

СЛОЖНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ МЕНОПАУЗАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

Под редакцией
В.Е. Балан,
Я.З. Зайдиевой,
В.А. Петрухина



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания	5
Список сокращений и условных обозначений	8
Введение	10
Глава 1. История и перспективы менопаузальной гормональной терапии (<i>В.Е. Балан, А.В. Царькова, Е.Б. Тхостова</i>)	15
Глава 2. Пострепродуктивный период. Переход в менопаузу (<i>В.Н. Касян, В.Е. Балан</i>)	29
Глава 3. Менопаузальные нарушения и их коррекция (<i>В.Е. Балан</i>)	58
Глава 4. Расстройства сна в климактерии (<i>Д.И. Бурчаков, И.В. Кузнецова</i>)	98
Глава 5. Прибавка веса в перименопаузе. Менопаузальный метаболический синдром (<i>В.Н. Касян, В.Е. Балан</i>)	121
Глава 6. Генитоуринарный менопаузальный синдром (<i>В.Е. Балан, Е.И. Ермакова, М.Р. Оразов, Л.Р. Токтар, Е.В. Тихомирова, А.В. Царькова</i>)	143
Глава 7. Заболевания шейки матки в климактерии. Влияние МГТ на эпителий вульвы и влагалища (<i>С.И. Роговская, В.Е. Балан</i>)	182
Глава 8. Остеопенический синдром (остеопения, остеопороз) (<i>Я.З. Зайдиева, Е.В. Кручинина</i>)	187
Глава 9. Менопаузальная гормональная терапия у женщин с миомой матки в период пери- и постменопаузы (<i>Я.З. Зайдиева</i>)	221
Глава 10. Эндометриоз в постменопаузе (<i>В.Е. Балан, Е.И. Ермакова</i>)	249
Глава 11. Молочная железа и половые гормоны (<i>А.А. Сметник, В.В. Родионов</i>)	260
Глава 12. Коррекция климактерических расстройств у больных раком молочной железы: актуальные методы и перспективы (<i>А.А. Сметник</i>)	278
Глава 13. Менопаузальная гормональная терапия: риски онкологических заболеваний органов репродуктивной системы (<i>Я.З. Зайдиева</i>)	294

Глава 14. Образ жизни женщин в постменопаузе. Заключение <i>(В.Е. Балан, Е.Б. Тхостова)</i>	328
Заключение	333
Предметный указатель	338

ПОСТРЕПРОДУКТИВНЫЙ ПЕРИОД. ПЕРЕХОД В МЕНОПАУЗУ

В.Н. Касян, В.Е. Балан

Большинству пациенток МГТ должна назначаться в переходном периоде и в ранней постменопаузе, поэтому клиницист должен разбираться в современной терминологии и уметь определять стадии старения репродуктивной системы.

Естественная менопауза — это прекращение регулярной циклической функции яичников и менструаций, которое определяется ретроспективно через 12 мес после последней менструации при отсутствии другой очевидной патологической или физиологической причины. Менопауза является отражением полного или почти полного истощения пула яйцеклеток, что по механизму обратной связи приводит к гипоестрогении и закономерному повышению уровня фолликулостримулирующего гормона (ФСГ) (рис. 2.1).

Средний возраст наступления менопаузы составляет 51,4 года. Менопауза до 40 лет не считается физиологичной и относится к первичной/преждевременной недостаточности яичников.

Переходный период — это временной отрезок после репродуктивного периода, но перед наступлением менопаузы.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Переход в менопаузу начинается в среднем за 4 года до наступления менопаузы и включает ряд физиологических изменений, которые могут повлиять на качество жизни женщины. Именно этот период является самым важным в формировании будущих проблем со здоровьем и наиболее благоприятным для начала МГТ и профилактики ССЗ, ГУМС, остеопороза, метаболических нарушений, включая сахарный диабет (СД) 2-го типа, ментальных нарушений. Для переходного периода характерны нерегулярные менструальные циклы и выраженные колебания уровней половых гормонов, часто сопровождающиеся

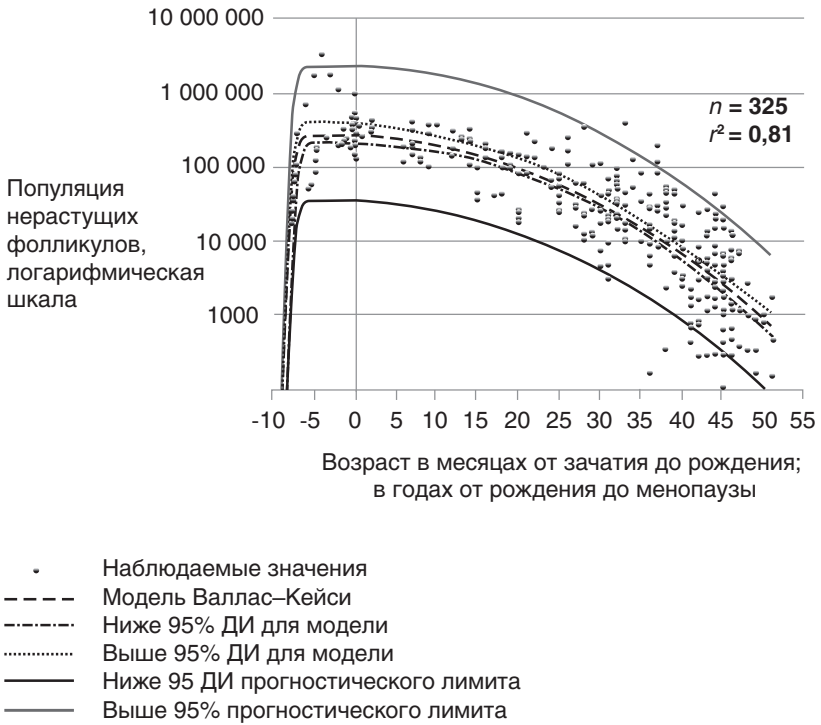


Рис. 2.1. Снижение числа фолликулов с возрастом [1]

вегетативными менопаузальными симптомами (ВМС, приливами жара), нарушениями сна, колебаниями настроения и проявлениями ГУМС [2–7].

Кроме того, возникают изменения в липидном профиле, начинается потеря костной плотности, что имеет серьезные последствия для здоровья в будущем.

Значительная часть имеющейся информации об эндокринных и клинических проявлениях менопаузального перехода получена из ряда когортных исследований женщин среднего возраста [8–20]: в самом крупном из них (Study of Women’s Health Across the Nation) наблюдались более 3000 женщин от 42 до 52 лет в течение 15 лет [8, 13–15, 17, 18, 21–30]. По результатам этих когортных исследований была разработана система старения репродуктивной системы — Stages of Reproductive Aging Workshop (рис. 2.2).

Менархе				Менопауза										
Стадия	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2				
Терминология	Репродуктивный период				Менопаузальный переход		Постменопауза							
Длительность					Ранний		Поздний		Ранняя		Поздняя			
Основные критерии					Вариабельная		1–3 года		2 года (1+1)		3–6 лет		Далее	
Менструальный цикл					Вариабельная длина Разница ≥ 7 дней между соседними циклами		Интервалы аменореи Разница ≥ 60 дней							
Поддерживающие критерии														
Эндокринные														
ФСГ					Вариабельно*		>25 МЕ/л**		Вариабельно*		Стабильно			
АМГ					Низкое		Низкое		Низкое		Очень низкое			
Ингибин β					Низкое		Низкое		Низкое		Очень низкое			
Количество антральных фолликулов					Низкое		Низкое		Очень низкое		Очень низкое			
Описательные характеристики														
Симптомы							Вазомоторные симптомы		Вазомоторные симптомы				Повышение частоты симптомов урогенитальной атрофии	
Примечание. *Анализ крови на 2–5-й день менструального цикла. **Ожидаемый уровень. ФСГ– фолликулостимулирующий гормон; АМГ – антимюллеровский гормон, \uparrow – повышение.														
Harlow et al. STRAW+10 Staging Reproductive Aging Climacteric, Fertil Steril, JCEM, Menopause 2012														

