых гормонов, что приводит к ускорению процессов костного метаболизма с нарушением равновесия в сторону костной резорбции (29, 38). Половые гормоны влияют на костную ткань посредством связывания со специфическими рецепторами на остеобластах, и губчатое вещество костной ткани является своеобразным органом-мишенью для половых гормонов. Переломы бедра обуславливают наибольшую долю связанной с остеопорозом финансовой нагрузки на систему здравоохранения, но другие переломы, связанные с остеопорозом, особенно переломы позвонков, являются значимой причиной заболеваемости (1, 4, 35).

Диагностика и оценка

- Диагностика основывается на оценке минеральной плотности костной ткани (МПК) с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА). Полученный показатель сравнивается с пиковой плотностью костной ткани и выражается в виде Т-критерия. Под остеопорозом понимают значение Т-критерия $\leq -2,5$, или наличие низкотравматичных переломов. Оценка МПК - наилучший метод для селективного применения, основанного на возрасте и других факторах: личный или семейный анамнез переломов, наличие в анамнезе аменореи, первичная недостаточность яичников, низкая масса, нарушение диеты, курение, злоупотребление алкоголем, применение токсичных препаратов и ревматоидный артрит (1, 3, 29, 39).

- 10-летняя вероятность переломов оценивается с помощью модели FRAX[®] (ВОЗ), которая интегрирует различные факторы риска возникновения переломов, согласно которой высокая чувствительность отмечается у более пожилых женщин, чем у женщин в ранней постменопаузе (3, 4, 39).

Принятие решения о терапии проводится только после адекватной оценки перенесенных переломов и вторичных причин остеопороза.

Лечение

Цель лечения остеопороза - профилактика переломов.

- Выбор терапии основывается на балансе эффективности, риска и затрат.
- Лечение проводится у всех пациентов с остеопоротическими переломами, или значением Т-критерия $\leq -2,5$ (остеопороз), либо если Т-критерий $< -1,0 > -2,5$ (остеопения) и имеются дополнительные факторы риска.
- Мониторинг лечения путем проведения серии ДЭРА необходимо интерпретировать с осторожностью и принимать во внимание область обследования, временной интервал, специфические для данного препарата ожидания и значение наименьшего значимого изменения, рассчитанного для конкретного устройства и оператора (3, 4, 40).

Методы лечения

Менопаузальная гормональная терапия

- МГТ снижает частоту возникновения всех видов переломов, включая переломы позвонков и бедра, даже у женщин, не имеющих высокого риска переломов⁵.
- МГТ - единственный вид терапии с доказанной эффективностью в отношении снижения частоты переломов у пациентов с остеопенией.
- МГТ является наиболее подходящим видом терапии для профилактики переломов в ранней постменопаузе.
- МГТ предотвращает переломы в любом возрасте после наступления менопаузы, важен возраст начала МГТ (1, 3,4, 41).⁶. Желательно начинать МГТ в возрасте 50-60 лет, или не позже 10 лет после

наступления менопаузы, тогда преимущества МГТ с наибольшей вероятностью перевешивают какой-либо риск,

- МГТ может рассматриваться в качестве терапии первой линии⁷. Начало МГТ в возрасте 60-70 лет требует индивидуальной оценки соотношения преимуществ и рисков, рассмотрения возможности применения других имеющихся препаратов и наименьшей эффективной дозы⁸.
- Не следует начинать МГТ у пациенток с остеопорозом старше 70 лет.
- Отсутствуют обязательные ограничения продолжительности применения МГТ при условии, что она соответствует целям лечения. Протективное действие МГТ на МПК уменьшается после отмены терапии с непредсказуемой скоростью, хотя в некоторой степени защита от переломов может сохраняться после отмены МГТ (3, 4).
- При продолжении МГТ с единственной целью - профилактика переломов - следует принимать во внимание риск переломов и другие возможные отдаленные риски.

Кальций и витамин D в лечении остеопороза

Специальные исследования показали, что женщины всех возрастных групп потребляют с пищей значительно меньше кальция, чем рекомендуется: менее 15% женщин в возрасте до 50 лет и менее 5% в возрасте до 70 лет потребляют продукты с необходимым количеством кальция, в то же время высокое потребление диетического кальция (но не его добавок), снижает риск ССЗ, переломов и смертности (3, 4, 8, 43, 44).

Прием женщинами диетического кальция и его добавок, не превышающих допустимых верхних уровней общего потребления (2000 мг), независимо от приема витамина D, не является фактором риска ССЗ у здоровых взрослых лиц (3,4, 8, 44). Высокое общее потребление кальция женщинами в возрасте от 45 до 84 лет коррелирует со снижением риска инцидентов кальцификации артерий (САС), если оно достигается без приема

добавок, тогда как прием добавок кальция коррелирует с повышением риска инцидентов САС на 22% после корректировки с показателями полного его потребления. Следует ограничить прием препаратов кальция диетическим потреблением кальция, поскольку рутинное применение препаратов кальция не оправдано с точки зрения эффективности, безопасности и экономики здравоохранения (3, 4, 45, 48).

