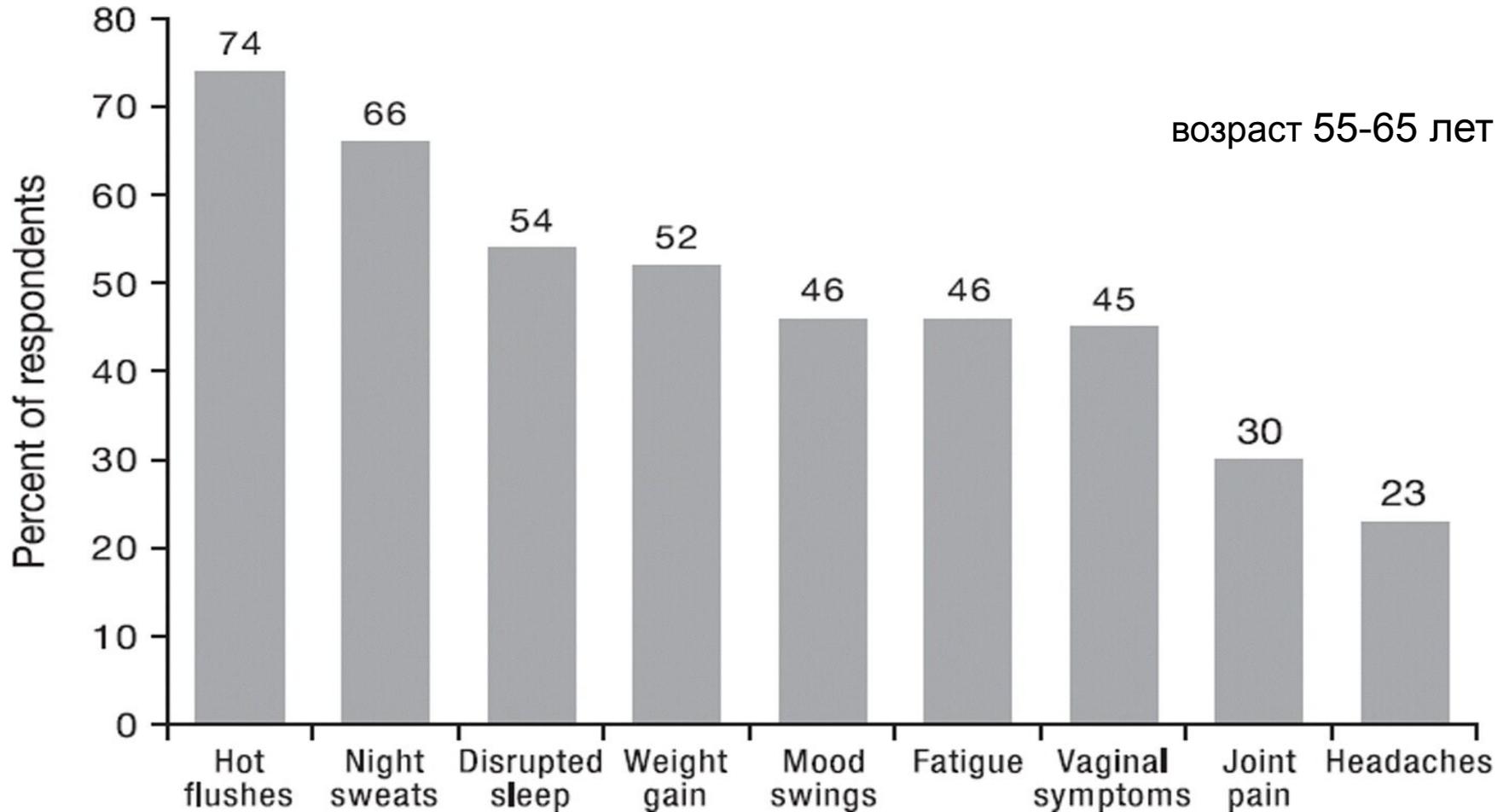
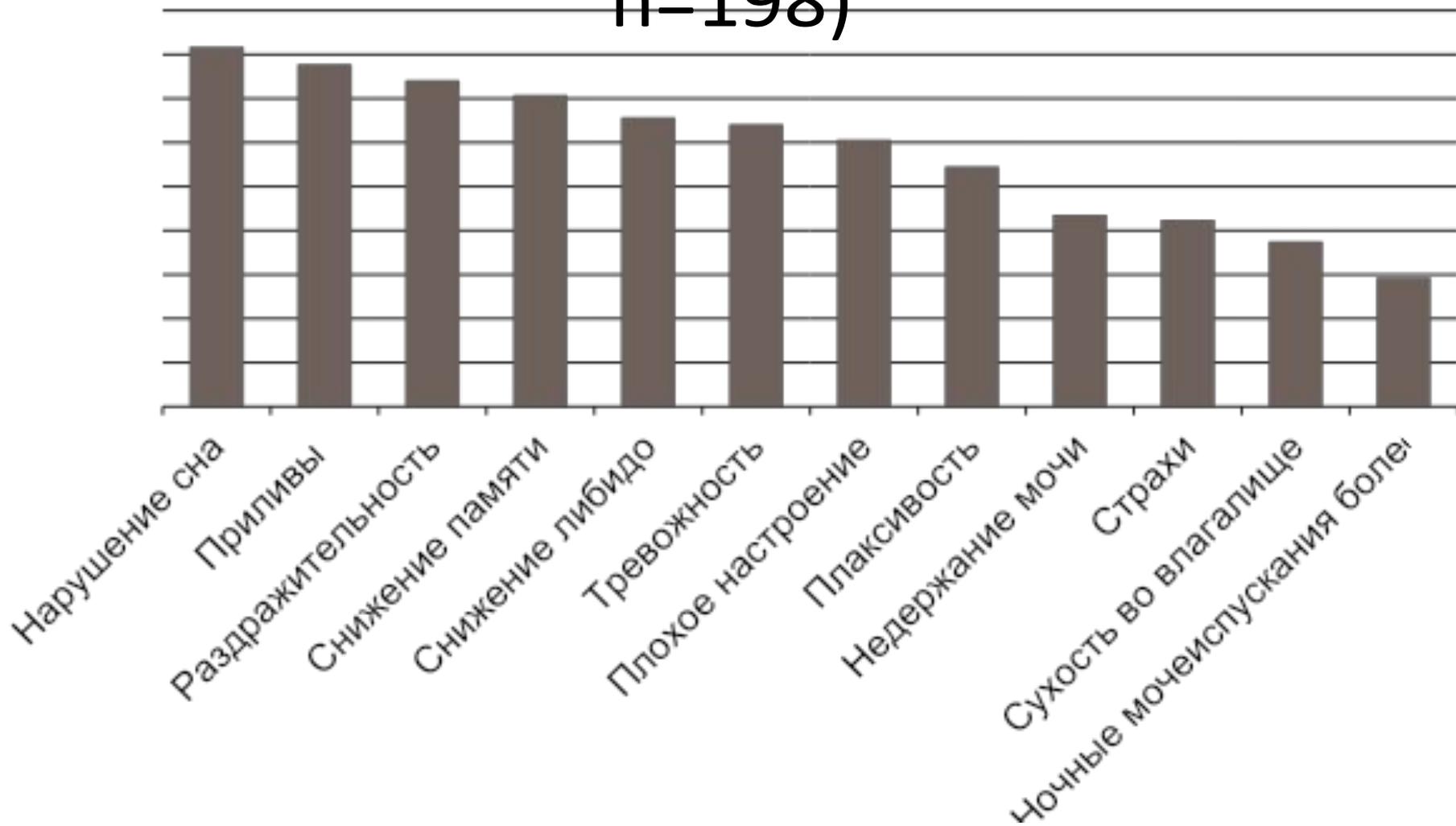


**Климактерический синдром.
Современные представления
о ЗГТ: за и против**

Менопаузальные симптомы у женщин (VIVA) n=3520



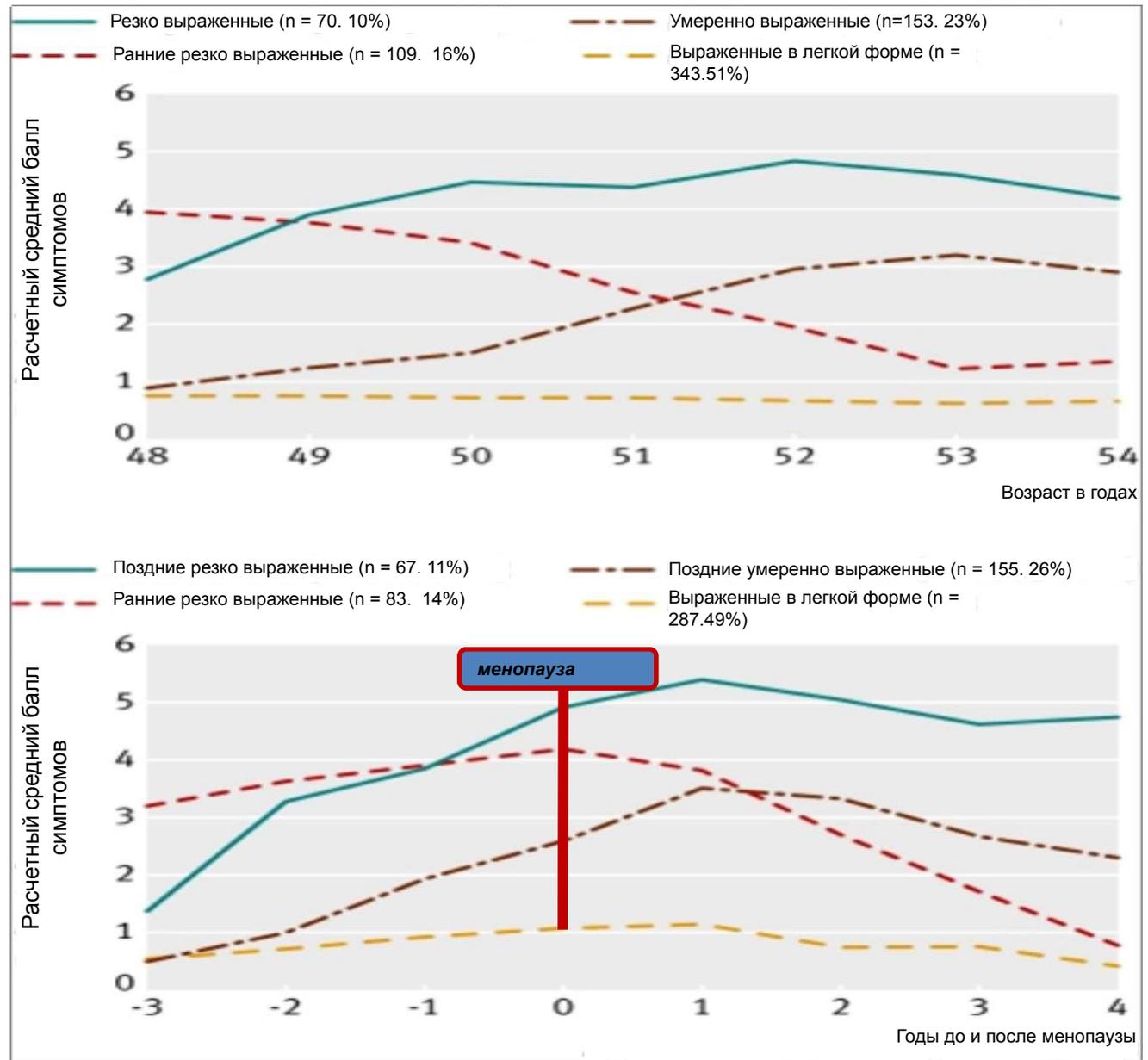
Частота менопаузальных симптомов (Б-ца ИНЦ СО РАН, n=198)