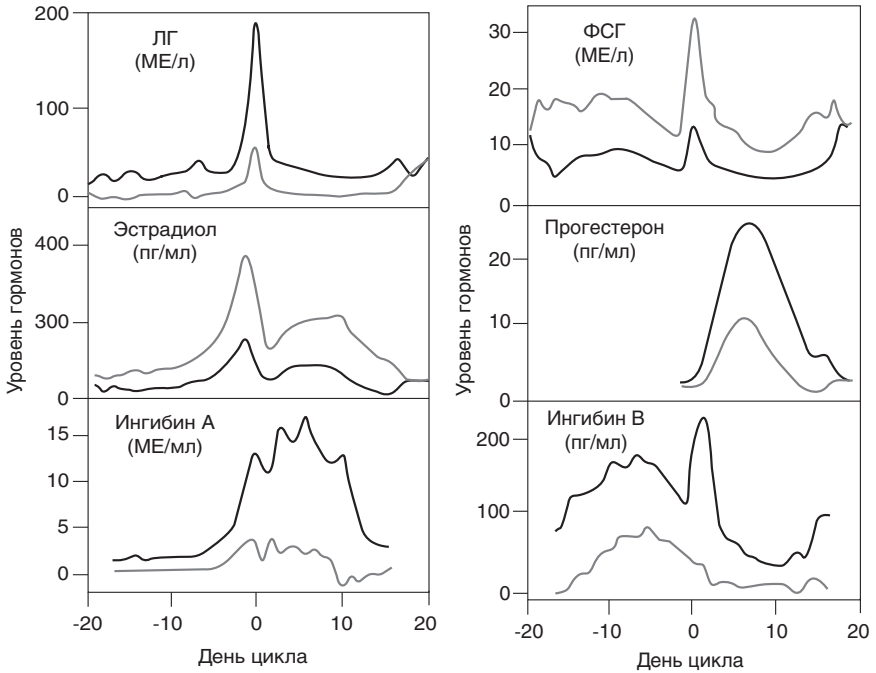
Рис. 2.2. Стадии возрастных изменений репродуктивной системы: новый термин «менопаузальный переход» [4]

МЕНСТРУАЛЬНЫЙ ЦИКЛ И ГОРМОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Поздний репродуктивный период

В позднем репродуктивном периоде за счет истощения овариального резерва и повышения числа яйцеклеток низкого качества начинает снижаться фертильность (рис. 2.3). Уменьшается уровень сывороточного ингибина В [31], ФСГ незначительно увеличивается, уровень эстрадиола практически не изменяется, но уровни прогестерона в

лютеиновой фазе могут снижаться. Менструальные циклы еще регулярные и по большей части овуляторные, но длительность фолликулярной фазы начинает сокращаться (например, 10–12 против 14 дней) за счет более быстрого созревания доминантного фолликула из-за увеличения уровня ФСГ, поэтому и менструальные циклы могут стать короче (табл. 2.1, рис. 2.4) [32].



— Старшая возрастная группа (35–46 лет, $n = 21$)
 - - - Младшая возрастная группа (20–34 лет, $n = 23$)

Рис. 2.3. Уровни гормонов в раннем и позднем репродуктивном возрасте. Средние суточные уровни гонадотропинов, половых стероидов и ингибинов

Таблица 2.1

Средняя длительность (в днях) овуляторных и ановуляторных менструальных циклов в зависимости от периода жизни женщины [37]

Менструальный цикл	<i>n</i>	Средний репродуктивный возраст	<i>n</i>	Поздний репродуктивный возраст	<i>n</i>	Ранний репродуктивный возраст	<i>n</i>	Поздний менопаузальный переход
Овуляторный цикл	19	29,9±3,5	16	25,8±2,7*	29,4±3,5	16	13	40,3±15**
Ановуляторный цикл	2	24–60	–		42	1	9	80,1±55
Последняя менструация	–		–			–	1	
Итого	21		16			17	23	

*Укорочение продолжительности цикла по сравнению со средним, с репродуктивным и поздним менопаузальным переходом статистически значимо ($p < 0,05$).

**Различие статистически значимо ($p < 0,001$) для всех групп.

Начало переходного периода

Физиологическое истощение фолликулярного запаса и связанное с этим изменение уровней половых гормонов является основной причиной нарушения менструального цикла, в среднем начинающихся в 47 лет [34].

В этом периоде женщины отмечают изменчивость менструального цикла — как укорочение, так и удлинение межменструального интервала (см. табл. 2.1). Нормальный менструальный цикл в репродуктивном возрасте составляет от 24 до 38 дней [35], в период менопаузального перехода длительность цикла может увеличиться до 40–50 дней. Уровни ФСГ в ранней фолликулярной фазе несколько повышены и могут варьировать (рис. 2.5) [36]. Подробнее динамика гормональных параметров отражена в таблице системы Stages of Reproductive Aging Workshop (см. рис. 2.2).

К характерным событиям в начале переходного периода относятся так называемые события *вне лютеиновой фазы цикла*, представляющие собой увеличение секреции эстрогенов во II фазу цикла, отмеченное у 20–37% женщин [37].

В переходном периоде укорочение цикла заметнее в большей степени по сравнению с поздним репродуктивным периодом, где фолликулярная фаза уменьшается в среднем на 2–3 дня, мало влияя

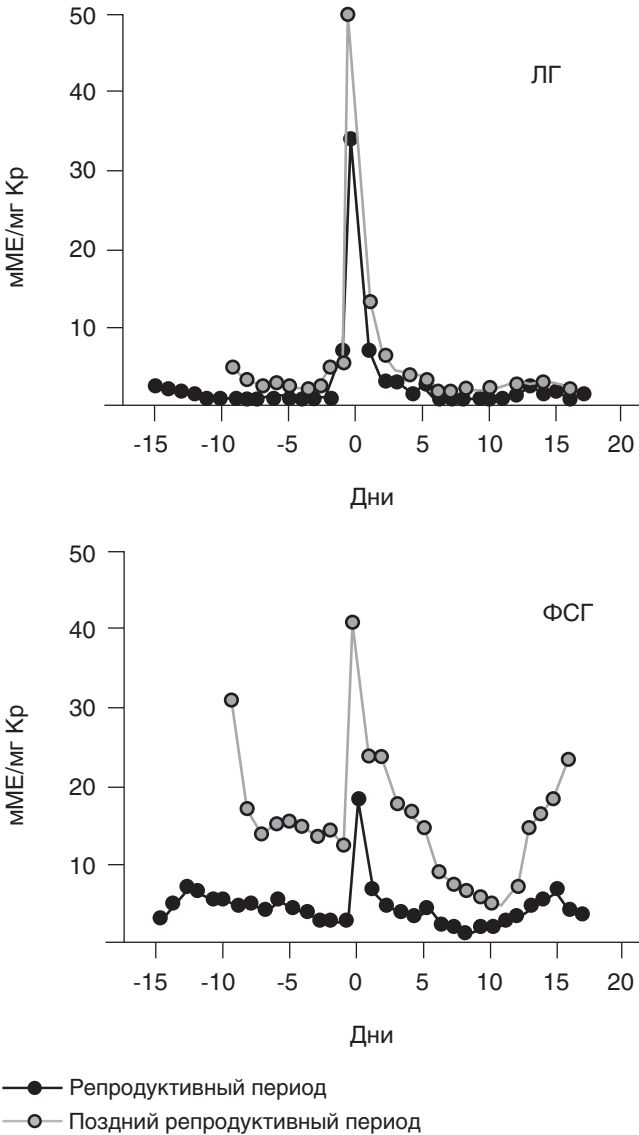
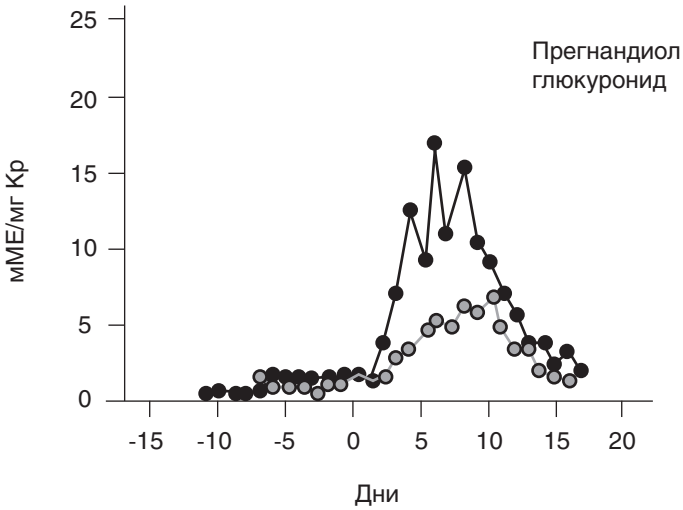
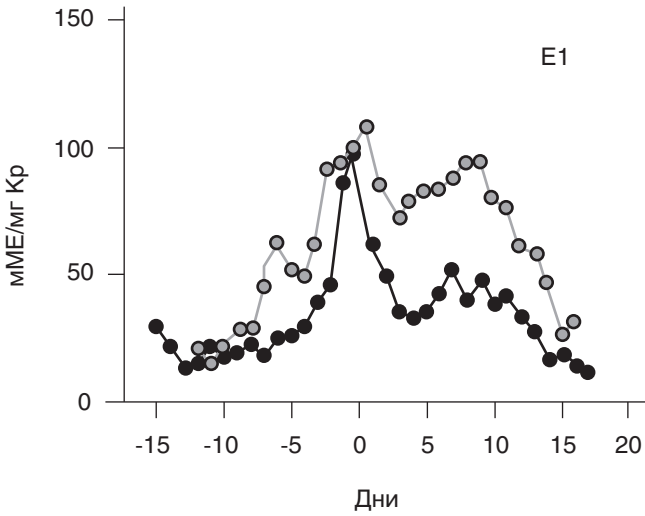