Для женщин в постменопаузе рекомендуемое потребление с пищей (РПП) элементарного кальция составляет 1200 мг/день, что желательно получать с богатой кальцием диетой. При невозможности достижения рекомендованных диетических норм, применяют добавки кальция – 500 мг/день (129). Избыточный прием препаратов кальция может способствовать кальциурии, гиперкальцемии, повышению сердечно-сосудистого риска, образованию камней в почках, отложению кальция в артериях и развитию запора (3, 4, 8).

Наряду с препаратами кальция при лечении остеопороза необходимо включать и препараты витамина D. В присутствии достаточного количества кальция витамин D способен активировать абсорбцию его в кишечнике на 70–80% и обеспечивать минерализацию скелета.

Витамин D - это группа стероидных гормонов, которые образуются в организме на основе поступающих с пищевыми продуктами витаминов D2 и D3 и синтезирующегося в коже под действием ультрафиолетовых лучей витамина D (3,4, 29, 53, 54).

Витамин D - важный регулятор костного обмена, который ассоциируется с развитием ССЗ и онкологических заболеваний, сахарным диабетом, рассеянным склерозом и др. Одной из основных причин мирового дефицита витамина D является недостаточное воздействие солнечного излучения. В северных широтах синтез витамина D в коже может быть ограничен полугодом. Также немаловажно, что у пожилых людей имеется возрастное снижение способности кожи продуцировать D, а также то, что

абсорбция его в кишечнике с возрастом снижается (1, 3, 4, 7, 8). Постменопауза и возрастной дефицит эстрогенов также влияют на усвоение витамина D.

Длительно существующие низкие уровни витамина D могут приводить к недостаточной абсорбции кальция в кишечнике, в результате чего развивается вторичный гиперпаратиреоз с повышением мобилизации кальция из костей, развитием остеопороза, в ряде случаев – в сочетании с остеомалацией. Витамин D поддерживает формирование и обменные процессы в мышечной ткани, особенно на уровне быстрых мышечных волокон (имеется повышенный риск падений у лиц с дефицитом этого витамина). Назначение D с кальцием приводит к увеличению мышечной силы и координации движений и снижает частоту переломов от падения у пожилых (4, 8, 29, 30, 36, 40).

Полное восполнение дефицита витамина D пищевыми продуктами не всегда представляется возможным, т. к. он содержится в основном в жирной рыбе (сельдь, скумбрия, лосось), в рыбьем жире, печени и жире водных млекопитающих (4, 8, 29, 43). Профилактика дефицита витамина D рекомендуется с применением активных метаболитов витамина D: колекальциферола (D3) и эргокальциферола (D2). В лечебных же программах дефицит витамина D восполняется только препаратом колекальциферола, который рекомендован у пожилых пациентов с высоким риском падений как монотерапия или в комбинации с антирезорбтивной терапией. Суточная доза витамина D должна составлять не менее 800 МЕ (18). Комбинация кальция с витамином D снижает на 12% ($p=0,025$) риск всех переломов, на 26% – риск переломов бедра ($p=0,005$) (42). Для поддержания достаточного для здоровья костной ткани уровня 25 (ОН)D – 25-гидроксивитаминаD более 74 нмоль/л (30 нг/мл) показатель для витамина D составляет 800-1000 МЕ/день (3, 4, 8, 29, 43).

Типичные ошибки в питании пациентов с остеопорозом:

- недостаточное количество кальция в рационе

- избыточное количество пищевых волокон, фитиновой и щавелевой кислоты, которые ухудшают усвоение кальция
- дефицит белков в рационе, приводящий к отрицательному азотистому балансу и снижению репаративных процессов
- слишком большое количество белков в рационе, что способствует повышенному выведению кальция с мочой (на каждые 50 г белка сверх нормы с мочой теряется 60 мг кальция)
- избыток углеводов в рационе, также приводящий к повышенной потере кальция с мочой
- избыток фосфора в рационе, ухудшающий усвоение кальция
- злоупотребление алкоголем и напитками с высоким содержанием кофеина (кофе, крепким чаем, колой, шоколадом), что увеличивает потерю кальция с мочой и фекалиями
- слишком большое количество натрия, приводящее к потере кальция с мочой
- избыточная (реже – недостаточная) энергетическая ценность рациона
- дефицит витамина D в рационе и недостаточная инсоляция, необходимая для эндогенного синтеза витамина
- недостаток жиров в рационе, который ведет к нарушению усвоения всех жирорастворимых витаминов, в том числе и витамина D

Все больные с остеопорозом, неотягощенные заболеваниями, требующими специальной диетотерапии, должны получать рациональное сбалансированное питание с физиологическим содержанием белка в пищевом рационе, но с повышенным содержанием кальция и витамина D, в том числе и за счет специальных пищевых добавок и лекарственных препаратов (56, 57, 58, 59, 60).

Поскольку остеопороз обычно успевает развиваться до клинически развернутой стадии, прежде чем его эффекты становятся явными, профилактика потери костной массы является единственным наилучшим

способом избежать возможности переломов и возникающей в результате инвалидности.