когорта пациентов в Великобритании, 695 женщин в период естественной менопаузы

у 10% отмечались резко выраженные вазомоторные симптомы; у 51% симптомы были выражены в легкой форме

Mishra DG & Kuh D.
BMJ 2012;344:e402





По результатам опроса 501 женщины, пожелавшей участвовать в исследовании, у которой отмечались приливы жара

Качество жизни

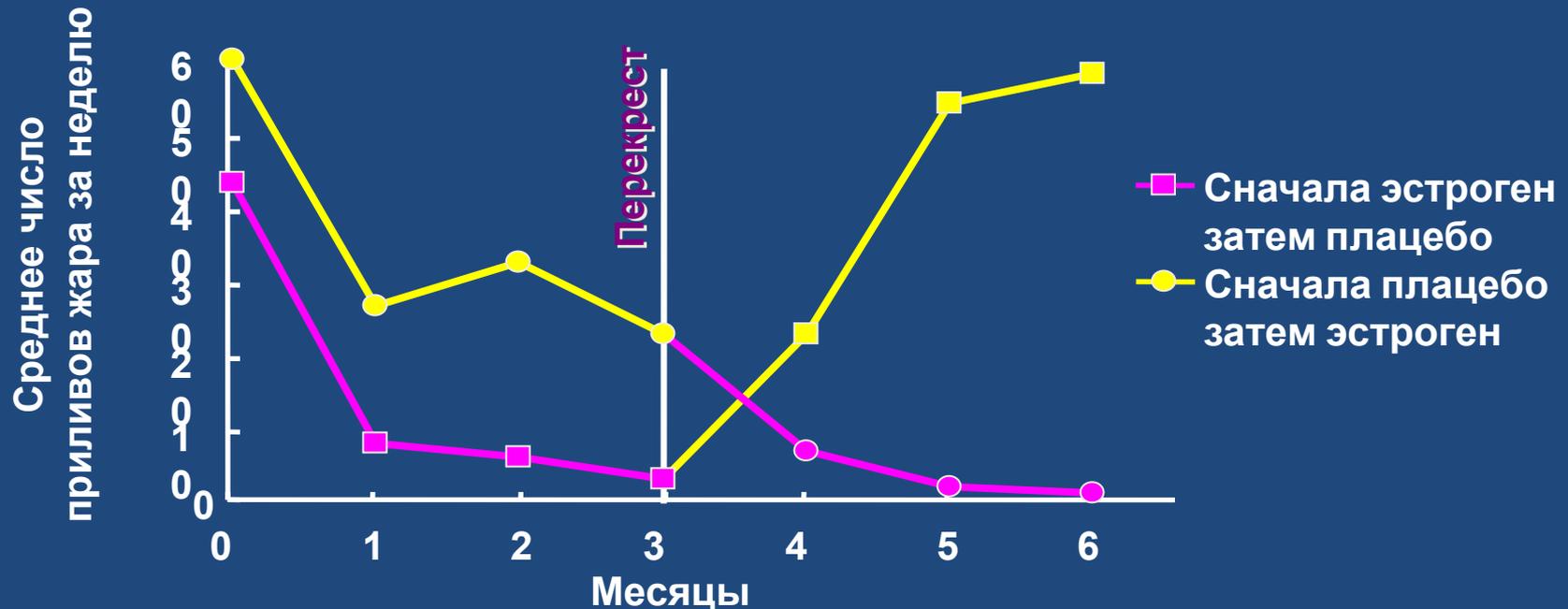


Качество жизни также важно, как и сохранение хорошего здоровья

Лечение эстрогенами уменьшает выраженность вазомоторных СИМПТОМОВ

Средний возраст: 52 (n = 30)

- Результаты 6-месячного, двойного слепого, плацебо-контролируемого перекрестного
- исследования влияния пероральных КЛЭ (1,25 мг/сутки) на приливы жара

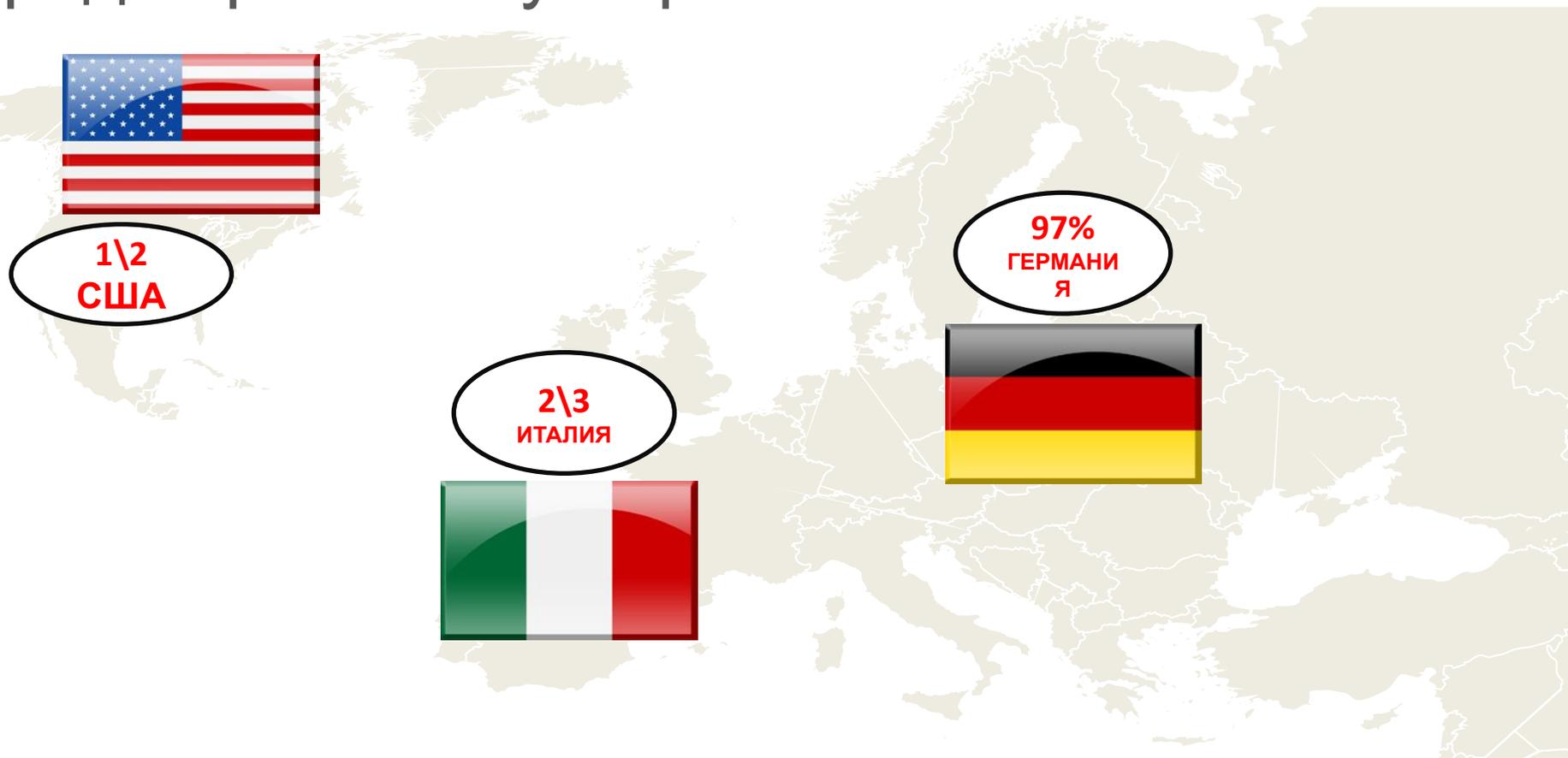


У женщин, которые получали эстрогены, число приливов жара было меньше, чем у женщин, получавших плацебо, на статистически значимую величину ($P < ,05$).

Coore J, et al. *BMJ*. 1975;4:139-43.

«Знание – сила!»

Использование ЗГТ в странах Европы и США среди врачей акушеров-гинекологов и их жен.



FRAX – инструмент оценки 10-летнего риска остеопоротических переломов

Инструмент для расчета

Для подсчета 10-летней вероятности перелома с использованием МПК ответьте на следующие вопросы.

Страна: **Россия** Имя / ID: факторах риска:

Анкета:

1. Возраст (между 40 и 90 лет) или дата рождения
Возраст: Год Дата рождения: Месяц Число

2. Пол: мужской женский

3. Вес (кг):

4. Рост (см):

5. Предшествующие переломы: нет да

6. Перелом проксимального бедра у родителей нет да

7. Курение (текущий статус) нет да

8. Прием глюкокортикоидов нет да

9. Ревматоидный артрит нет да

10. Вторичный остеопороз нет да

11. Алкоголь 3 и более единиц в день нет да

12. МПК шейки бедренной кости (в г/см²). Выберите денситометр

Выбирать DXA



Конвертация веса

Pounds kg

Height Conversion

Inches cm

00006203

Количество людей, у которых с 1 января 2012 г. произведен подсчет FRAX

Fracture Risk Assessment Tool

FRAX[®] Способ оценки риска перелома ВОЗ

Дома Инструмент расчета Бумага Графики Вопросы и ответы Ссылки Русский

Инструмент для расчета

Для подсчета 10-летней вероятности перелома с использованием МПК ответьте на следующие вопросы.



Страна: **Россия**

Имя / ID: Ирина Д.