Рис. 2.4. Уровни гормонов в раннем переходном периоде. Группа из 11 женщин в репродуктивном возрасте (возраст от 19 до 38 лет) и группа из 11 женщин в перименопаузе (возраст от 43 до 52 лет) с овуляторными циклами. У женщин в перименопаузе



- — Репродуктивный период
- — Поздний репродуктивный период

фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) повышен на протяжении всего цикла, экскреция метаболита эстрадиола в целом повышается, а уровни метаболитов прогестерона снижаются по сравнению с женщинами в репродуктивном возрасте [33]

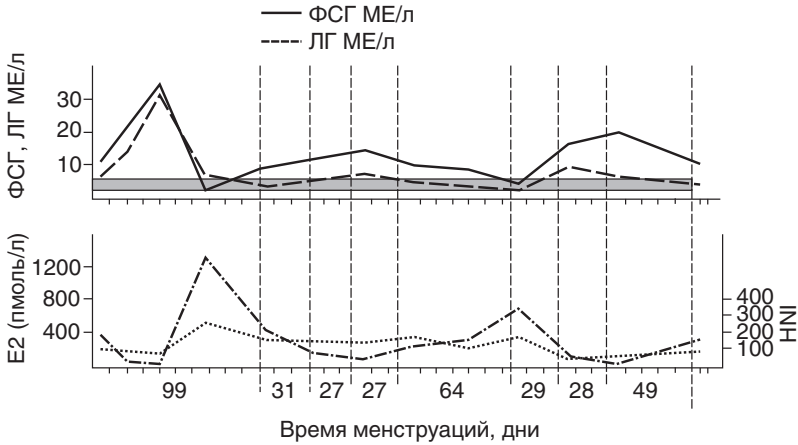


Рис. 2.5. Начало переходного периода. Концентрации фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола и ингибина В в начале менопаузального перехода. Вертикальные пунктирные линии представляют собой периоды менструаций. Горизонтальная заштрихованная полоска — нормальный диапазон для фолликулостимулирующего гормона в репродуктивном возрасте [36]

на продолжительность цикла. Возможно, укорочение длительности фолликулярной фазы обусловлено именно высокими уровнями ФСГ и ускоренным развитием фолликула, а также возникновением второй (сразу после овуляции) и третьей (в конце лютеиновой фазы, не более 30% женщин) волн рекрутизации незрелых фолликулов в лютеиновой фазе цикла в связи со снижением овариального резерва и повышением ФСГ. В репродуктивном периоде фолликулы второй и третьей волн атрезируются (рис. 2.6) [37].

У женщин в репродуктивном периоде средняя продолжительность фолликулярной фазы составляет $15,8 \pm 3,5$, а в позднем репродуктивном периоде — $12,9 \pm 2,8$ дней, при этом длительность лютеиновой фазы цикла одинакова во всех возрастных категориях. Длительность овуляторного цикла в позднем менопаузальном переходе превышала 36 дней [37].

Также известно, что высокие уровни эстрадиола в лютеиновую фазу цикла снижают эффективность работы желтого тела за счет снижения амплитуды и частоты импульсов лютеинизирующего гормона и являются причиной более низкого уровня прогестерона и формирования дисфункции лютеиновой фазы цикла, столь характерной для переходного периода [37].

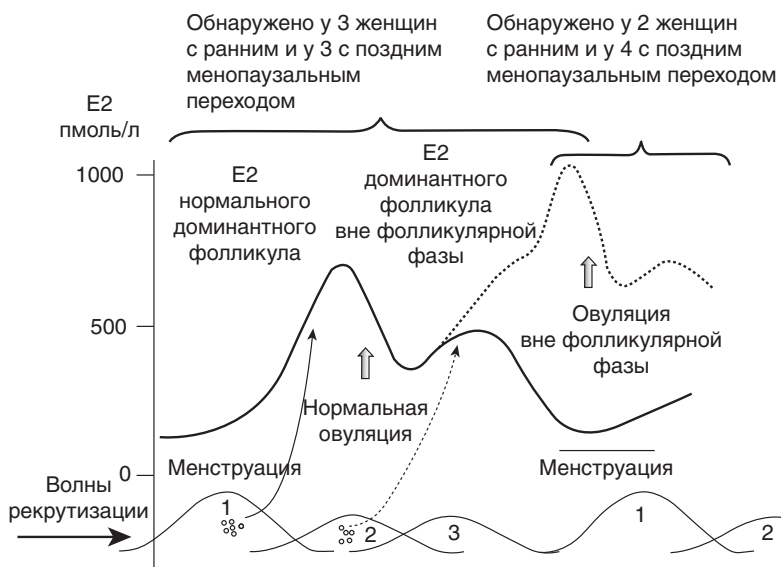


Рис. 2.6. Волны рекрутизации незрелых фолликулов в течение менструального цикла и уровни эстрадиола [38]

Хотя аномально короткие циклы во время менопаузального перехода традиционно связывают с ановуляторными кровотечениями, данные исследования Hale и соавт. показывают, что они еще связаны с ранней овуляцией и сокращением межовуляторного интервала. При этом события вне лютеиновой фазы цикла играют значительную роль в неустойчивых высоких уровнях эстрадиола и низких уровнях прогестерона, которые часто определяются именно в менопаузальном переходе [37]. Именно это исследование объяснило изменения уровней эстрадиола и прогестерона на этапах Stages of Reproductive Aging Workshop, поскольку их уровни в нормальных двухфазных овуляторных циклах не изменялись на различных этапах Stages of Reproductive Aging Workshop, несмотря на значительное увеличение ФСГ и лютеинизирующего гормона и снижение ингибина В (рис. 2.7).

Таким образом, постоянное снижение числа фолликулов лежит в основе прогрессирующего падения уровня ингибина В, что в свою очередь приводит к росту уровня ФСГ с каждой последующей стадией по системе Stages of Reproductive Aging Workshop. В позднем репродуктивном периоде некоторое повышение ФСГ приводит к более быстрому созреванию фолликула и укорочению цикла на 2–3 дня.

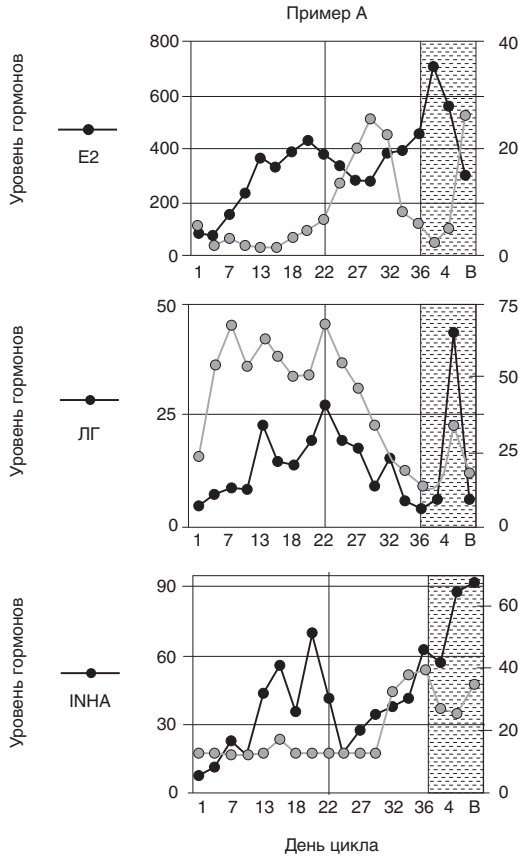


Рис. 2.7. Индивидуальные уровни гормонов в раннем менопаузальном переходе (примеры А и В) и позднем менопаузальном переходе (примеры С и D) с событиями вне лютеиновой фазы цикла в овуляторном цикле. Следующий цикл представлен заштрихованной областью, вертикальная линия в следующем цикле означает середину цикла. Наиболее характерной особенностью является сохранение высокого уровня эстрадиола (Е2) в средней и поздней лютеиновой фазе цикла 1 и менструальной фазы цикла 2. В циклах, показанных в примерах А, В и D, увеличение уровня эстрадиола в следующем цикле вызвало увеличение уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) и раннюю овуляцию, о чем свидетельствует увеличение содержания прогестерона (Р) в начале следующего цикла. В примере С раннее увеличение Е2 в следующем цикле не вызвало пика лютеинизирующего гормона или овуляции [37]. *Пример А:* цикл 1 равен 35 дням; цикл 2 длился 19 дней и был овуляторным, учитывая пик лютеинизирующего гормона, высокий уровень прогестерона и данные базальной температуры тела.