Остеопороз – хроническое заболевание, требующее длительного лечения, основной целью которого является нормализация процессов костного ремоделирования, приводящая к подавлению костной резорбции и стимуляции костеобразования, способствующего снижению частоты переломов и улучшению качества жизни у пациенток в пре- и постменопаузе. Костный обмен характеризуется сопряженностью, и при уменьшении костного разрушения снижается и костеобразование, а при увеличении костеобразования постепенно увеличивается костная резорбция. Это достигается посредством применения профилактических (см. выше) и фармакологических методов (патогенетическая терапия).

Патогенетическая терапия остеопороза включает антирезорбтивные препараты, подавляющие костную резорбцию, действующие на остеокласт (бисфосфонаты, деносумаб, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов, эстрогены), усиливающие костеобразование (фториды, анаболические стероиды, андрогены), а также лекарственные средства, оказывающие многостороннее действие на костную ткань (соли кальция, витамин D и его активные метаболиты и др.) (3, 4, 8, 29, 43, 51, 55, 61, 65).

В настоящее время наиболее широко используемыми препаратами первой линии терапии постменопаузального остеопороза являются деносумаб и азотсодержащие бисфосфонаты. Механизмы действия деносумаба и бисфосфонатов существенно различаются (3, 4, 8, 62, 63, 64).

Бисфосфонаты

Бисфосфонаты (алендронат, ризедронат, золедроновая кислота) - мощные ингибиторы резорбции кости с доказанной эффективностью в отношении профилактики переломов позвонков и бедра (3, 4, 8, 29, 43).

- Есть существенные проблемы безопасности: выявлена взаимосвязь между атипичным диафизарным переломом бедренной кости и чрезмерной супрессией костного ремоделирования в случаях применения бисфосфонатов более 3-5 лет. Перерыв в применении препарата может быть рассмотрен через 3 года внутривенного введения золедроновой кислоты или 5 лет перорального применения алендроната, при условии, что МПК повышается до определяемого с помощью ДЭРА Т-критерия $> -2,5$ и при отсутствии каких-либо переломов (29, 43, 63). Связанный с применением бисфосфонатов остеонекроз челюсти является редким осложнением, и обычно риск имеется только при применении доз, превышающих рекомендованные для профилактики переломов дозы. Отсутствуют доказательства того, что бисфосфонаты предотвращают переломы у пациентов с остеопенией.

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов

СМЭР, ралоксифен и базедоксифен, снижают частоту переломов позвонков у женщин в постменопаузе как с наличием в анамнезе переломов позвонков, так и без таковых. Базедоксифен предотвращает переломы бедра в особой группе женщин с высоким риском переломов бедра. Ралоксифен предотвращает ЭР-положительный рак молочной железы у женщин с остеопорозом. СМЭР не облегчают вазомоторные симптомы, связанные с менопаузой (29, 43, 55).

Паратиреоидный гормон

ПТГ - анаболический агент, значительно снижающий риск переломов позвонков за счет стимуляции костеобразования (4, 29, 43). ПТГ показан в случаях тяжелого остеопороза или для пациентов, у которых произошел перелом на фоне других видов терапии. ПТГ применяется в виде ежедневных подкожных инъекций на протяжении максимально 18 месяцев. После данного периода необходимо рассмотреть вопрос применения антирезорбтивного средства. Применение ПТГ ограничено его стоимостью, которая значительно

превышает таковую других имеющихся средств. Предшествующее лечение бисфосфонатами уменьшает эффективность последующего использования ПТГ.

Стронция ранелат

Применение стронция ранелата значительно снижает риск переломов позвонков и другой локализации у пациентов с остеопорозом, вне зависимости от наличия перелома или возраста (8, 29, 43). Недавние опасения относительно сердечно-сосудистой безопасности ограничили применение стронция ранелата случаями тяжелого остеопороза у пациентов с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний (1, 3, 4, 8, 29).

Деносумаб

Деносумаб - это человеческое моноклональное антитело к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL). При подкожном введении в дозе 60 мг каждые 6 месяцев деносумаб значительно уменьшает риск переломов позвонков, бедра и других локализаций (3,4, 8, 29, 43). Обычно деносумаб безопасен и хорошо переносится.

ГЕНИТОУРИНАРНЫЙ СИНДРОМ В МЕНОПАУЗЕ

В переходном периоде появляются гистологические и функциональные изменения в эпителии влагалища и урогенитального тракта, обусловленные снижением уровней эстрогенов, при этом более половины всех женщин в постменопаузе столкнутся с симптомами, связанными с атрофией тканей. Симптомы и признаки атрофических процессов в мочеполовой системе чаще проявляется в поздней постменопаузе и включают сухость, раздражение, зуд и жжение вульвы и влагалища, посткоитальное кровотечение, диспареунию, снижение сексуального влечения и влагалищной смазки во время половой жизни, стрессовое, urgentное недержание мочи и ноктурию. Крайне важно врачу на приеме спрашивать о наличии подобных

симптомов, поскольку нередко пациентки стесняются или считают это возрастной нормой. Лишь 57% женщин отметили, что подобные вопросы были заданы врачом (1, 3, 5).