О факторах риска:

Анкета:

1. Возраст (между 40 и 90 лет) или дата рождения

Возраст: Год Дата рождения: Месяц Число

2. Пол: мужской женский

3. Вес (кг):

4. Рост (см):

5. Предшествующие переломы: нет да

6. Перелом проксимального бедра у родителей нет да

7. Курение (текущий статус) нет да

8. Прием глюкокортикоидов нет да

9. Ревматоидный артрит нет да

10. Вторичный остеопороз нет да

11. Алкоголь 3 и более единиц в день нет да

12. МПК шейки бедренной кости (в г/см²). Выберите денситометр

T-score: -1.5

Очистить

Посчитать

BMI 23.9

The ten year probability of fracture (%)

with BMD

Major osteoporotic	16
Hip fracture	0.7

Конвертация веса

Pounds kg

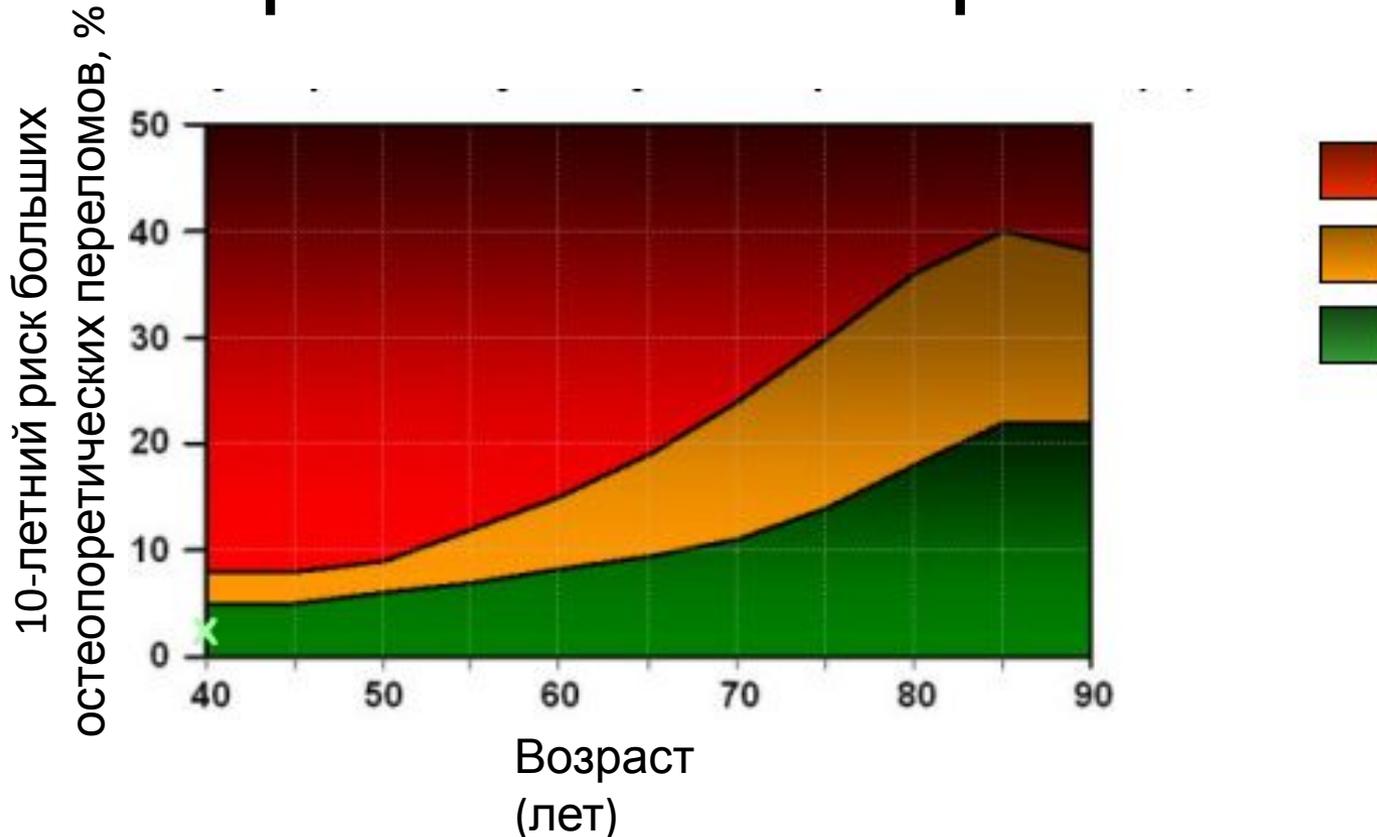
Height Conversion

Inches cm

00038681

Количество людей, у которых с 1 января 2012 г. произведен подсчет FRAX

Оценка результата по шкале FRAX: 10-летний риск больших остеопоретических переломов (%)



Механизмы защитного действия эстрогенов на сердечно-сосудистую систему



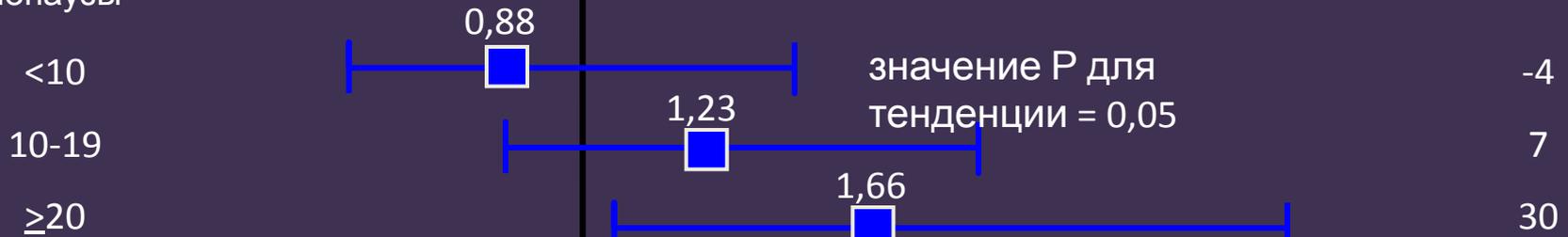
- Прямое сосудорасширяющее действие:
 - Блокада кальциевых каналов
 - NO, Pgl₂
 - активность AT1 рецепторов
 - Усиление натрийуреза
- Улучшение липидного профиля крови
- Влияние на обмен глюкозы и инсулина

Влияние ЗГТ на ИБС: Время начала

Годы с момента наступления менопаузы

абсолютный риск на 10 000 женщин за год использования ГТ

WHI-Э+П



WHI-Э



WHI-комбинированная терапия



0 0,5 1,0 1,5 2,0 2,5
Коэффициент риска (95% ДИ)

ГТ и общая смертность

WHI

общая смертность
↓ на 30%

ЭТ и ГТ начата в
возрасте < 60 лет
длительность менопаузы
<
10 лет

Danish Osteoporosis Prevention Study

n=1006

Женщины 45 – 58 лет

Длительность – 16 лет
11 лет лечение+ 5 лет наблюдение
общая смертность ↓ на 50%

ГТ начата
в ранней постменопаузе

Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: Randomised trial. BMJ 2012; DOI: 10.1136/bmj.e6409.

The 2012 Hormone Therapy Position Statement of the North American Menopause Society Menopause. 2012 Vol 19 №3 p257-270

RESEARCH

DOPS

- изучение сердечно-сосудистых исходов у женщин в ранней постменопаузе.

Две группы:

- первая группа получала ЗГТ (n=502), а вторая не получала никакого лечения (контроль, n=504).

Женщины в
группе лечения
с интактной
маткой

- получали трехфазный препарат (эстрадиол + норэтистерона ацетат), а участницы после гистерэктомии – 2 мг эстрадиола в день

Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: Randomised trial. *BMJ* 2012; DOI: 10.1136/bmj.e6409.

RESEARCH

Результаты:



RESEARCH

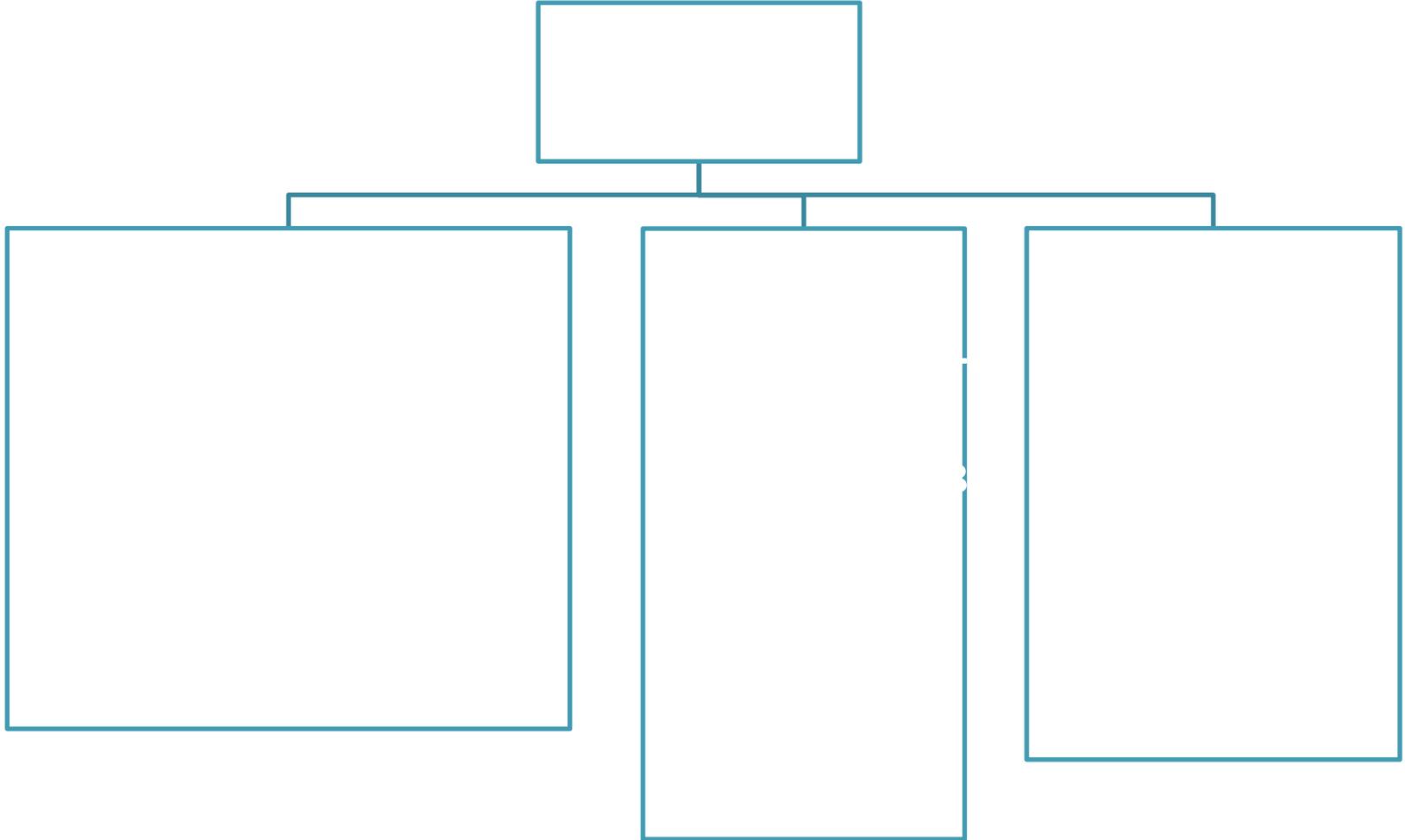
Результаты:





A large, empty, rounded rectangular box with a blue border, intended for text or graphics.