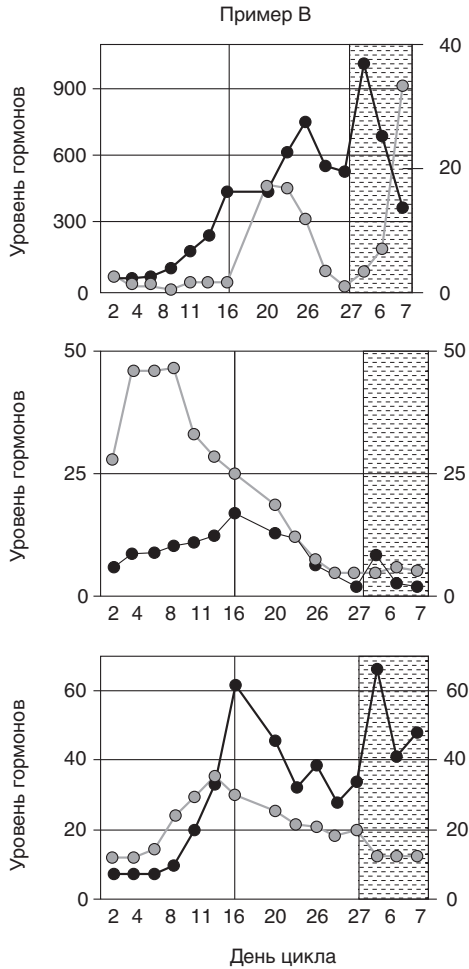


Рис. 2.7 (продолжение). Фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны были высокими в течение всей фолликулярной фазы в цикле 1; ингибин А (INHA) увеличивается в соответствии с фолликулярными фазами в циклах 1 и 2; ингибин В увеличивается только в связи с овуляцией в цикле 2. *Пример В:* цикл 1 — 27 дней; цикл 2 — 14 дней и, согласно уровню прогестерона и данным базальной температуры, был овуляторным. Пик лютеинизирующего гормона в цикле 2 не зафиксирован, но он может произойти между 5-м и 7-м днями. Фолликулостимулирующий гормон повышен в течение всей фолликулярной фазы в цикле 1. Ингибин А повышен в течение всей фолликулярной фазы в циклах 1 и 2; ингибин В практически не увеличивается в течение фолликулярной фазы в циклах 1 и 2.

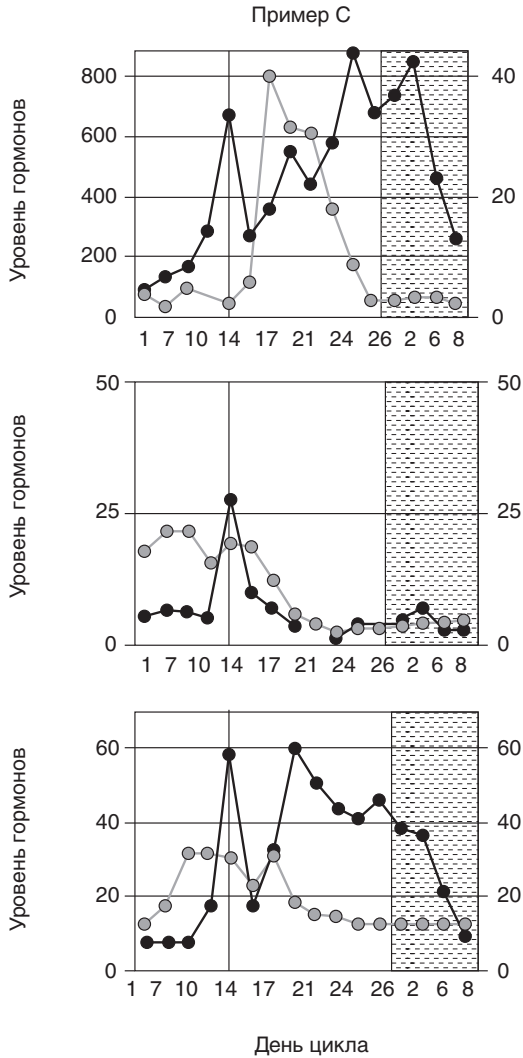


Рис. 2.7 (продолжение). Пример С: цикл 1 составляет 26 дней; цикл 2 — 34 дня, по данным базальной температуры овуляция произошла около 23-го дня второго цикла. Фолликулостимулирующий гормон повышен в течение фолликулярной фазы 1-го цикла. Ингибин А и ингибин В повышены в связи с эпизодом овуляции в цикле 1, а уровень ингибина А остается высоким на протяжении всего цикла 1.

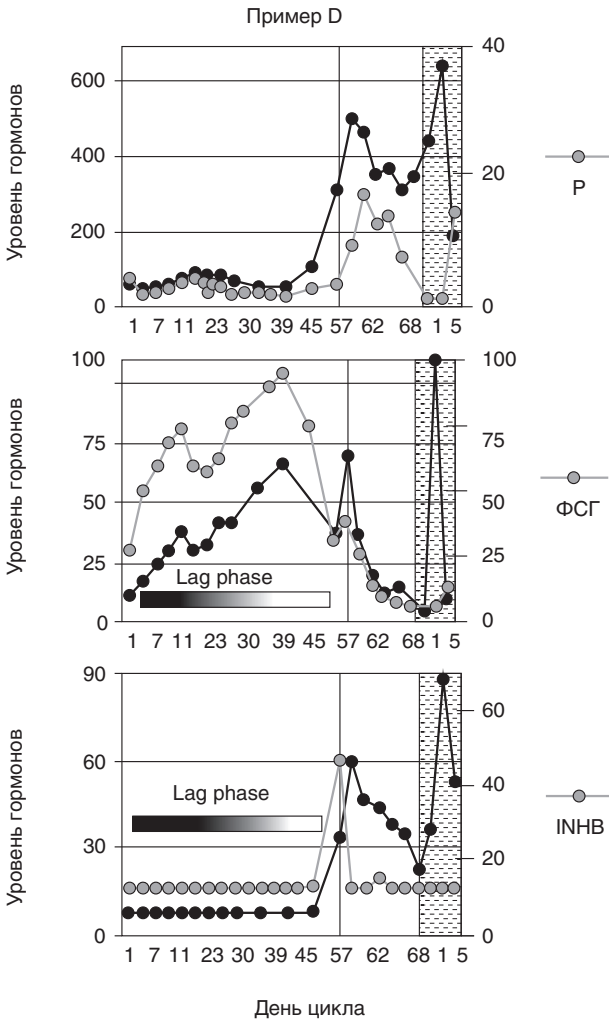


Рис. 2.7 (окончание). Пример D: цикл 1 составляет 68 дней. Пунктирные линии представляют интервалы, превышающие 5 дней между уровнями гормонов; цикл 2 длится 20 дней и является овуляторным по результатам пика лютеинизирующего гормона, роста уровня прогестерона (P) и данным базальной температуры. Фолликулостимулирующий гормон особенно высок в течение фолликулярной фазы в цикле 1. Ингибин А увеличен в фолликулярных фазах обоих циклов, ингибин В (INHB) минимально увеличивается в обоих фолликулярных фазах

С началом менопаузального перехода дальнейшее повышение ФСГ может вызвать события вне лютеиновой фазы цикла, являющиеся одним из этапов нормального физиологического старения репродуктивной системы и причиной нерегулярных менструальных циклов. По мере прогрессирования менопаузального перехода и истощения запаса яйцеклеток яичник хуже реагирует на повышенные уровни ФСГ в виде появления лаг-фаз (между 1-м днем цикла и началом новой фолликулярной фазы) и увеличением межменструальных интервалов, что характерно для позднего переходного периода (рис. 2.8) [37].