NAMS/ISSWSH предложили новое определение для вульвовагинальной атрофии (ВВА). Она была названа урогенитальным синдромом менопаузы (УСМ) для того, чтобы более точно описать комплекс урогенитальных симптомов и признаков, связанных с менопаузой (1). Частота генитоуринарного синдрома составляет от 13% –в перименопаузе до 60% –в постменопаузе (4, 7, 8).

Женщины плохо осведомлены о том, что ВВА является хроническим состоянием, значительно воздействующим на сексуальное здоровье и качество жизни, и что существует эффективное и безопасное лечение (1, 8, 67).

Начиная с пременопаузы, у подавляющего большинства женщин по мере возникновения дефицита эстрогенов прогрессивно возникает атрофия влагалищного эпителия, что приводит к снижению лактобактерий, который приводит к изменению рН среды из кислой в щелочную, что повышает вероятность воспалительных заболеваний половых путей и мочевыводящей системы преимущественно с восходящим инфицированием.

Если нейровегетативные, вазомоторные расстройства имеют тенденцию к улучшению без специфической терапии, то симптомы генитоуринарного синдрома не исчезают, а прогрессируют, преследуют женщин до самой старости, неуклонно прогрессируя, негативно влияют на сексуальное здоровье и качество жизни женщины и практически не корректируется без лечения.

Лечение генитоуринарного синдрома

Лечение следует начинать рано, прежде чем произойдут необратимые атрофические изменения и его необходимо продолжать для сохранения полученных преимуществ. Принципы лечения у женщин с

установленным диагнозом вульвовагинальной атрофии включают восстановление физиологии урогенитального тракта и облегчение симптомов. Лечение начинают с системной МГТ, поскольку у женщин одновременно имеются вазомоторные симптомы или необходимо проводить профилактику остеопороза при наличии факторов риска (3, 4, 8). Эффективными для вульвовагинальной атрофии являются ультранизкодозированные препараты (например, эстрадиол/дроспиренон $\frac{1}{2}$), прием которых способствует снижению pH влагалища, улучшению показателей вагинального индекса созревания клеток эпителия. Системная МГТ способствует уменьшению выраженности сухости влагалища, раздражению слизистой вульвы и влагалища, снижению проявлений диспареунии с одновременным снижением проявлений нейровегетативных симптомов. В случаях отсутствия значимого облегчения проявлений вагинальных симптомов на фоне системной МГТ, дополнительно назначаются низкодозированные вагинальные эстрогены (1, 4, 8, 69, 70).

У женщин, имеющих жалобы только на сухость, раздражение, зуд и жжение вульвы и влагалища, посткоитальное кровотечение, диспареунию, снижение сексуального влечения и влагалищной смазки во время половой жизни, стрессовое или ургентное недержание мочи предпочтительна влагалищная терапия эстрогенами в низких дозах. В России для вагинального введения зарегистрирован эстриол в дозах от 0,5 до 0,03 мкг, который вначале используется ежедневно, а по мере купирования симптомов генитоуринарного синдрома – 2 раза в неделю. Локальную терапию эстриолом можно проводить как в виде монотерапии, так и в сочетании с лактобактериями и/или с увлажнителями. Системная резорбция эстриола минимальна, его уровни в крови определяются в пределах нормальных для постменопаузы значений (≤ 20 пг/мл), поэтому данную терапию можно проводить в непрерывном режиме, пока есть показания, без ограничений для перерывов и последующего возобновления. (3, 4, 8, 71). В случае локального применения соответствующей низкой дозы эстрогенов дополнительное

использование прогестагена не требуется, хотя данных длительного применения (более 1 года) не так много. Длительная локальная терапия генитоуринарного синдрома не приводит к повышенному риску венозной тромбоэмболии.

При раке эндометрия или молочной железы в анамнезе локальная терапия низкодозированными препаратами возможна только после консультации онколога с учетом информированности женщины о потенциальных рисках проведения данной терапии. Существует мало данных об использовании вагинальных эстрогенов у женщин с гинекологическими гормонально-зависимыми формами рака, поэтому их следует использовать с осторожностью. Применение локальных эстрогенов у женщин, получающих тамоксифен или ингибиторы ароматазы, требует тщательного консультирования и обсуждения с пациенткой и онкологами. Данные пациентки могут пользоваться средствами для увлажнения влагалища и смазками в сочетании с лактобактериями, следует рекомендовать половую жизнь на регулярной основе.

Положительный частичный эффект локальной эстроген-терапии может наблюдаться при рецидивирующих урогенитальных инфекциях, гиперактивном мочевом пузыре, дизурии, ургентном недержании мочи, что требует тщательного сбора анамнеза, обследования, консультации уролога (1, 7, 8, 69).

Применение системной МГТ, не предотвращает развитие недержания мочи и не имеет преимуществ перед низкодозированными локальными препаратами эстрогенов при ведении пациенток с урогенитальной атрофией или рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей.

У женщин при наличии симптомов гиперактивного мочевого пузыря изменение образа жизни и тренировка мочевого пузыря рекомендованы в качестве терапии первой линии. Лекарственной терапией первой линии у женщин в постменопаузе с симптомами гиперактивного мочевого пузыря

является применение антихолинергических препаратов в комбинации с локальными эстрогенами.