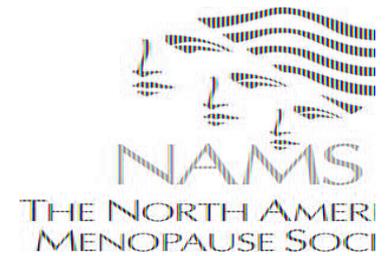
A second large, empty, rounded rectangular box with a blue border, identical in style to the one above, intended for text or graphics.



Исследование «KEEPS»

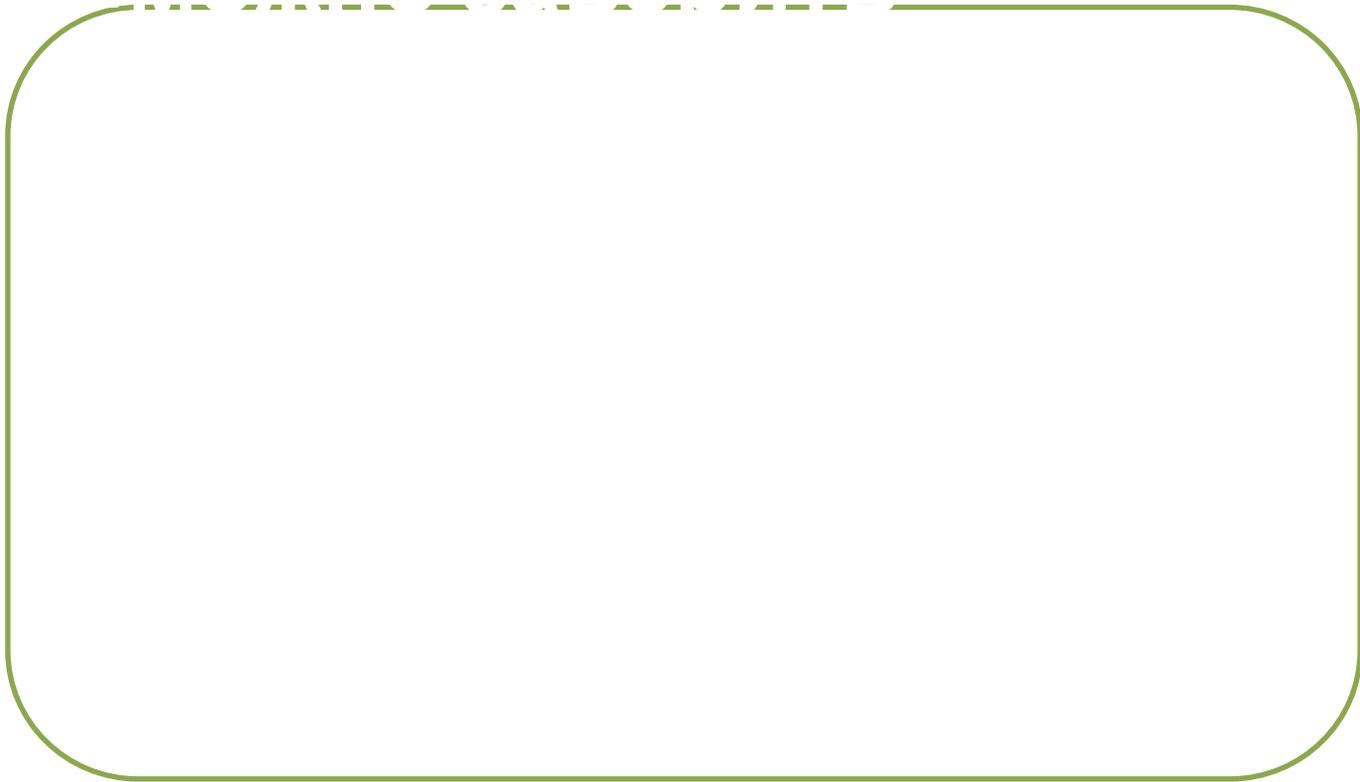


Результаты: Безопасность

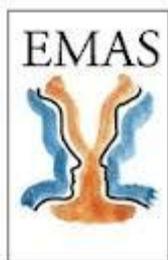
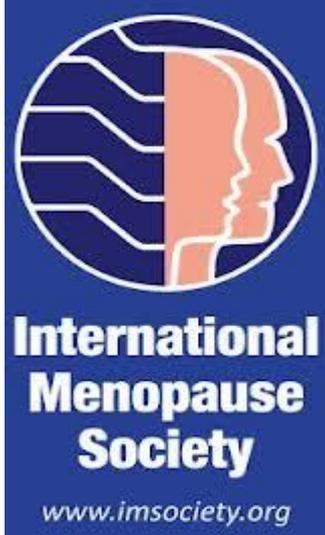


**рака молочной
железы, рака эндометрия, инфаркта миокарда,
транзиторных ишемических атак, инсульта или
вензной тромбэмболической болезни**

KEEPS (Early Estrogen Prevention Study)



Kronos Longevity Research Institute. Hormone therapy has many favorable effects in newly menopausal women: Initial findings of the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) [press release]. October 3, 2012



ASIA PACIFIC MENOPAUSE
FEDERATION

Глобальное консенсусное заключение по вопросам менопаузальной гормональной терапии

- Риск рака молочной железы у женщин старше 50 лет, связанный с МГТ, является сложным вопросом. В первую очередь, повышение риска связано с **типом прогестагена и длительностью приема**. Риск рака молочной железы, обусловленный МГТ невелик и исчезает после прекращения терапии.
- Текущие данные по безопасности не поддерживают использование МГТ у выживших после рака молочной железы женщин

Влияние ЗГТ на систему гемостаза

- Снижение уровня гомоцистеина, липопротеина а (ЛПа), повышения активности системы фибринолиза

Протромботическое действие

- Снижение концентрации антикоагулянтных белков (антитромбина III, протеина С и S, ингибитора пути тканевого фактора)
- Развитие резистентности к активированному протеину С
- Увеличение концентрации маркеров тромбофилии (ТАТ, D-димера)

Факторы риска тромбоза на фоне ЗГТ:

- Пожилой возраст
- Врожденные тромбофилии (мутация Лейдена, мутация протромбина)
- Приобретенные тромбофилии, обусловленные АФС
- ВТЭ в анамнезе
- Наличие генетической предрасположенности, обуславливающей повышенную чувствительность к провоспалительным стимулам:
 - - полиморфизм генов альфа-рецепторов эстрогенов*, полиморфизм гена СРБ, ИАП-1, ЛПа, а также полиморфизм генов провоспалительных цитокинов (Ил-1b, Ил-6) и хемокинов (МСР-1), влияющих на развитие АПС-резистентности
- Ожирение
- Хирургическое вмешательство
- Наличие ССЗ (ИБС)
- Онкологические заболевания



(n= 199)

I группа

- 61 пациентки с нормальным ИМТ (18,5-24,9 кг\м²),
- средний вес - 60,4±5,9 кг.

II группа

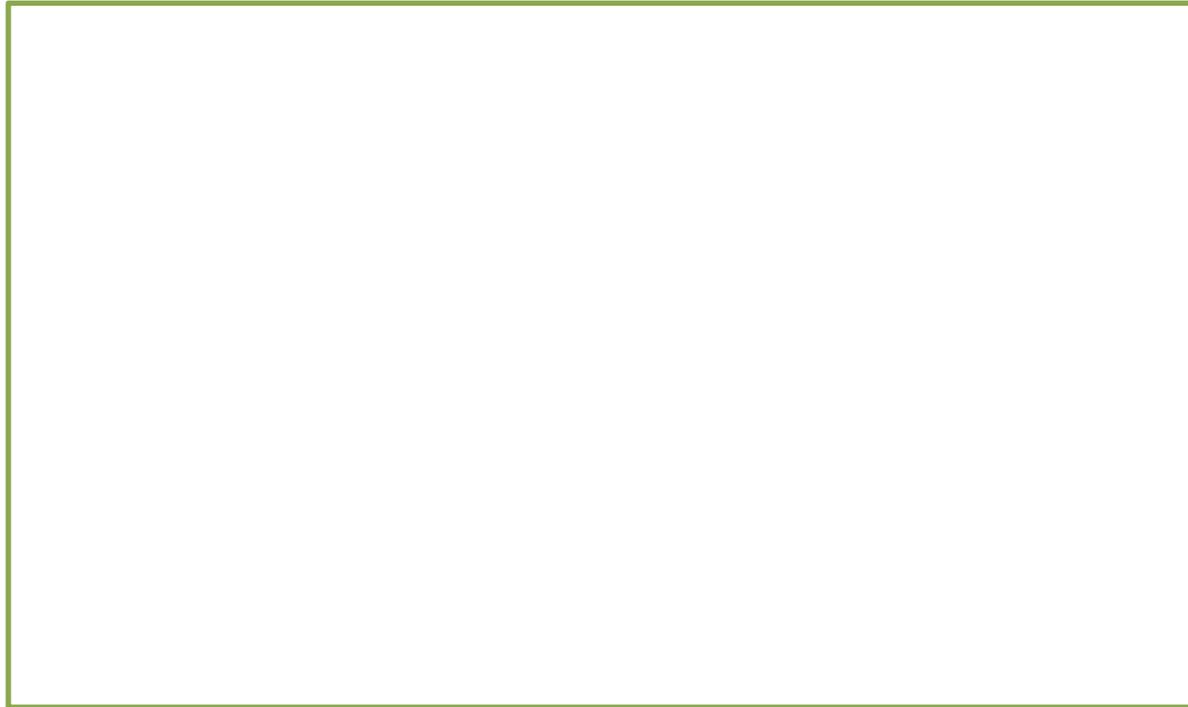
- 82 пациентки с избыточной массой тела (ИМТ 25-29,9 кг\м²);
- средний вес – 71,5±5,2 кг