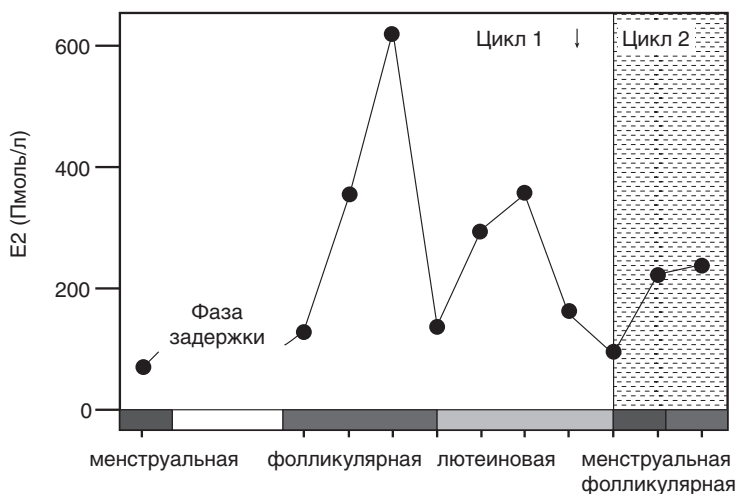


Рис. 2.8. Индивидуальные уровни эстрадиола (E2) у женщины среднего репродуктивного возраста в течение циклов 1 и 2. Фаза задержки представлена интервалом между окончанием менструальной фазы и началом роста уровня эстрадиола в фолликулярной фазе (овуляторные циклы длительностью более 36 дней в позднем менопаузальном переходе) [37]

В позднем менопаузальном переходном периоде после первых эпизодов удлинения менструального цикла развиваются более выраженные изменения в виде пропусков циклов, увеличения частоты ановуляторных циклов и эпизодов аменореи (см. рис. 2.5, табл. 2.1). Этот этап обычно длится 1–3 года перед наступлением менопаузы (см. рис. 2.2) [4]. Следует отметить, что такая «стадийность» характерна не для всех женщин: у некоторых отмечаются эпизоды аменореи, чередующиеся

с короткими овуляторными циклами, которые напоминают эпизоды поздней репродуктивной стадии.

Выраженные нарушения менструального цикла сопровождаются более резкими колебаниями концентрации ФСГ и эстрадиола (см. рис. 2.5). Взятый в произвольный день цикла образец сыворотки для оценки ФСГ и эстрадиола может демонстрировать высокие концентрации ФСГ и низкий уровень эстрадиола, характерные для постменопаузы, но вскоре после этого ФСГ и эстрадиол могут вернуться в нормальный пременопаузальный диапазон (см. рис. 2.5) [36]. Известна точка зрения, что случайное определение ФСГ >25 МЕ/л является характерным признаком менопаузального перехода, однако, принимая во внимание изменчивость уровней ФСГ в переходном периоде, определять этот показатель в позднем менопаузальном переходе не рекомендуется.

Другие эндокринные изменения во время менопаузального перехода включают прогрессирующее снижение ингибина В в сыворотке, а также уменьшение количества антимюллерова гормона (АМГ). Кроме того, неуклонно снижается количество антральных фолликулов яичников, определяемое при трансвагинальном ультразвуковом исследовании (УЗИ) (табл. 2.2). Следует напомнить, что параметры ингибина В, АМГ и числа антральных фолликулов показательны лишь при прогнозировании эффективности вспомогательных репродуктивных технологий и не используются для прогнозирования наступления менопаузы [4].

Поскольку менструальные циклы остаются овуляторными, вероятность беременности сохраняется клинически значимой, несмотря на нерегулярность менструальных циклов и снижение качества яйцеклеток. В связи с этим обсуждение методов контрацепции в этой возрастной категории имеет серьезное значение. При этом надо помнить о рисках при применении любого вида контрацепции.

В целом менопаузальный переход характеризуется постепенным уменьшением менструальных кровотечений [21]. Тем не менее у некоторых женщин имеют место аномальные маточные и обильные менструальные кровотечения как следствие ановуляции и монотонного влияния эстрогенов на эндометрий. Наиболее значимыми факторами риска аномальных маточных кровотечений являются ожирение и миома матки [21, 40]. Принимая во внимание преобладание факторов риска гиперпластических процессов в эндометрии вплоть до атипических

Таблица 2.2

Характеристика этапов старения репродуктивной системы [39]

Поздний репродуктивный период	Менопаузальный переход	Постменопауза
Регулярные менструальные циклы, фертильность снижена	Появление климактерических симптомов	Вегетативные симптомы, соматическое старение
↓ межменструальных интервалов	↓ уровня ингибина В	↓ уровня эстрадиола
↓ уровня прогестерона в лютеиновой фазе	ФСГ варьирующ или повышен	↓ ФСГ
Укорочение фолликулярной фазы (с 14 до 10 дней)	↓ АМГ	↓ АМГ
↓ уровня ингибина В	↓ числа антральных фолликулов	↓↓ числа антральных фолликулов
Эстрадиол норма		
Немного ↑ ФСГ		
↓ АМГ		
↓ числа антральных фолликулов		

изменений, именно в этот период жизни женщины (возраст, ожирение, нерегулярный менструальный цикл, ановуляция и т.д.), невзирая на физиологичность этих процессов, отражающих старение и выключение репродуктивной системы, должна проводиться медикаментозная регуляция менструальных циклов вплоть до наступления менопаузы именно для снижения риска аномальных маточных кровотечений и патологии эндометрия. Для снижения гинекологической заболеваемости и частоты оперативных вмешательств у женщин в переходном периоде следует добиваться регулярного менструального цикла вплоть до перехода в постменопаузу с учетом используемых методов контрацепции или гестагенов.

Прогнозирование менопаузы

Возможность оценить сроки последней менструации имеет большее значение, чем просто информирование женщин о том, когда они достигнут менопаузы, поскольку уже за год до последней менструации начинается ускоренная потеря костной массы и повышение факторов риска ССЗ. После наступления менопаузы уровни ФСГ сохраняются стойко повышенными и в течение нескольких лет достигают уровней 70–100 МЕ/л, а затем с увеличением длительности постменопаузы они снижаются [41, 42].

Разрабатываются различные модели прогнозирования возраста наступления менопаузы. Так, при нарушениях цикла в виде отсутствия менструации по меньшей мере в течение 3 мес можно ожидать наступления менопаузы в течение следующих 4 лет [13]. Также было высказано предположение о том, что возраст, в котором в конечном итоге наступит менопауза, может быть рассчитан на основе возраста в момент обследования и концентрации АМГ [43]. Учет индекса массы тела (ИМТ) и статуса курения в качестве дополнительных переменных может улучшить предсказание возраста менопаузы на основе АМГ [44].

Помимо нарушений менструального цикла, в позднем менопаузальном переходе могут присоединяться симптомы дефицита эстрогенов, прежде всего *приливы жара*. Также частыми симптомами являются сухость влагалища, диспареуния, нарушения мочеиспускания, нарушения сна и депрессия [45].

Известно, что «приливами» в перименопаузе страдают до 80% женщин [22, 45–47], однако только 20–30% из них обращаются за медицинской помощью [23, 48, 49]. Некоторые женщины отмечают появление «приливов» в дни менструаций, а также до и после еще в позднем репродуктивном периоде, хотя эти проявления обычно мягкие и не требуют лечения. Симптомы становятся более распространенными во время менопаузального перехода с частотой ~40% в начале периода, увеличиваясь до 60–80% в позднем менопаузальном переходе и в ранние годы постменопаузы (см. рис. 2.2) [23, 24, 34, 46, 50, 51]. Свыше 80% женщин с «приливами» будут испытывать их более года, в течение 4–5 лет симптомы обычно спонтанно проходят, однако до 10% женщин будут жаловаться и более, чем через 10 лет после менопаузы.

Обычно приливы жара начинаются с внезапного ощущения тепла, сосредоточенного на верхней части тела и лице. Ощущение жара длится от 2 до 4 мин, часто ассоциируется с обильным потоотделением и сердцебиением, иногда за ним следуют озноб и дрожь, а также чувство беспокойства. «Приливы» обычно происходят несколько раз в день, хотя диапазон варьирует и может составлять от 1–2 каждый день до одного в час в течение дня и ночи.

После наступления менопаузы собственные эндогенные эстрогены являются результатом ароматизации андрогенов в строме яичника и внегонадного синтеза (включая жировую ткань, мышцы, кости, костный мозг, фибробласты). Большая часть ароматизации андрогенов в эстрогены происходит именно в жировой ткани [39]. Однако ожирение является причиной более тяжелого климактерического синдрома и повышает риски ССЗ, СД и онкологической патологии.

Ночные приливы жара и потливость являются серьезными причинами *нарушения сна*, что отмечается у 32–40% женщин в раннем менопаузальном переходе и достигает 38–46% в позднем переходном периоде [47, 52]. При этом сон может быть нарушен даже при отсутствии «приливов», чему также могут способствовать симптомы тревоги и депрессии [53–55].

Ряд сообщений свидетельствует о том, что в период менопаузального перехода значительно возрастает риск возникновения *депрессии de novo* [25, 56–62]. Диагноз депрессии был в 2,5 раза более вероятен в менопаузальном переходе по сравнению с репродуктивным периодом [отношение шансов (ОШ) 2,50; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,25–5,02] [60]. Риск ее развития снижается в ранней постменопаузе.