Все женщины, жалующиеся на стрессовое недержание мочи, получают пользу, прежде всего, от тренировки мышц тазового дна. В настоящее время не признается роль системной терапии эстрогенами у женщин с чистым стрессовым недержением мочи.

При стрессовом недержании мочи Дулоксетин может оказывать синергичное с консервативной терапией действие. Тем не менее, некоторым женщинам в конечном счете будет проведена хирургическая операция, при этом наиболее популярными в настоящее время процедурами являются создание позадилобкового и трансобтураторного слинга. При сочетании пролапса тазовых органов и стрессового недержания мочи выполняется сочетанная операция – реконструктивно-пластическая операция по коррекции пролапса с одновременной установкой слинга (4, 8, 69).

Эстрогены в ведении пациенток с рецидивирующими инфекциями мочевого тракта

Терапия эстрогенами снижает рН влагалища и способствует нивелированию микробиологических изменений, отмечающихся во влагалище после наступления менопаузы, способствует профилактике рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей (1, 3, 4, 8), применение пероральных эстрогенов неэффективно (ОР 1,08; 95% ДИ 0,88-1,33) а вагинальное применение эстрогенов снижало количество инфекций в сравнении с плацебо (ОР 0,25; 95% ДИ 0,13-0,50 и ОР 0,64; 95% ДИ 0,47-0,86, соответственно).

СЕКСУАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Здоровое старение имеет важное значение для качества жизни в целом и сексуального благополучия, а сексуальность все еще важна для многих

пожилых женщин в менопаузальном периоде ¹. В то же время в пожилом возрасте формируются некоторые особенности сексуальности, обусловленные изменением внешнего вида тела, формирующего чувство стыда, отрицание сексуальных контактов, снижением либидо (1, 67).

С возрастом происходит снижение частоты сексуальных контактов, меняется их форма, которая может широко варьировать и включать в себя, например, только касания, приемлемые для обоих партнеров. Особенностью сексуальности у пожилых женщин нередко является отказ от коитальных контактов в связи с симптомами генитоуринарного синдрома (сухость, раздражение, зуд и жжение вульвы и влагалища, посткоитальное кровотечение, диспареунию, снижение влагалищной смазки во время половой жизни), приводящие к неприятным и болезненным ощущениям. Значительной психологической проблемой пожилых женщин является непонимание собственных физиологических возрастных изменений, склонность драматизировать события и расценивать возникшие изменения как патологические. В этом плане важно объяснять пожилым людям особенности возрастной сексуальности, что поможет избежать внутреннего конфликта и дискомфорта (3, 4, 8, 70).

Сердечно-сосудистая патология, часто встречающаяся в пожилом возрасте, может обусловить ухудшение самочувствия на фоне сексуальной активности, развитие приступов стенокардии, повышение артериального давления. Патология опорно-двигательного аппарата способна вызвать болевой синдром при занятиях сексом. Все это нередко вынуждает пожилых женщин избегать активных сексуальных отношений (4, 8). Нередко соматическая патология оказывает влияние не только на половую функцию, но и качество жизни, приводя к его снижению.

Хирургическая менопауза с большей вероятностью приводит к сексуальной дисфункции, особенно сниженному сексуальному влечению, обусловленное более глубокой эндокринной недостаточностью (8,12). Особое внимание следует уделять женщинам с естественной менопаузой в более

молодом возрасте, поскольку бремя преждевременной менопаузы включает в себя несколько биопсихосоциальных аспектов, влияющих на качество жизни и сексуальное благополучие, включая в некоторых случаях горе бесплодия. Ятрогенная менопауза у перенесших рак молочной железы и у женщин с другими злокачественными новообразованиями крайне разрушительна в контексте качества жизни и сексуального благополучия, и это тот вопрос, который требует дальнейшего изучения в свете складывающейся реальности перенесших рак пациенток (4, 8, 10).

Необходимо в обязательном порядке использовать соответствующие вопросы для оценки сексуального благополучия, поскольку женщины могут быть не готовы самостоятельно начать разговор о сексуальном интересе, поведении и активности, но они, как правило, ценят, когда об этом спрашивает врач. Валидированные методы (самостоятельно заполняемые анкеты, ежедневники и журналы событий (полу-структурированные интервью) можно использовать должным образом с целью диагностики женской сексуальной дисфункции (ЖСД) и получения информации о сексуальных концепциях и взаимоотношениях, принимая во внимание биопсихосоциальную модель (10).

Необходимо учитывать, что сексуальная дисфункция является распространённым побочным эффектом приёма многих назначаемых лекарств. Пожилым людям свойственен длительный приём лекарств, отпускаемых по рецепту, а также, одновременное назначение множества лекарственных средств (полипрагмазия) в силу хронического характера заболеваний. Спектр препаратов, которые могут негативно сказаться на сексуальном здоровье, довольно широк и включает препараты, снижающие артериальное давление, психотропные лекарства, некоторые противосудорожные средства. К тому же, некоторые препараты, например, антипаркинсонические средства, могут вызвать гиперсексуальность (4, 8, 67).

Определение уровней циркулирующих половых стероидов обычно не приносит пользы, а диагностика андрогенного дефицита у здоровых женщин не должна в первую очередь основываться на определении уровней

андрогенов, поскольку данные об их корреляции со специфическими признаками и симптомами в настоящее время противоречивы (1, 7, 8).