III группа

- 56 пациенток с ожирением (ИМТ 30 кг\м² более)
- средний вес - 88,8±10,1 кг

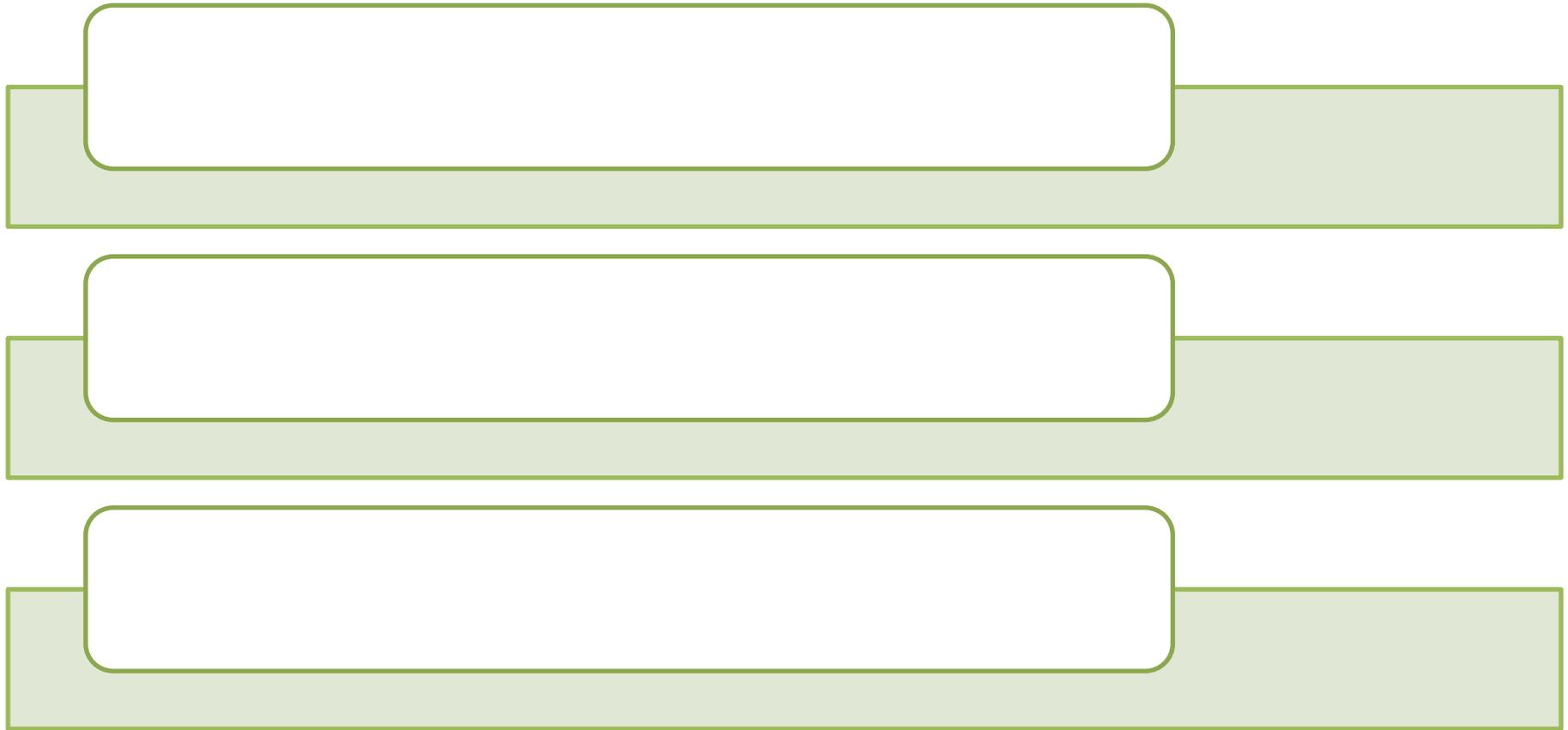
	Средний возраст	Продолж. менопаузы	Артериальн ая гипертензия
I группа	50,7±6,	2,6±3,1	27 (44,3%),
II группа	51,2± 4,4	3,4±4	55 (67,1%),
III группа	51,7±4,5	3,0±3,5	50 (89,3%)

Средние значения ММИ

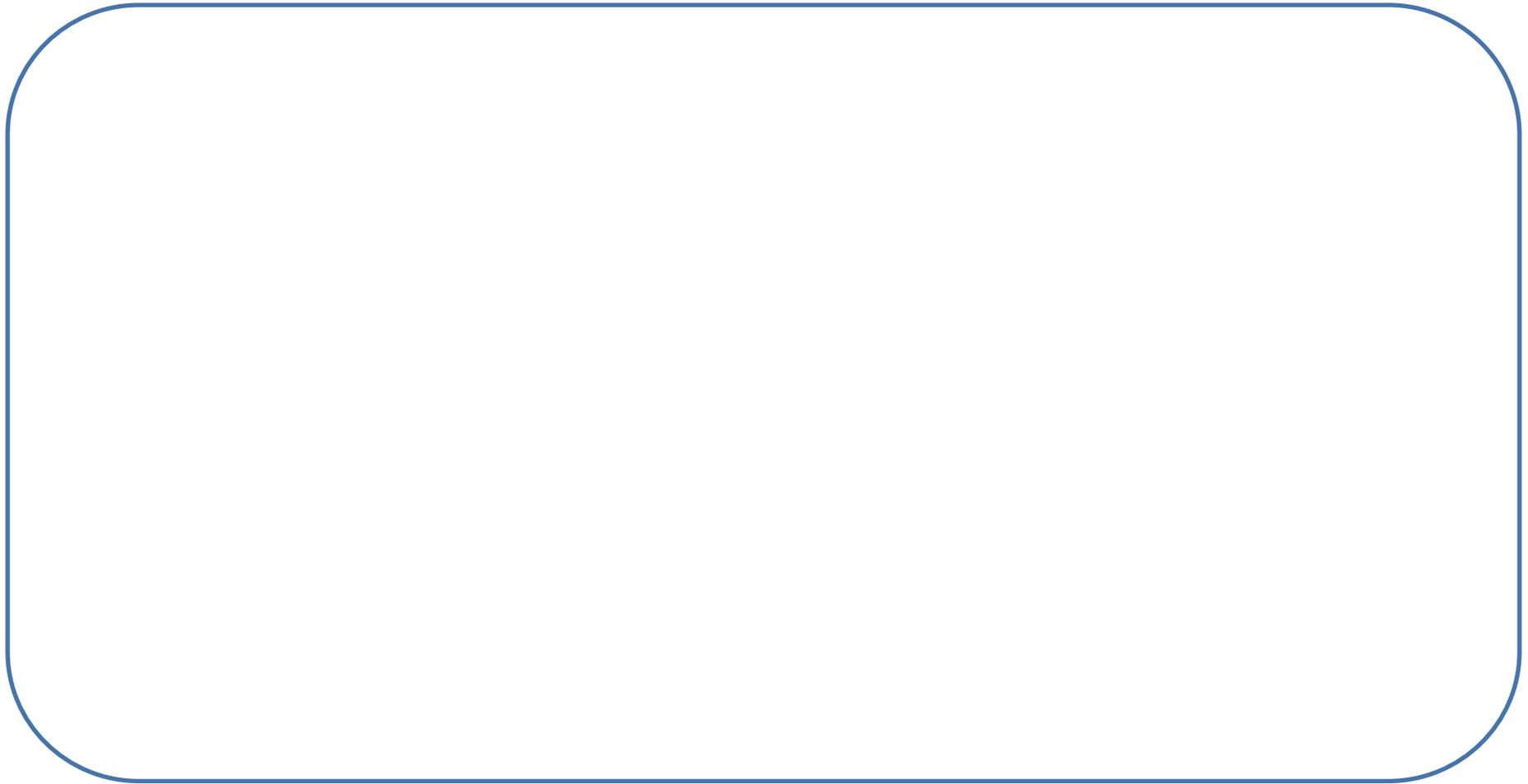


При этом статистически достоверным выявлено увеличение степени тяжести климактерического синдрома в III группе по сравнению с I группой ($p < 0,05$).

Средний уровень глюкозы в крови натоцак



**Статистически достоверным оказалось
увеличение глюкозы в III группе по сравнению с
I группой ($p < 0,05$)**



Эпидемиология метаболического синдрома



США – 24%
Франция – 23%
Палестина – 17%
Германия – 15%
Финляндия – 14,3%
Сербия – 13,8%
Китай – 10,2%

Классификации метаболического синдрома

Классификация ВОЗ

Диабет, НТГ или
инсулинорезистентность
+ 2 любых нижеуказанных
признака:

- Отношение окружности талии к окружности бедер $> 0,9$ у мужчин и $> 0,85$ у женщин
- Триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л или ЛВП $< 0,9$ ммоль/л у мужчин и $< 1,0$ ммоль/л у женщин
- АД ≥ 140 и 90 мм рт.ст.
- Уровень экскреции альбумина > 20 мкг/мин или соотношение альбумин/креатинин ≥ 30 мг/г

Классификация АТР III

3 любых нижеуказанных признака:

- Окружность талии > 102 см у мужчин и > 88 см у женщин
- Триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л
- АД ≥ 130 и 85 мм рт. ст.
- ЛВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин
- Глюкоза крови $\geq 6,1$ ммоль/л

Критерии диагноза метаболического синдрома

International Diabetes Federation, 2005

- Центральное ожирение

окружность талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин

+ любые 2 из нижеперечисленных признаков

- Повышение уровня триглицеридов
 $\geq 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл)
- Снижение уровня ХС ЛПВП
< 1 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин
< 1,3 ммоль/л (50 мг/дл) у женщин
- Повышение уровня АД
 $\geq 130 / 85$ мм рт.ст.
- Повышение уровня глюкозы натощак
 $\geq 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл)

Психосоциальные предикторы развития метаболического синдрома



«Если бы Барби отчислялись проценты с продаж, мы бы получили жирную, ленивую сумасбродку, которая сутки напролет проводила бы в ресторанах, имитируя бурную деловую жизнь и активность...

Гормональные и клинические особенности постменопаузы

- Низкий уровень эстрадиола (менее 80 пкмоль/л)
- Высокое содержание ФСГ, (индекс ЛГ/ФСГ менее единицы)
- Величина соотношения эстрадиол/эстрон менее единицы относительная гиперандрогения
- Низкий уровень ГСПС
- Крайне низкий уровень ингибина (особенно типа Б) – прямого маркера старения яичников

Гормональные и клинические особенности постменопаузы

- Изменение телосложения и у 60 % женщин быстрая прибавка массы тела (в первые три года постменопаузы на 2,3 кг, а через 8 лет – на 5,5 кг)
- Нарушение циркадианного ритма АД (тенденция к чрезмерному снижению в ночные часы)
- Дислипидемия
- Инсулинорезистентность и НТГ



- **Формирование (усугубление) метаболического синдрома**
- **Повышение риска развития гиперпластических процессов в эндометрии, яичниках (гипертекоз) и молочных железах.**

Сколько масок?