Атрофия слизистых влагалища и наружных половых органов вследствие дефицита эстрогенов вызывает симптомы *сухости во влагалище*, зуда и, часто, диспареунии. Распространенность сухости влагалища в одном продольном исследовании составляла 3, 4, 21 и 47% женщин в репродуктивном, раннем и позднем менопаузальном переходе, а также в ранней постменопаузе соответственно [45, 47]. Симптомы вагинальной атрофии обычно прогрессируют по мере увеличения длительности периода гипоестрогении и никогда не проходят самостоятельно.

В начале менопаузального перехода женщины могут заметить небольшое снижение вагинальной смазки при половом возбуждении, что часто является одним из первых признаков недостаточности эстрогенов. Поскольку гипоестрогенное состояние становится хроническим, в дальнейшем ощущение сухости влагалища беспокоит не только во время сексуальной активности, но и во время повседневной деятельности.

Дефицит эстрогенов приводит к уменьшению кровотока во влагалище и вульве, что является основной причиной снижения вагинальной смазки, возникновения диспареунии и *сексуальной дисфункции* у женщин в пери- и постменопаузе [63]. Эластичность стенки влагалища может уменьшаться, влагалище может стать короче или уже. Продолжающаяся сексуальная активность может предотвратить эти изменения в размере и форме влагалища даже при отсутствии терапии эстрогенами [64].

Во время менопаузального перехода и постменопаузы женщины часто описывают проблемы, связанные с потерей памяти и сложностью концентрации внимания (*когнитивные нарушения*), то есть биологические данные подтверждают важность эстрогенов в регуляции когнитивной функции.

Распространенность *болей в суставах* достигает 50–60% [65, 66], установлена корреляция со статусом менопаузы [67, 68], а также доказана эффективность эстрогенотерапии [69, 70].

Масталгия в большей степени распространена в раннем менопаузальном переходе; вероятно, она связана с колебаниями уровня эстрадиола в сыворотке крови — интенсивность уменьшается при приближении к менопаузе [47].

Отмечено, что во время менопаузального перехода течение *менструальной мигрени* усиливается по частоте и интенсивности [71].

ДИАГНОСТИКА

Система Stages of Reproductive Aging Workshop считается «золотым стандартом» характеристики возрастных изменений репродуктивной системы от репродуктивного периода через переходный период до постменопаузы с учетом параметров изменений менструального цикла, изменений гормональных значений и симптомов (см. рис. 2.2). Переходный период и постменопауза подразделяются на ранние и поздние этапы. Система Stages of Reproductive Aging Workshop может быть полезна при оценке фертильности, потребности в контрацепции и МГТ.

Оценка для женщин всех возрастов должна начинаться с *параметров менструального цикла* (в идеале по данным менструального календаря) и подробной истории любых симптомов менопаузы («приливы», нарушения сна, депрессия, сухость влагалища). Все женщины с симптомами сухости влагалища, диспареунии, сексуальной дисфункции и нарушений мочеиспускания должны пройти гинекологический осмотр с учетом состояния тазового дна.

Рутинное *определение уровня ФСГ не рекомендуется* в связи с вариабельностью его уровня в переходном периоде [30].

До наступления менопаузы должна приниматься во внимание вероятность беременности. Поэтому у сексуально активных женщин, не использующих надежную контрацепцию, при нарушениях цикла целесообразно определение *хорионического гонадотропина человека*. Кроме того, при нерегулярных менструациях на первом этапе следует исключать наиболее распространенную эндокринную патологию (дисфункцию щитовидной железы и гиперпролактинемия), для чего определяются уровни *тиреотропного гормона и пролактина*.

Женщины до 40 лет с нарушениями менструального цикла и симптомами эстрогенного дефицита обследуются по алгоритму для вторичной аменореи, в том числе для *уточнения преждевременной недостаточности яичников*.

Для женщин любого возраста с атипичными «приливами» и ночной потливостью при отсутствии эстрогенного дефицита следует проводить дифференциальный диагноз с такими заболеваниями, как карциноид, феохромоцитома или злокачественные новообразования.

Для женщин старше 45 лет

- Диагноз менопаузального перехода ставится на основании изменения межменструального интервала с климактерическими симптомами или без них (приливы жара, нарушение сна, депрессия, сухость влагалища или сексуальная дисфункция) (см. рис. 2.2). Для постановки диагноза не требуется определение концентрации сывороточного ФСГ.
- В настоящее время нет надежного метода прогнозирования даты менопаузы для женщин в период менопаузального перехода. Тем не менее женщины в позднем переходном периоде, как определено критериями стадий репродуктивного старения (Stages of Reproductive Aging Workshop), скорее всего, будут ближе к последней менструации, чем женщины в раннем переходном периоде (см. рис. 2.2) [4].
- Менопауза определяется как 12 мес аменореи при отсутствии других биологических или физиологических причин. Для постановки диагноза не требуется определение высокого уровня ФСГ в сыворотке крови.

Для женщин в возрасте от 40 до 45 лет

- Диагноз менопаузального перехода и менопаузы такой же, как у женщин старше 45 лет, однако прежде следует исключить другие причины нарушения менструального цикла (определение уровней хорионического гонадотропина человека, пролактина, тиреотропного гормона, обследование по алгоритму при вторичной аменореи).

Для женщин моложе 40 лет

- При нарушениях менструального цикла и симптомах дефицита эстрогенов в этой возрастной группе следует верифицировать диагноз преждевременной недостаточности яичников.

Особые ситуации

- Система Stages of Reproductive Aging Workshop не применяется к женщинам с имеющимися эндокринными заболеваниями, где нарушения менструального цикла — ведущий симптом, например, синдром поликистозных яичников или гипоталамическая аменорея. Имеются данные об относительном восстановлении регулярности менструального цикла у женщин с синдромом поликистозных яичников в позднем репродуктивном периоде, хотя причины этого не ясны [72, 73]. Для женщин с заболеваниями, симптомами которых являются проявления эстрогенного дефицита, с целью дифференциального диагноза рекомендуется определение уровня ФСГ и АМГ.
 - Некурящие женщины, принимающие оральные контрацептивы, могут безопасно продолжить их прием до возраста естественной менопаузы [74]. Однако на фоне приема контрацептивов сложно установить статус менопаузы, поскольку препараты нивелируют нарушения цикла и климактерические жалобы. Кроме того, согласно механизму отрицательной обратной связи, при приеме экзогенных эстрогенов повышенные уровни ФСГ снижаются, поэтому определение ФСГ на фоне приема КОК не является надежным методом и нецелесообразно. Большинство исследователей не рекомендуют определять ФСГ и в последний, 7-й день перерыва при схеме приема КОК 21+7, поскольку подавленный уровень ФСГ все равно не выравнивается до своих истинных значений. Допустимо определение уровня ФСГ через 2–4 нед после прекращения приема комбинированных гормональных контрацептивов: уровень >25 МЕ/л указывает на начало менопаузального перехода. Однако не определены уровни ФСГ, характерные для констатации постменопаузы. В связи с этим обычно в возрасте 50–51 года проводят замену комбинированных гормональных контрацептивов на МГТ. Стоит обратить внимание, что при длительном применении КОК в переходный период изменение менструальноподобной реакции (скудная или отсутствует) является показателем целесообразности перехода на МГТ. То есть, если у женщины отсутствует МПР и возраст соответствует наступлению менопаузы в популяции, рекомендуется рассмотреть переход на непрерывную МГТ.
- Один из самых распространенных подходов — это отмена КОК на 6–8 нед, с двукратным измерением ФСГ.

Однако длительное прекращение поступления половых гормонов может привести к появлению климактерических симптомов и ухудшению качества жизни женщины, поэтому мы предлагаем другую стратегию перехода с контрацепции на МГТ.

В возрасте около 50 лет срок отмены КОК не должен превышать 2–3 нед.

При наличии показаний, скудной менструальноподобной реакции или ее отсутствии и толщине эндометрия по М-эхо $<4\text{--}5$ мм можно рекомендовать прием монофазной МГТ.

Еще одним важным критерием является наличие фолликулов в яичниках.

При толщине М-эхо $<4\text{--}5$ мм, а также при отсутствии эхографических данных о наличии даже единичных фолликулов в яичниках, рекомендован переход на монофазную МГТ в тот день, когда необходимо начать следующую упаковку КОК.

Если же на отмену КОК начинается менструальноподобная реакция и толщина эндометрия по М-эхо >5 мм, это повод обсудить с пациенткой продолжение приема КОК или переход на циклическую МГТ (в сочетании с барьерными методами контрацепции).