При сексуальной дисфункции у женщин необходимо учитывать их возраст, тип менопаузы (своевременная, естественная или хирургическая), длительность постменопаузы, наличие и выраженность вазомоторных симптомов и изменений настроения, общее состояние здоровья, прием лекарственных препаратов с центральным действием по поводу хронических заболеваний, личностные черты и характер партнерских отношений.

Для сексуальной дисфункции особую роль играют два симптома генитоуринарного синдрома – диспареуния и сухость влагалища, приводящих к серьезным нарушениям основных составляющих сексуального ответа (желание и возбуждение). Эффективное купирование данных симптомов возможно при проведении МГТ, которая может быть системной, локальной или сочетанной.

Возможно проведение лечения тиболоном, эффективность которого превосходит традиционную МГТ по влиянию на сексуальную дисфункцию у пожилых женщин, особенно в отношении таких показателей как желание и возбуждение, обусловленного уникальным сочетанием эстрогенного и слабого андрогенного эффектов (4, 8, 10, 71).

Гормональная и негормональная терапия и/или психосексуальные методики должны быть индивидуализированы и адаптированы в зависимости от анамнеза женщины и текущих потребностей, принимая во внимание также и наличие партнера, общее и сексуальное здоровье партнера и качество интимных отношений (3, 4, 8, 10, 72).

Список литературы

1. Ведение женщин в пери- и постменопаузе: практические рекомендации / Под ред. В.П. Сметник, Л.М. Ильиной. – М.: Ярославль: ООО «ИПК «Литера», 2010. – 221 с.
2. Яковец С. М., Лызикова Ю. А. Медико-биологические аспекты климактерия // Проблемы здоровья и экологии. 2013. № 1 (35). С. 51-57.
3. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. - Клинические рекомендации (Протоколы) Министерства здравоохранения Российской Федерации. - Москва 2014. – 42 с.
4. R. J. Baber, N. Panay, A. Fenton et al. The IMS Writing Group 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // Climacteric. 2016. Vol. 19(2). P. 109–150.
5. Lobo R.A., Davis S.R., de Villiers T.J. et al. Prevention of diseases after menopause // Climacteric. 2014. Vol. 17. P. 540–556.
6. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. et al., STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging // J Clin Endocrinol Metab. 2012. Vol. 97(4). P. 1159–1168.
Practice Bulletin No.141: Management of Menopausal Symptoms. ObstetGynecol. 2014;123:202-216.
7. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Андреева Е.Н. и соавт. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Проблемы репродукции. 2016. – с. 8-9.
8. Юренева С.В., Ильина Л.М. Практическое руководство для врачей по ведению женщин в переходном периоде и в постменопаузе (по материалам обновленных российских и международных рекомендаций). Москва. – АО «Байер», 2017.- 99 с.

9. Унанян А.Л., Кузенкова Н.Н. и соавт. Менопаузальная терапия: преимущества и риски применения – РМЖ. – «РМЖ» №15 от 31.08.2017 стр. 1128-1134
10. Лопатина О.В., Балан В.Е., Ткачева О.Н., Шарашкина Н.В., Журавель А.С. Факторы женского здоровья с точки зрения старения репродуктивной системы и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний / Палеев Ф.Н. // Альманах клинической медицины. — 2015 Март; № 37: С. 111–117
11. Carmina E. Cardiovascular risk and events in polycystic ovary syndrome // *Climacteric*. 2009. V. 12 (suppl.). P. 22-25.
12. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю. Синдром постгистерэктомии. Диагностика и лечение. - ГЭОТАР-Медиа. - 2017.- 208 с.
13. Майчук Е. Ю., Воеводина И. В., Митрохина Т. В., Моисеенко С. В., Скрипникова И. А., Сапунова Д. А. Влияния хирургической менопаузы на факторы риска сердечно–сосудистых заболеваний и остеопороза (клинические наблюдения). // *Остеопороз и остеопатии*. 2011. №1. С.33-36
14. Vujovic S., Brincat M., Erel T. et al. EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure // *Maturitas*. 2010. V. 67. P. 91-93.
15. Чухарева Н.А., Рунихина Н.К., Дудинская Е.Н. Особенности течения беременности у женщин с ожирением. *Акушерство и гинекология*. 2014. № 2. С. 9-13.
16. Бойцов С.А., Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Кругликова А.С., Ткачева О.Н. Инсулинорезистентность: благо или зло? механизмы развития и связь с возраст-ассоциированными изменениями сосудов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013. Т. 12. № 4. С. 91-97.
17. Кругликова А.С., Стражеско И.Д., Ткачева О.Н. Взаимосвязь факторов сердечно-сосудистого риска и биологии теломер с признаками сосудистого старения. - *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – том 13. – 2014. – с. 11-17.