Висцеральное ожирение



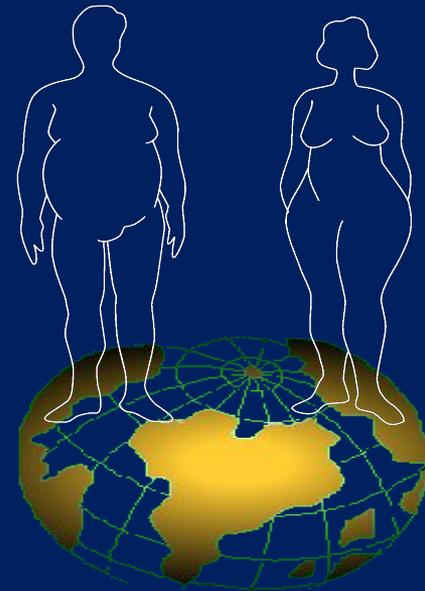
Ожирение: эпидемиология и связь с СД 2 типа

В настоящее время в мире

- ✓ свыше 250 млн. больных ожирением:
(более 7% всего населения планеты)
- ✓ свыше 1 млрд. - избыточная масса тела:
(более 20% населения)

Взаимосвязь с СД 2 типа:

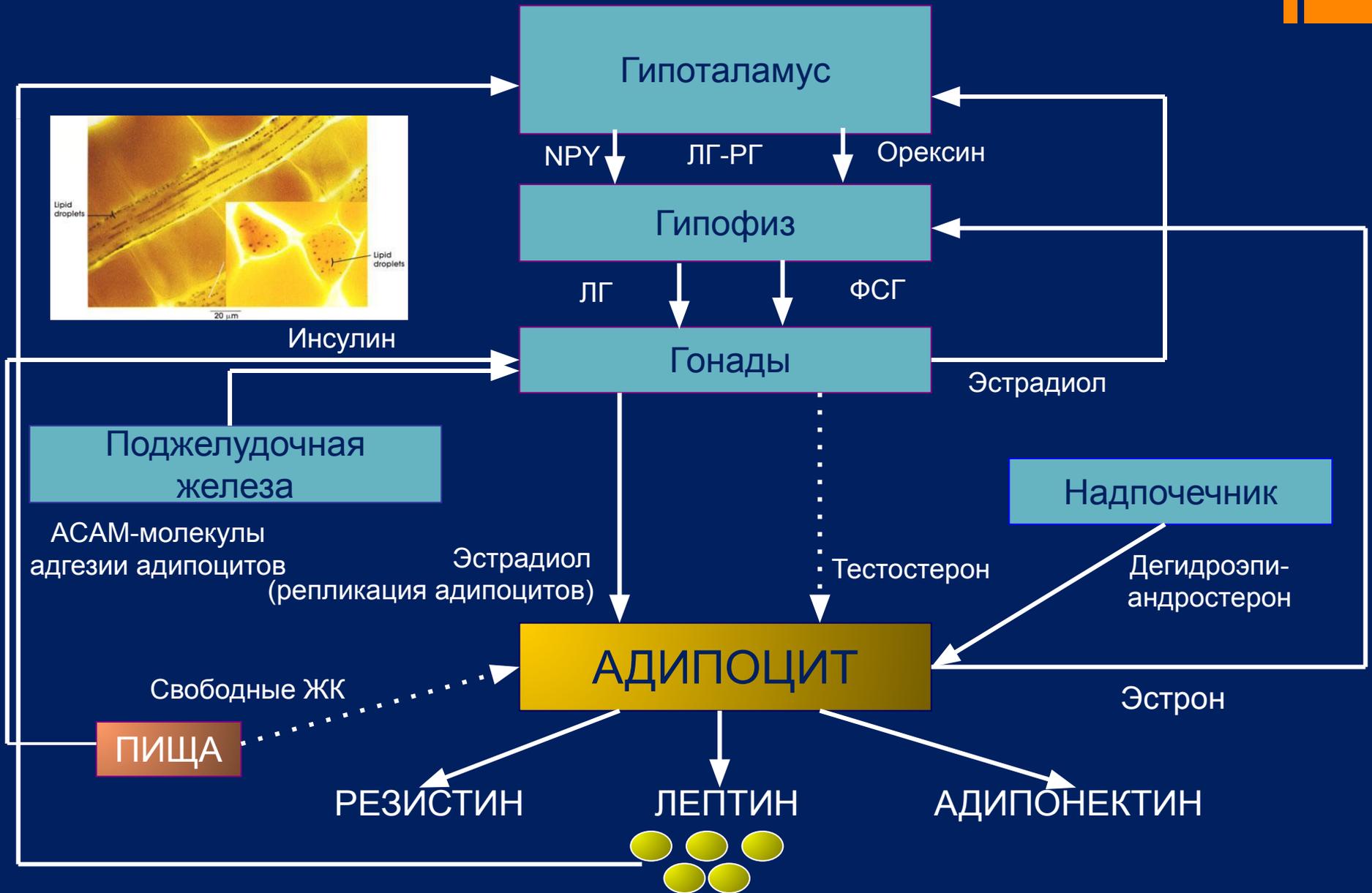
- На каждый 1 см окружности талии, превышающий норму, риск диабета возрастает на 6%



Предпосылки формирования висцерального ожирения в менопаузальном переходе

- Дефицит эстрогенов и изменение соотношения их фракций (менопауза)
- Снижение концентрации ДЭА и ДЭА-сульфата (адренопауза)
- Снижение секреции соматотропина (соматоплауза)
- Снижение экспрессии липопротеидлипазы

Адиipoцит как часть эндокринной системы



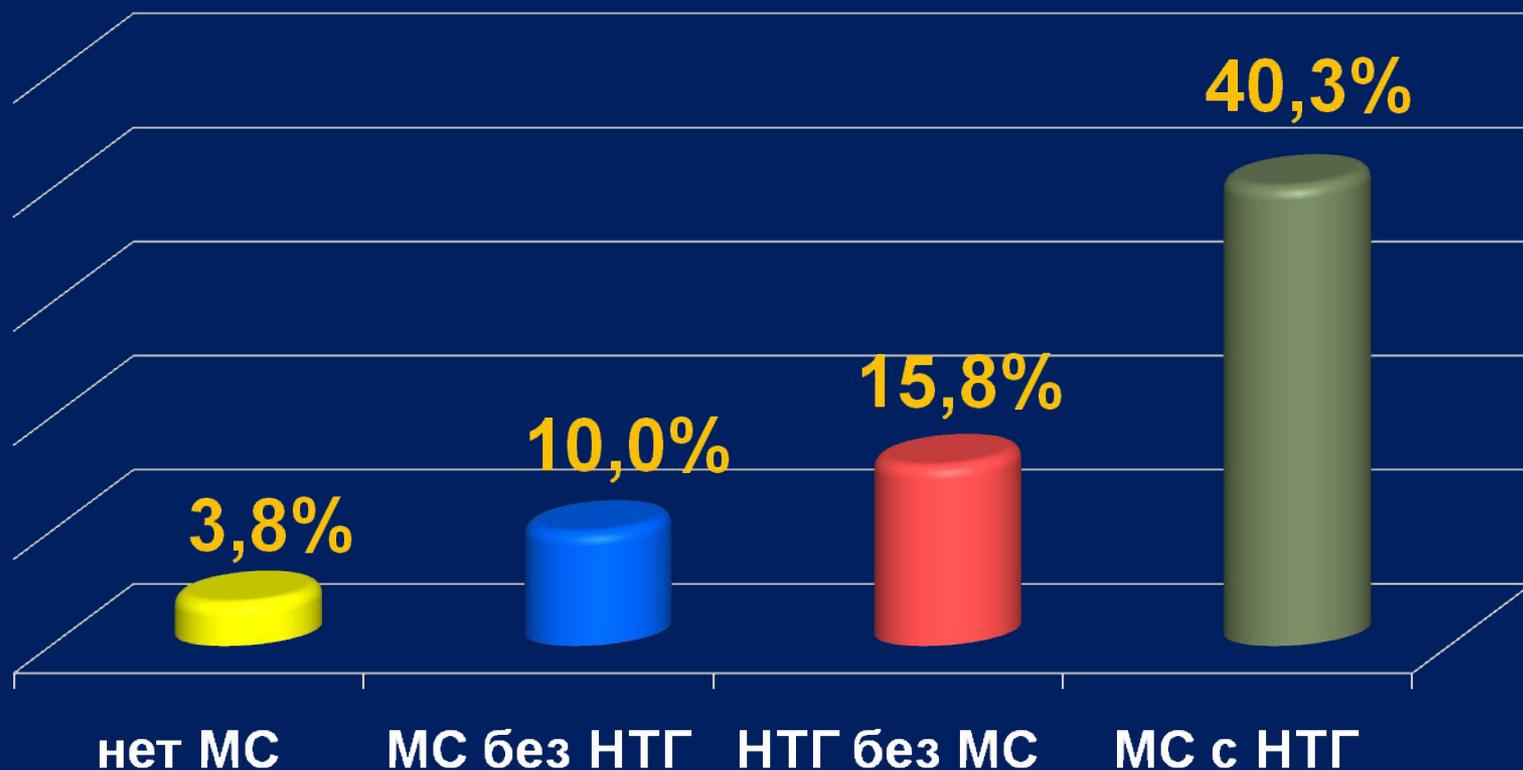
Адипоцитокины, синтезируемые клетками жировой ткани

Категория	Субстанция
Гормон	Лептин, резистин, ангиотензиноген, адипонектин, висфатин, эстрогены
Цитокины	Интерлейкин-6, ФНО-альфа
Комплементарные факторы	Адипсин, комплемент С3, фактор В
Ферменты	Белок-переносчик холестерина эстеразы, липопротеиновая липаза
Белки острой фазы	Гаптоглобин, альфа-1-кислотный гликопротеин
Внеклеточные матриксные белки	Коллаген I, III, IV и VI типов, фибронектин, остеоонектин
Другие	Жирные кислоты, Ингибитор активатора плазминогена -1, Простаглицлин