Через 3 мес приема МГТ необходимо провести повторное УЗИ органов малого таза: при толщине М-эхо $<4\text{--}5$ мм, отсутствии эхографических данных о наличии даже единичных фолликулов в яичниках, а также при отсутствии ежемесячных кровянистых выделений из половых путей за 3 мес приема МГТ рекомендовано продолжить монофазную МГТ.

Кроме того, если женщина применяет КОК с синтетическим эстрогеном, риски ВТЭ довольно высоки, целесообразно рассмотреть вопрос о переходе на циклическую МГТ. Назначение же КОК впервые в переходном периоде может быть ассоциировано с высоким риском побочных эффектов даже, если женщина не курит, и требует взвешенного обсуждения с пациенткой всех возможных рисков применения КОК с этинилэстрадиолом.

- Абляция эндометрия или гистерэктомия. В такой ситуации менопауза не может быть определена с использованием критериев отсутствия менструации. Необходимы вспомогательные критерии, включая оценку симптомов менопаузы и биохимических данных. В этой группе пациенток рекомендуется измерение концентрации ФСГ (см. рис. 2.5). Уровень ФСГ >25 МЕ/л, особенно при наличии климактерических жалоб, указывает на поздний

менопаузальный переход [5]. Для женщин в постменопаузе содержание ФСГ будет значительно выше (>70 – 100 МЕ/л) [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адекватное ведение женщин в периоде менопаузального перехода прежде всего подразумевает поддержание здорового образа жизни, рациональное питание и регулярные физические нагрузки, а также отказ от курения и злоупотребления алкоголем. Необходимо ежегодное диспансерное наблюдение, включающее осмотр гинеколога, УЗИ органов малого таза, маммографию и исследование цитологических мазков с шейки матки.

Принимая во внимание нерегулярность менструаций как основную характеристику этого периода, с целью профилактики аномальных маточных кровотечений и гиперпластических процессов эндометрия (как последствий ановуляции и пр.) необходимо добиваться регулярных менструальных циклов. С этой целью могут быть использованы гестагены в циклическом и пролонгированном режимах, КОК (продолжение приема у соматически здоровых женщин, когда женщина принимала КОК до переходного периода, а не назначение впервые КОК для регуляции цикла, что является off-label и, соответственно, неприемлемо), введение левоноргестрел-релизинг внутриматочной системы, использование имплантов и депоформ. С учетом сохраняющихся овуляторных циклов необходимо обсуждать вопросы контрацепции и предотвращения нежелательной беременности.

При возникновении симптомов эстрогенного дефицита циклическая МГТ подбирается с учетом показаний и противопоказаний, после обязательного предварительного обследования.

РЕЗЮМЕ И РЕКОМЕНДАЦИИ

- Менопаузальный переход начинается в среднем за 4 года до менопаузы, последней менструации, и характеризуется нерегулярными менструальными циклами, интенсивными гормональными колебаниями, часто сопровождающимися вазомоторными симптомами, нарушениями сна и сексуальной дисфункцией.

- Ранний менопаузальный переход характеризуется изменением межменструального интервала, увеличением сывороточного уровня ФСГ и нормальным или высоким уровнем эстрадиола. Поздний менопаузальный переход характеризуется более резкими изменениями менструального цикла и большей изменчивостью ФСГ и эстрадиола. Приливы жара — наиболее распространенный симптом у женщин в перименопаузе, они часто коррелируют с нарушениями сна, наиболее распространены в позднем менопаузальном переходе и в ранней постменопаузе.
- Симптомы атрофии мочеполовой системы, включая сухость влагалища, диспареунию, нарушения мочеиспускания, а иногда и сексуальную дисфункцию, наиболее распространены во время позднего менопаузального перехода и в постменопаузе, но не исключены и в раннем менопаузальном переходе.
- В переходном периоде частота депрессии выше, чем до и после наступления менопаузы.
- Схема старения репродуктивной системы Stages of Reproductive Aging Workshop была разработана на основе данных многолетних когортных исследований и считается «золотым стандартом» характеристики периода жизни женщины (см. рис. 2.2).
- Диагноз менопаузального перехода ставится женщинам старше 45 лет на основании нерегулярных менструальных циклов и климактерических симптомов, таких как «приливы», изменения настроения или нарушения сна. Определять уровень ФСГ не рекомендуется.
- Менопауза диагностируется клинически как 12 мес аменореи у женщин старше 45 лет при отсутствии других биологических или физиологических причин. Дальнейшая диагностическая оценка для женщин в этой группе не рекомендуется.
- Женщины в возрасте от 40 до 45 лет с нарушениями менструального цикла и климактерическими симптомами могут находиться в менопаузальном переходе. Тем не менее рекомендуется дообследование женщин этой возрастной группы для дифференциального диагноза, независимо от наличия симптомов эстрогенного дефицита: определение уровней хорионического гонадотропина человека, пролактина, тиреотропного гормона, ФСГ, обследование по алгоритму при вторичной аменорее.
- Женщинам до 40 лет с нарушениями менструального цикла и климактерическими симптомами показано дообследование для уточнения преждевременной недостаточности яичников.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wallace W.H.B., Kelsey T.W. Human Ovarian Reserve from Conception to the Menopause // PLoS ONE. 2010. Vol. 5, N 1. e8772. doi: 10.1371/journal.pone.0008772.

2. Taffe J.R., Dennerstein L. Menstrual patterns leading to the final menstrual period // Menopause. 2002. N 9. P. 32.

3. Miro F., Parker S.W., Aspinall L.J. et al. Origins and consequences of the elongation of the human menstrual cycle during the menopausal transition: the FREEDOM Study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. P. 4910.

4. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. P. 1159.

5. Freeman E.W., Sammel M.D., Gracia C.R. et al. Follicular phase hormone levels and menstrual bleeding status in the approach to menopause // Fertil. Steril. 2005. Vol. 83. P. 383.

6. 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. N 15. P. 603.

7. Burger H.G. Unpredictable endocrinology of the menopause transition: clinical, diagnostic and management implications // Menopause Int. 2011. Vol. 17. P. 153.

8. Bromberger J.T., Schott L.L., Kravitz H.M. et al. Longitudinal change in reproductive hormones and depressive symptoms across the menopausal transition: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) // Arch. Gen. Psychiatry. 2010. Vol. 67. P. 598.

9. Freeman E.W., Grisso J.A., Berlin J. et al. Symptom reports from a cohort of African American and white women in the late reproductive years // Menopause. 2001. N 8. P. 33.

10. Hollander L.E., Freeman E.W., Sammel M.D. et al. Sleep quality, estradiol levels, and behavioral factors in late reproductive age women // Obstet. Gynecol. 2001. Vol. 98. P. 391.

11. Lee C.G., Carr M.C., Murdoch S.J. et al. Adipokines, inflammation, and visceral adiposity across the menopausal transition: a prospective study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. P. 1104.

12. Maki P.M., Freeman E.W., Greendale G.A. et al. Summary of the National Institute on Aging-sponsored conference on depressive symptoms and cognitive complaints in the menopausal transition // Menopause. 2010. N 17. P. 815.

13. Santoro N., Brockwell S., Johnston J. et al. Helping midlife women predict the onset of the final menses: SWAN, the Study of Women's Health Across the Nation // Menopause. 2007. Vol. 14. P. 415.

14. Matthews K.A., Crawford S.L., Chae C.U. et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? // J. Am. Coll. Cardiol. 2009. Vol. 54. P. 2366.

15. Neer R.M., SWAN Investigators. Bone loss across the menopausal transition // Ann. NY Acad. Sci. 2010. Vol. 1192. P. 66.

16. Woods N.F., Mitchell E.S. Sleep symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study // *Sleep*. 2010. Vol. 33. P. 539.

17. Randolph J.F.Jr., Zheng H., Sowers M.R. et al. Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. P. 746.

18. Randolph J.F.Jr., Sowers M., Gold E.B. et al. Reproductive hormones in the early menopausal transition: relationship to ethnicity, body size, and menopausal status // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. P. 1516.

19. Manson J.M., Sammel M.D., Freeman E.W., Grisso J.A. Racial differences in sex hormone levels in women approaching the transition to menopause // *Fertil. Steril.* 2001. Vol. 75. P. 297.

20. Su H.I., Sammel M.D., Freeman E.W. et al. Body size affects measures of ovarian reserve in late reproductive age women // *Menopause*. 2008. Vol. 15. P. 857.

21. van Voorhis B.J., Santoro N., Harlow S. et al. The relationship of bleeding patterns to daily reproductive hormones in women approaching menopause // *Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 112. P. 101.

22. Gold E.B., Colvin A., Avis N. et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation // *Am. J. Public. Health*. 2006. Vol. 96. P. 1226.