18. Sternfeld B., Wang H., Quesenberry C.P. et al. Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings from the Study of Women's Health Across the Nation // *Am J Epidemiol.* 2004. Vol. 160(9). P. 912–922.
19. Pan A., Lucas M., Sun Q. et al. Bidirectional association between depression and type 2 diabetes mellitus in women // *Arch Intern Med.* 2010. Vol. 170. P. 1884–1891.
20. Dubnov-Raz G., Pines A., Berry E.M. Diet and lifestyle in managing postmenopausal obesity // *Climacteric.* 2007. Vol. 10 (Suppl 2). P. 38–41.
21. Souto J.C., Pena G., Ziyatdinov A. et al. A genomewide study of body mass index and its genetic correlation with thromboembolic risk. Results from the GAIT project // *Thromb Haemost.* 2014. Vol. 112(5). P. 1036–1043.
22. Sylvia H. Ley, Yanping Li, Deirdre K. Tobias, JoAnn E. Manson, Bernard Rosner, Frank B. Hu and Kathryn M. Rexrode «Duration of Reproductive Life Span, Age at Menarche, and Age at Menopause Are Associated With Risk of Cardiovascular Disease in Women». Dallas: «The Journal of the American Heart Association»; 2017. USA
23. Лопатина О.В., Балан В.Е., Ткачева О.Н., Шарашкина Н.В., Журавель А.С. Факторы женского здоровья с точки зрения старения репродуктивной системы и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний / Палеев Ф.Н. // *Альманах клинической медицины.* — 2015 Март; № 37: С. 111–117
24. Дюбкова Т. П. Влияние табакокурения на репродуктивное здоровье женщин // *Медицинская панорама.* 2006. № 4. С. 77–81.
25. Tawfik, Heba et al. “Life Course Exposure to Smoke and Early Menopause and Menopausal Transition.” *Menopause (New York, N.Y.)* 22.10 (2015): 1076–1083.
26. Шишкин А. Н., Худякова Н. В., Смирнов В. В., Никитина Е. А. Метаболический синдром у женщин в перименопаузе // *Вестник СПбГУ. Сер. 11.* 2013. Вып. 3. С. 39-56

27. Прилепская В. Н. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины // Поликлиническая гинекология, 2 изд. Доп., - М.: МЕДпресс-информ, 2005. С. 510-518.
28. Доброхотова Ю.Э., Дугиева М.З. Постменопаузальный остеопороз: препараты кальция в современной стратегии профилактики и лечения // «РМЖ». – 2017. - №15. – с. 1135-1139
29. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Остеопороз – от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX–XXI в. // Проблемы эндокринологии. 2011. Т. 57. С. 35–45
30. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А. Современные подходы к лечению постменопаузального остеопороза // Новости медицины и фармации. 2013. № 3. С. 444
31. Hordon L.D., Raisi M., Aaron J.E. Trabecular architecture in women and men of similar bone mass with and without vertebral fractures: two–dimensional histology // Bone. 2000. Vol. 27(2). P. 271–276.
32. Серов В.Н., Михайлова О.И., Блинова Т.В. Основные принципы профилактики и лечения постменопаузального остеопороза // РМЖ. 2009. № 16. С. 1009
33. McClung M. Inhibition of RANKL as a treatment for osteoporosis: Preclinical and early clinical studies // Current Osteoporosis Reports. 2006. Vol. 4(1). P. 28–33. doi:10.1007/s11914-006-0012-7.
34. Бадюкин В.В. Европейские рекомендации (ESCEO) 2014 г. по лечению больных остеоартрозом // РМЖ. 2014. № 30. С. 2149
35. Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Беневоленская Л.И. Фармакологическая профилактика первичного остеопороза // РМЖ. 2008. № 6. С. 409
36. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Бисфосфонаты в терапии постменопаузального остеопороза // Доктор Ру. 2010. № 58(7). С. 29–38
37. Miller P., Bolognese M., Lewiecki E. et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term

continued, discontinued, and restarting of therapy: A randomized blinded phase 2 clinical trial // *Bone*. 2008. Vol. 43(2). P. 222–229. doi:10.1016/j.bone.2008.04.007.

38. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Новые направления в терапии остеопороза – применение моноклональных человеческих антител к RANKL (Деносумаб) // *Остеопороз и остеопатии*. 2011. № 2. С. 19–14.

39. Cummings S., Martin J., McClung M. et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis // *N Engl J Med*. 2009. Vol. 361(8). P. 756–765. doi: 10.1056/NEJMoa0809493. Epub 2009 Aug 11.

40. Qaseem A., Forciea M.A., McLean R.M. et al. Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians // *Ann Intern Med (Annals.org)*. May 8, 2017.

41. Marie P. Signaling Pathways Affecting Skeletal Health // *Current Osteoporosis Reports*. 2012. Vol. 10(3). P. 190–198. doi:10.1007/s11914-012-0109-0.

42. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Остеопороз. Клинические рекомендации. М., 2016

43. Ettinger B., Ensrud K., Wallace R. et al. Effects of Ultralow-Dose Transdermal Estradiol on Bone Mineral Density: A Randomized Clinical Trial // *Obstetrics and Gynecology*. 2004. Vol. 104(3). P. 443–451. doi:10.1097/01.aog.0000137833.43248.79.

44. De Villiers T.J., Hall J.E., Pinkerton J.V. et al. Revised global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy // *J. Climacteric*. 2016. Vol. 19(4). P. 313–315.