Инсулинорезистентность



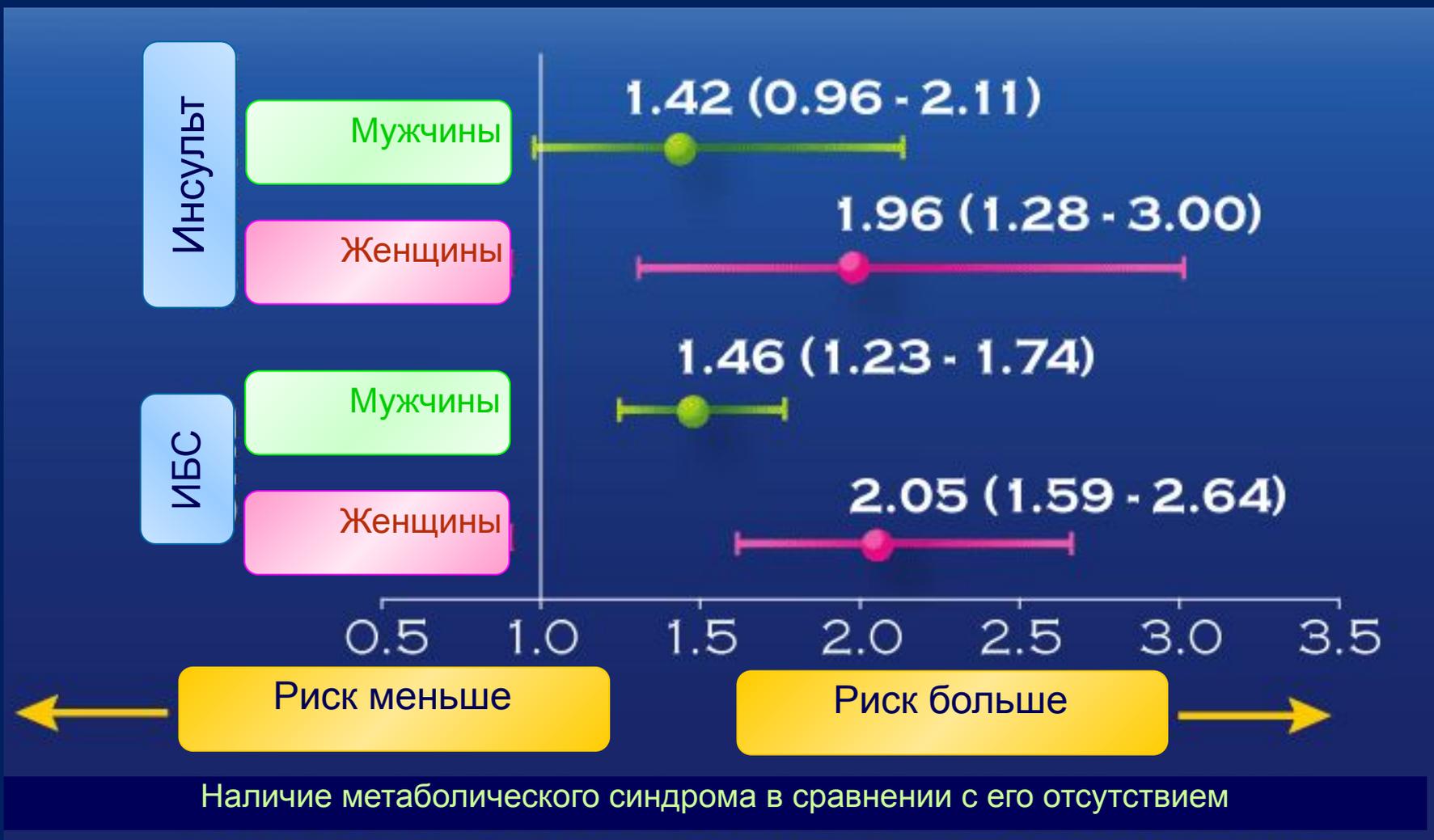
Мета-анализ 3 проспективных исследований (IRAS, MCDC, SAHS): развитие СД у больных с МС*



Продолжительность наблюдений в среднем 6,5 лет

* Haffner S.M., 2005

Метаболический синдром повышает риск развития инсульта и инфаркта миокарда



Дислипидемия



Артериальная гипертензия



Распространенность артериальной гипертензии в зависимости от возраста и пола



Рекомендации по лечению пациентов с метаболическим синдромом (Рекомендации ВНОК 2009)

Главными целями лечения больных с МС следует считать:

- снижение массы тела
- достижение хорошего метаболического контроля
- достижение оптимального уровня АД
- предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений.

Подходы к лечению метаболического синдрома

Немедикаментозное лечение

- модификация образа жизни
- Рациональное питание
- физические упражнения
- запрещение алкоголя и курения

Фармакотерапия

- Гиполипидемические средства – статины
- Коррекция углеводного обмена (Метформин)
- Антигипертензивные препараты
- Препараты, позволяющие уменьшить ИМТ
- **Заместительная гормональная терапия (?)**

Особенности ЗГТ у женщин с МС

- Корректное обследование перед назначением ЗГТ
- Назначение трансдермальных ЛС
- Выбор низкодозированного препарата
- **Выбор метаболически-инертных препаратов**
- Предпочтение гестагенного компонента с низкой андрогенной или антиандрогенной активностью
- Дополнительная терапия, направленная на снижение веса, коррекция дислипидемии, гипотензивная терапия

Метаболизм и заместительная гормональная терапия

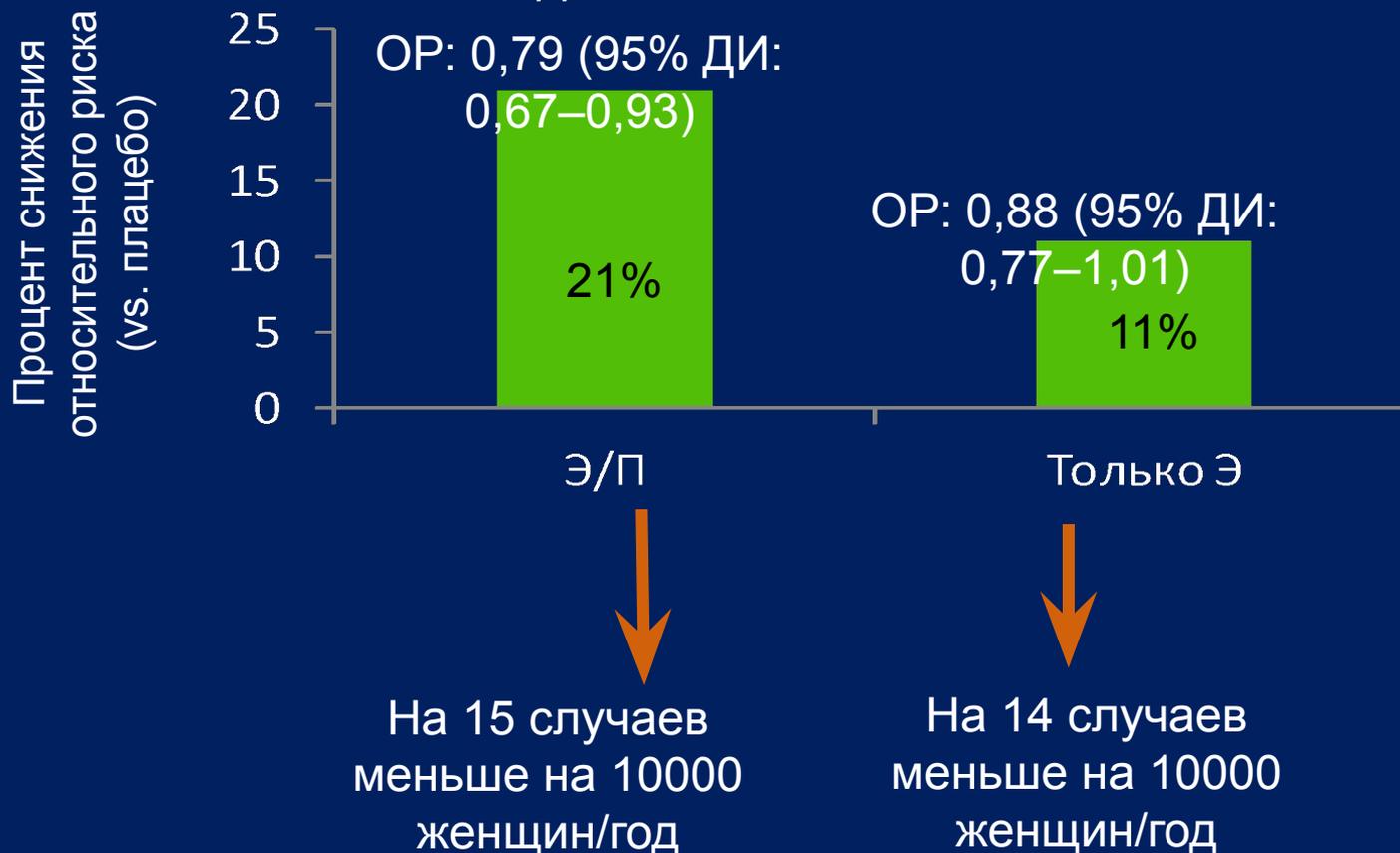
В обзоре Cochrane Collaboration были оценены результаты 31 рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований с использованием различных типов ЗГТ и *сделано заключение*

об отсутствии значимого эффекта эстрогенной или комбинированной эстрогенной/прогестагенной терапии на вес тела и дополнительной прибавки веса помимо обычных сдвигов этого показателя в постменопаузе.

Снижает ли ЗГТ риск сахарного диабета типа 2?

Данные WHI и HERS

ЗГТ может влиять на количество случаев сахарного диабета типа 2



Показания

Климактериче
ские
симптомы

Урогенитальн
ая атрофия

Профилактик
а и лечение
остеопороза
и переломов
у женщин до
60 лет
Ранняя
менопауза
/преждеврем
енная
недостаточно
сть яичников

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ЗГТ

Рак молочных желез в анамнезе, в настоящее время или при подозрении на него;

Эстроген-зависимые злокачественные новообразования

Кровотечения из половых путей неясного генеза

Венозная тромбоэмболия в анамнезе или в настоящее время (тромбоз глубоких вен, легочная эмболия)

Стенокардия, инфаркт миокарда в настоящее время или в анамнезе;

Заболевания печени в стадии обострения; опухоли печени

Оптимальное время начала терапии и дозы

Период жизни

- Менопаузальный переход
- Ранняя постменопауза (первые 5-8 лет)

Возраст • ≤ 59 лет

Дозы

- Минимальные эффективные дозы

Эстрогены, используемые при ГЗТ

Природные эстрогены и их сложные эфиры		
ЭСТРАДИОЛ (E2) <i>(перорально и трансдермально)</i>	ЭСТРОН (E1)	ЭСТРИОЛ (E3) <i>(таблетки, вагинальные кремы, вагинальный суппозиторий)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Эстрадиол • Эстрадиола валерат 		<ul style="list-style-type: none"> • Сукцинат эстриола

Эстрадиолбензоат Конъюгированные конские эстрогены (ККЭ) <i>(перорально)</i>		
<ul style="list-style-type: none"> • Эстрона сульфат • Эквилина сульфат • Эквиленина сульфат 	<ul style="list-style-type: none"> • 17β-эстрадиола сульфат • 17β-дигидроэквилина сульфат • 17β-дигидроэквиленина сульфат 	<ul style="list-style-type: none"> • 17α-эстрадиола сульфат • 17α-дигидроэквилина сульфат • 17α-дигидроэквиленина сульфат

Пути введения и режимы терапии

- **Энтеральный (пероральный)**
- **Парентеральный (трансдермальный, вагинальный, инъекционный)**
 - Трансдермальное введение эстрогенов позволяет избежать прохождения через печень и печеночного метаболизма.
 - Поддерживается стабильный уровень эстрадиола в крови без раннего пика, наблюдаемого при пероральном приеме.