23. Randolph J.F.Jr., Sowers M., Bondarenko I. et al. The relationship of longitudinal change in reproductive hormones and vasomotor symptoms during the menopausal transition // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. P. 6106.

24. Thurston R.C., Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health across the Nation // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2011. Vol. 38. P. 489.

25. Bromberger J.T., Assmann S.F., Avis N.E. et al. Persistent mood symptoms in a multiethnic community cohort of pre- and perimenopausal women // *Am. J. Epidemiol.* 2003. Vol. 158. P. 347.

26. Greendale G.A., Derby C.A., Maki P.M. Perimenopause and cognition // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2011. Vol. 38. P. 519.

27. Derby C.A., Crawford S.L., Pasternak R.C. et al. Lipid changes during the menopause transition in relation to age and weight: the Study of Women's Health Across the Nation // *Am. J. Epidemiol.* 2009. Vol. 169. P. 1352.

28. Woodard G.A., Brooks M.M., Barinas-Mitchell E. et al. Lipids, menopause, and early atherosclerosis in Study of Women's Health Across the Nation Heart women // *Menopause*. 2011. Vol. 18. P. 376.

29. Sternfeld B., Wang H., Quesenberry C.P.Jr. 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. P. 912.

30. Randolph J.F.Jr., Crawford S., Dennerstein L. et al. The value of follicle-stimulating hormone concentration and clinical findings as markers of the late menopausal transition // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. P. 3034.

31. Welt C.K., McNicholl D.J., Taylor A.E., Hall J.E. Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. P. 105.
32. Sherman B.M., Korenman S.G. Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life // *J. Clin. Invest.* 1975. Vol. 55. P. 699.
33. Santoro N., Brown J.R., Adel T., Skurnick J.H. Characterization of Reproductive Hormonal Dynamics in the Perimenopause // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. Vol. 81. P. 1495.
34. McKinlay S.M., Brambilla D.J., Posner J.G. The normal menopause transition // *Maturitas.* 1992. Vol. 14. P. 103.
35. Fraser I.S. et al. A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding. Writing Group for this Menstrual Agreement Process // *Fertil Steril.* 2007. Vol. 87. P. 466–476.
36. Hee J., MacNaughton J., Bangah M., Burger H.G. Perimenopausal patterns of gonadotrophins, immunoreactive inhibin, oestradiol and progesterone // *Maturitas.* 1993. Vol. 18. P. 9.
37. Hale G.E., Hughes C.L., Burger H.G., Robertson D.M., Fraser I.S. Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition // *Menopause.* 2011. Vol. 16, N 1. P. 50–59.
38. Baerwald A.R., Adams G.P., Pierson R.A. A new model for ovarian follicular development during the human menstrual cycle // *Fertil. Steril.* 2003. Vol. 80. P. 116–122.
39. Bacon J.L. Menopausal transition // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2017. Vol. 44. P. 285–296; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2017.02.008>.
40. Hale G.E., Manconi F., Luscombe G., Fraser I.S. Quantitative measurements of menstrual blood loss in ovulatory and anovulatory cycles in middle- and late-reproductive age and the menopausal transition // *Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 115. P. 249.
41. van Disseldorp J., Faddy M.J., Themmen A.P. et al. Relationship of serum anti-müllerian hormone concentration to age at menopause // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93. P. 2129.
42. Hall J.E. Neuroendocrine physiology of the early and late menopause // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2004. Vol. 33. P. 637.
43. Broer S.L., Eijkemans M.J., Scheffer G.J. et al. Anti-müllerian hormone predicts menopause: a long-term follow-up study in normoovulatory women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. P. 2532.
44. La Marca A., Sighinolfi G., Papaleo E. et al. Prediction of age at menopause from assessment of ovarian reserve may be improved by using body mass index and smoking status // *PLoS One.* 2013. N 8. e57005.
45. Woods N.F., Mitchell E.S. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives // *Am. J. Med.* 2005. Vol. 118, Suppl. 12B. P. 14.
46. National Institutes of Health. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms // *Ann. Int. Med.* 2005. Vol. 142. P. 1003.

47. Dennerstein L., Dudley E.C., Hopper J.L. et al. A prospective population-based study of menopausal symptoms // *Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 96. P. 351.

48. Soules M.R., Sherman S., Parrott E. et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) // *Fertil. Steril.* 2001. Vol. 76. P. 874.

49. Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology // *Ann. NY Acad. Sci.* 1990. Vol. 592. P. 52.

50. McKinlay S.M. The normal menopause transition: an overview // *Maturitas.* 1996. Vol. 23. P. 137.

51. Tepper P.G., Brooks M.M., Randolph J.F. et al. Characterizing the trajectories of vasomotor symptoms across the menopausal transition // *Menopause.* 2016. Vol. 23. P. 1067. doi: 10.1097/GME.0000000000000676.

52. Kravitz H.M., Ganz P.A., Bromberger J. et al. Sleep difficulty in women at midlife: a community survey of sleep and the menopausal transition // *Menopause.* 2003. N 10. P. 19.

53. Freedman R.R., Roehrs T.A. Sleep disturbance in menopause // *Menopause.* 2007. Vol. 14. P. 826.

54. Juang K.D., Wang S.J., Lu S.R. et al. Hot flashes are associated with psychological symptoms of anxiety and depression in peri- and post- but not premenopausal women // *Maturitas.* 2005. Vol. 52. P. 119.

55. Joffe H., Hall J.E., Soares C.N. et al. Vasomotor symptoms are associated with depression in perimenopausal women seeking primary care // *Menopause.* 2002. N 9. P. 392.

56. Bromberger J.T., Meyer P.M., Kravitz H.M. et al. Psychologic distress and natural menopause: a multiethnic community study // *Am. J. Public Health.* 2001. Vol. 91. P. 1435.

57. Avis N.E., Brambilla D., McKinlay S.M., Vass K. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from the Massachusetts Women's Health Study // *Ann. Epidemiol.* 1994. N 4. P. 214.

58. Schmidt P.J., Haq N., Rubinow D.R. A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women // *Am. J. Psychiatry.* 2004. Vol. 161. P. 2238.

59. Cohen L.S., Soares C.N., Vitonis A.F. et al. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2006. Vol. 63. P. 385.

60. 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 // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2006. Vol. 63. P. 375.

61. Freeman E.W., Sammel M.D., Liu L. et al. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2004. Vol. 61. P. 62.

62. Cohen L.S., Soares C.N., Joffe H. Diagnosis and management of mood disorders during the menopausal transition // *Am. J. Med.* 2005. Vol. 118, Suppl. 12B. P. 93.

63. Sarrel P.M. Ovarian hormones and vaginal blood flow: using laser Doppler velocimetry to measure effects in a clinical trial of post-menopausal women // *Int. J. Impot. Res.* 1998. Vol. 10, Suppl. 2. S91.

64. Cutler W.B., Garcia C.R., McCoy N. Perimenopausal sexuality // *Arch. Sex Behav.* 1987. Vol. 16. P. 225.
65. Szoeki C.E., Cicuttini F., Guthrie J., Dennerstein L. Self-reported arthritis and the menopause // *Climacteric.* 2005. N 8. P. 49.
66. Blümel J.E., Chedraui P., Baron G. et al. Menopause could be involved in the pathogenesis of muscle and joint aches in mid-aged women // *Maturitas.* 2013. Vol. 75. P. 94.
67. Szoeki 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. N 11. P. 55.
68. Dugan S.A., Powell L.H., Kravitz H.M. et al. Musculoskeletal pain and menopausal status // *Clin. J. Pain.* 2006. Vol. 22. P. 325.
69. Barnabei V.M., Cochrane B.B., Aragaki A.K. et al. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative // *Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 105. P. 1063.
70. Chlebowski R.T., Cirillo D.J., Eaton C.B. et al. Estrogen alone and joint symptoms in the Women's Health Initiative randomized trial // *Menopause.* 2013. Vol. 20. P. 600.
71. MacGregor E.A. Menstruation, sex hormones, and migraine // *Neurol. Clin.* 1997. Vol. 15. P. 125.
72. Elting M.W., Korsen T.J., Rekers-Mombarg L.T., Schoemaker J. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing // *Hum. Reprod.* 2000. Vol. 15. P. 24.
73. Elting M.W., Kwee J., Korsen T.J. et al. Aging women with polycystic ovary syndrome who achieve regular menstrual cycles have a smaller follicle cohort than those who continue to have irregular cycles // *Fertil. Steril.* 2003. Vol. 79. P. 1154.
74. Black A., Francoeur D., Rowe T. et al. SOGC clinical practice guidelines: Canadian contraception consensus // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2004. Vol. 26. P. 219.