45. Cauley J.A., Norton L., Lippman M.E. et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation // *Breast Cancer Res Treat*. 2001. Vol. 65(2). P. 125–134.

46. Martino S., Cauley, J.A., Barrett-Connor E. et al. CORE Investigators. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal

- osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene // *J Natl Cancer Inst.* 2004. Vol. 96(23). P. 1751–1761.
47. Palacios S., Silverman S., de Villiers T. et al. A 7-year randomized, placebo-controlled trial assessing the long-term efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis // *Menopause.* 2015. Vol. 22(8). P. 806–813. doi:10.1097/gme.0000000000000419.
48. Christiansen C., Chesnut III C., Adachi J. et al. Safety of bazedoxifene in a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase 3 study of postmenopausal women with osteoporosis // *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2010. Vol. 11(1). P. 130. doi:10.1186/1471-2474-11-130.
49. De Villiers T., Chines A., Palacios S. et al. Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial // *Osteoporosis International.* 2010. Vol. 22(2). P. 567–576. doi:10.1007/s00198-010-1302-6.
50. Miller P., Chines A., Christiansen C. et al. Effects of Bazedoxifene on BMD and Bone Turnover in Postmenopausal Women: 2-Yr Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-, and Active-Controlled Study // *J Bone Miner Res.* 2007. Vol. 23(4). P. 525–535. Doi:10.1359/jbmr.071206.
51. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D // Washington, DC: National Academy Press, 2010.
52. Tang B.M., Eslick C.D., Nowson C. et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older; a meta-analysis // *Lancet.* 2007. Vol. 370. P. 657–666.
53. Boonen S., Bischoff-Ferrari H., Cooper C. et al. Addressing the Musculoskeletal Components of Fracture Risk with Calcium and Vitamin D: A Review of the Evidence // *Calcified Tissue International.* 2006. Vol. 78(5). P. 257–270. doi:10.1007/s00223-005-0009-8.
54. Body J., Bergmann P., Boonen S. et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document

by the Belgian Bone Club // *Osteoporosis International*. 2010. Vol. 21(10). P. 1657–1680. doi:10.1007/s00198-010-1223-4.

55. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина Д у взрослых // *Проблемы эндокринологии*. 2016. Т. 62. № 4. С. 60–84

56. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Willett W.C. et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis // *JAMA*. 2004. Vol. 291. P. 1999–2006.

57. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J Clin Endocrinol Metab*. 2011. Vol. 96(7). P. 1911–30. doi:10.1210/jc.2011-0385.

58. Mithal A., Wahl D., Bonjour J. et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D // *Osteoporosis International*. 2009. Vol. 20(11). P. 1821–1821. doi:10.1007/s00198-009-1030-y.

59. Broe K., Chen T., Weinberg J. et al. A Higher Dose of Vitamin D Reduces the Risk of Falls in Nursing Home Residents: A Randomized, Multiple-Dose Study // *Journal of the American Geriatrics Society*. 2007. Vol. 55(2). P. 234–239. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01048.x.

60. Dawson-Hughes B., Mithal A., Bonjour J. et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults // *Osteoporosis International*. 2010. Vol. 21(7). P. 1151–1154. doi:10.1007/s00198-010-1285-3.

61. Heller H.J. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of two calcium supplements in postmenopausal women // *Journal of Clinical Pharmacology*. 2000. Vol. 40. P. 1237–1244.

62. Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Беневоленская О.А. Фармакологическая профилактика первичного остеопороза // *РМЖ*. 2008. Т. 16. № 6. С. 409–413

63. Наумов А.В., Шамуилова М.М., Заиченко Д.М. Остеопороз: апокалипсис сегодня, или трудовые будни врача // Вестник семейной медицины. 2012. № 3. С. 44–53
64. Мазуров В.И., Сергеева А.А., Трофимов Е.А. Роль препаратов кальция в комплексном лечении постменопаузального остеопороза // Медицинский совет. 2016. № 05. С. 50–55.
65. Cummings S.R., Ettinger B., Delmas P.D. The effects of tibolone in older postmenopausal women // N Engl J Med. 2008. Vol. 359(7). P. 697–708.
66. Гурко Г.И., Щербакова С. А. Сексуальная функция у пожилых людей и качество их жизни // Геронтология. – 2013. – № 3; с. 49-54.
67. Robinson D, Toozs-Hobson P, Cardozo L. The effect of hormones on the lower urinary tract. Menopause Int 2013; 19: 156-62
68. Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W/ et al. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Obstet Gynecol 2001;97;116-20.
69. Moore K., Dumoulin C., Bradley C. et al. Adult conservative management. In Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. Incontinence // Paris: Health Publications Ltd. 2013. P. 1101–1228.
70. Nijand EA, Weijmar Schultz, Nathorst-Boos J et al. Tibolone and transdermal E2/NETA for treatment of female sexual dysfunction in naturally menopausal woman: results of a randomized active-controlled trial. J Sex Med 2008; 5:646-56
71. Nappi RE, Davis SR, The use of hormone therapy for the maintenance of urogynecological and sexual health post WHI. Climacteric 2012; 15:267-74.