Сравнительный анализ: трансдермальные и пероральные эстрогены

- **Преимущества трансдермальных форм**
 - Удобство применения
 - Постоянство концентрации в сыворотке крови
 - Индивидуальный подбор минимально эффективной дозы
 - Биоидентичность яичниковому эстрадиолу
 - Исключение метаболизма в печени
 - Снижение риска тромботических осложнений (тромбоз глубоких вен и церебро-вакулярная патология)

- К относительным недостаткам можно отнести необходимость сочетать с прогестероном у женщин с интактной маткой

The 2013 British Menopause Society & Women's Health Concern recommendations on hormone replacement therapy

BMS

Британское общество
по менопаузе

Международные
руководства
ПОДТВЕРЖДАЮТ!

Выгоды трансдермального пути применения эстрадиола

- Трансдермальное введение эстрогенов позволяет избежать первичного прохождения через печень и повышения риска венозных тромбозов.



Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy

T. J. de Villiers, M. L. S. Gass^{*}, C. J. Haines[†], J. E. Hall[‡], R. A. Lobo^{**}, D. D. Pierroz^{††} and M. Rees^{††}

«...Риск венозной тромбоземболии и ишемического инсульта повышается при приеме оральных препаратов ЗГТ, но абсолютный риск до 60 лет невелик. Наблюдательные исследования указывают на более низкий риск с трансдермальной терапией»

Трансдермальные эстрогены не влияют на систему гемостаза

Влияние пероральных и трансдермальных эстрогенов на факторы свертываемости крови

	Пероральные эстрогены	Трансдермальные эстрогены
С-реактивный белок	↑	Нейтрально
Антитромбин III	↓	Нейтрально
Фибриноген	↓	↓
Фактор VII	Нейтрально	↓
Фактор Виллебранда	↑	Нейтрально или ↓
Протромбин	↑	Нейтрально или ↓

1. Kopper NW et al. *Development and therapy* 2008; (2) 193–202.

2. Olie V et al. *Curr Opin Hmatol* 2010(17): 457–463.

3. Nick Panay et al. *The 2013 British Menopause Society & Women's Health Concern recommendations on hormone replacement therapy. Menopause International.* 2013; 19(2) 59–68

4. T. J. de Villiers et al. *Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. Climacteric* 2013;16:203–204

ЗГТ и побочные эффекты

Венозный тромбоз

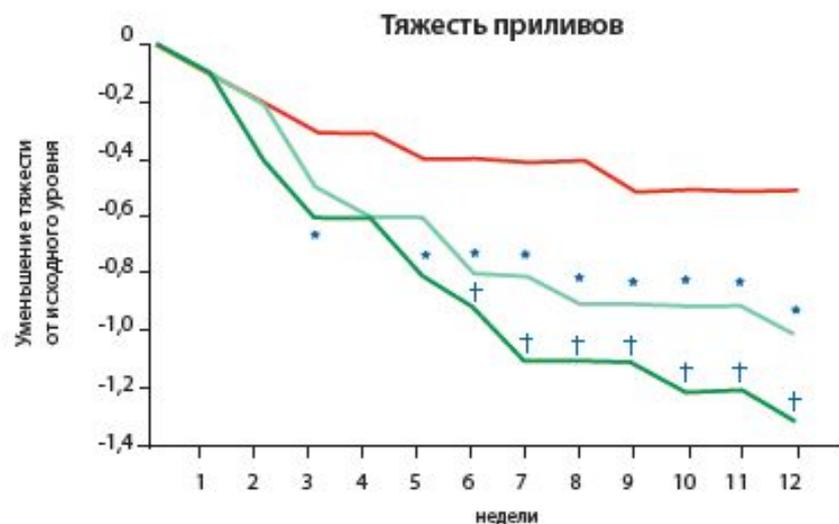
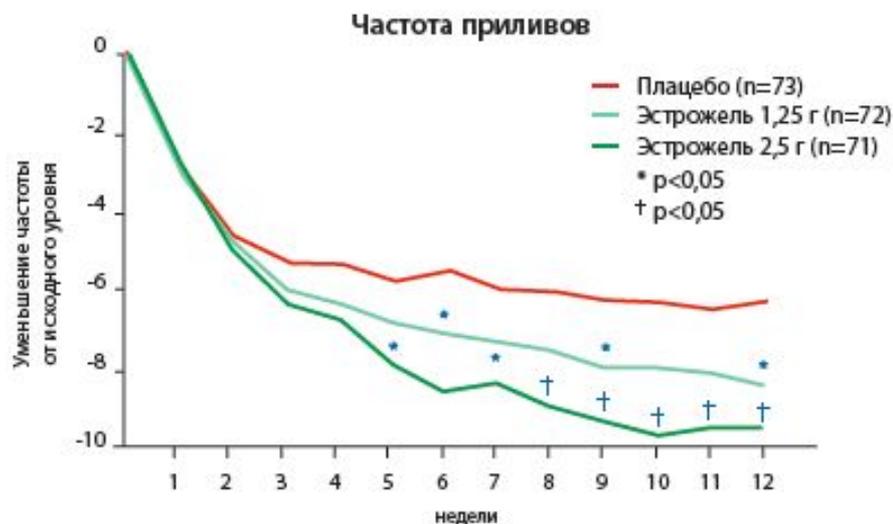
- Риск развития серьезных тромботических осложнений на фоне ЗГТ возрастает с возрастом (минимальный риск у женщин до 60 лет), он также положительно связан с ожирением и тромбофилией
- **Трансдермальный путь введения эстрогенов** (по сравнению с пероральным) позволяет снизить этот риск, благодаря исключению первичного метаболизма в печени
- Снижения риска тромбозов можно добиться с помощью адекватного подбора гестагенного компонента - прогестерона

А что по поводу трансдермальных препаратов ЗГТ и рака молочной железы?

Не увеличивает (а, по мнению ряда авторов, снижает) **риск рака** молочной железы

(Simon J. A. What's new in hormone replacement therapy: focus on transdermal estradiol and micronized progesterone. Climacteric. 2012 Apr;15 Suppl 1: 3–10)

Эстрожель (трансдермальный гель 17-в эстрадиола): также эффективен как пероральные препараты



- Трансдермальное применение геля Эстрожель быстро купирует основные симптомы климактерия

Эстрожель (трансдермальный гель 17-в эстрадиола)

- **Возможность индивидуального дозирования** (индивидуальный подбор дозы с помощью дозирующей линейки)
- **Удобство применения:**
 - возможно нанесение на любой участок тела (например, предплечье)
 - **Быстро впитывается (1-2 минуты*)**
 - **Не оставляет ощущения липкости**
 - (благодаря особому составу геля без пропилен гликоля)
 - **Нет необходимости менять места нанесения**
- *если гель Эстрожеля не сохнет более 5 минут, значит использована слишком малая площадь для нанесения

Классические схемы ЗГТ с применением Эстрожеля

Схема №1 (с сохранением менструальной функции)

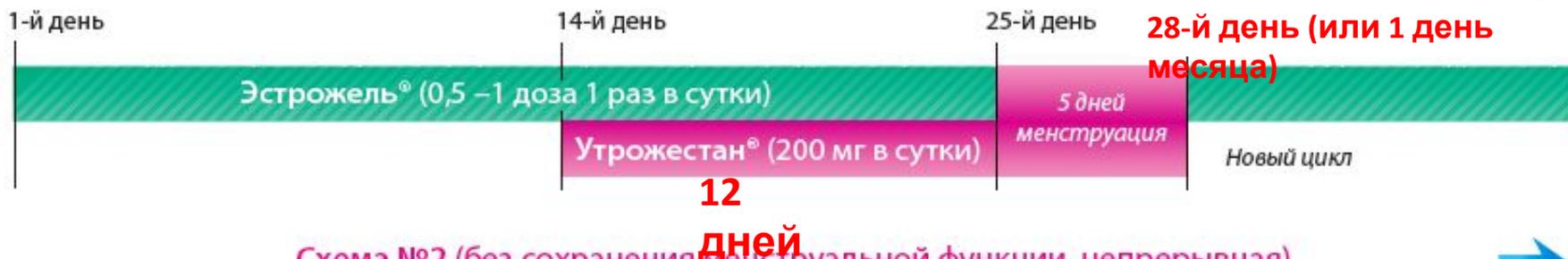
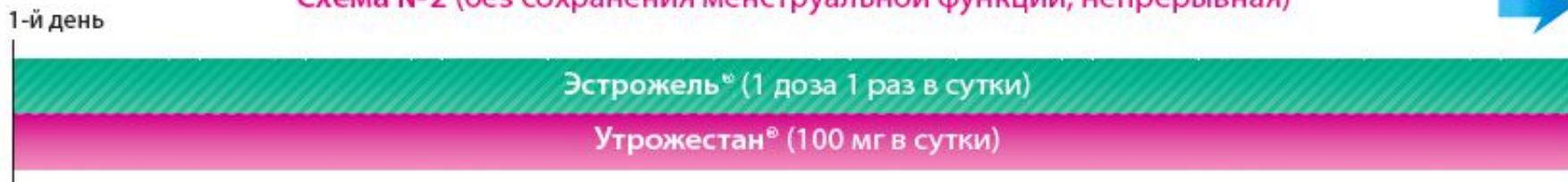


Схема №2 (без сохранения менструальной функции, непрерывная)



Монотерапия Эстрожелем возможна у женщин после гистерэктомии

Уникальная комбинация Эстрожель/Утрожестан – международный стандарт безопасной ЗГТ

Совместное всемирное заявление в отношении ЗГТ в менопаузу

1

- Решение в пользу того или иного вида гормональной терапии в менопаузу принимается индивидуально с учетом приоритетов качества жизни и здоровья, а также личных факторов риска, таких как возраст, давность наступления менопаузы, риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ), инсульт, ишемическая болезнь сердца и рак молочной железы.

Совместное всемирное заявление 2 в отношении ЗГТ в менопаузу

- Доза и длительность ЗГТ в менопаузу должны отвечать целям лечения и требованиям безопасности.
- Лечение должно подбираться индивидуально.

Совместное всемирное заявление в отношении ЗГТ в менопаузу

3

- Монотерапия эстрогенами уместна у женщин, подвергшихся гистерэктомии.
- При наличии матки необходимо добавление прогестагена.

Совместное всемирное заявление в отношении ЗГТ в менопаузу

4

- Проблема развития рака молочной железы у женщин старше 50 лет на фоне гормонотерапии в менопаузу неоднозначна.
- Повышенный риск рака молочной железы в первую очередь связан с добавлением прогестагена к эстрогену и зависит от длительности терапии.
- Риск рака молочной железы, обусловленный гормонотерапией в менопаузу, невелик. Он снижается после прекращения лечения

Совместное всемирное заявление в отношении ЗГТ в менопаузу

5

- На текущий момент, учитывая данные безопасности, применение ЗГТ во время менопаузы у пациенток с раком молочной железы в анамнезе не рекомендуется.

Climacteric 2013;16:203-204

Совместное всемирное заявление 6 в отношении ЗГТ в менопаузу

- У женщин с преждевременной недостаточностью яичников системную ЗГТ рекомендуется проводить как минимум до достижения среднего возраста естественной менопаузы

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

