

УДК 616-053.87-055.2-07

Г.Г. МУСТАФИНА

Национальный координатор исследования,
«Национальный научный центр материнства и детства», г. Астана**ПРАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК, СТРАДАЮЩИХ
КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ (результаты наблюдательного,
многоцентрового исследования «LADY» в Республике Казахстан)**

Статья посвящена обсуждению результатов наблюдательного, многоцентрового, одно-моментного исследования «Исследование практики ведения пациенток с климактерическим синдромом в Казахстане». Цель исследования – получение и анализ данных о рутинной практике ведения женщин с климактерическим синдромом (КС) врачами-гинекологами в Казахстане, сравнить существующую в Казахстане практику ведения пациенток с КС с международными рекомендациями по клиническому менеджменту КС. Результаты проведенного исследования указывают, что проблема КС является актуальной для женщин, проживающих в различных регионах Казахстана. На основании проведенного анализа существенных различий в диагностике и лечении КС между рекомендациями Международного общества по менопаузе и рутинной практикой ведения пациенток в Казахстане выявлено не было. Тем не менее, определен ряд проблем, связанных с практикой ведения женщин с КС и осложнений, связанных с этой патологией: недостаточная осведомленность населения и врачей о проблеме КС, не всегда полноценное и своевременное обследование, профилактика и лечение осложнений при патологическом течении климактерического периода. Существует необходимость в проведении многоцентровых эпидемиологических исследований, результаты данных исследований должны лечь в основу Государственной программы по диагностике, профилактике и лечению КС в Республике Казахстан, улучшению здоровья данной категории женщин.

Ключевые слова: климактерический синдром, заместительная гормональная терапия.

В настоящее время во всем мире отмечается неуклонная тенденция к увеличению средней продолжительности жизни женщин. К 2000 году средняя продолжительность жизни женщин в развитых странах составляла приблизительно 75-82 лет, а в развивающихся странах – 47-72 лет. При этом возраст наступления менопаузы остается относительно стабильным и составляет в среднем 49-50 лет. Таким образом, практически треть жизни женщины проходит после окончания менструаций. По данным экспертов ВОЗ, к 2025 году число женщин в возрасте 60 лет и старше превысит 1 млрд., а к 2015 году доля женщин старше 45 лет во всех странах достигнет 46% от общего количества.

Население Казахстана составляет 17,2 млн. человек: среди них 8,25 млн. составляют мужчины и 8,95 млн. женщины. Средняя продолжительность жизни в стране составляет 61,9 года для мужчин и 72,4 года для женщин. Ожидается, что к 2050 году 41% (6,2 млн.) населения будут составлять люди в возрасте от 50 лет и старше, а 14% (2 млн. человек) – от 70 лет и старше. В связи с этим проблема здоровья женщин указанной возрастной категории становится все более значимой [1, 2, 3].

Менопауза является универсальной и необратимой частью общего процесса старения, включающей репродуктивную систему женщины. Переход к менопаузе характеризуется гормональными изменениями и возникновением клинической симптоматики, которые возникают до и сразу же после начала менопаузы [4, 5].

Менопауза, по определению, является окончанием менструального периода, диагностируется через 12 месяцев аменореи и характеризуется множеством симптомов, которые включают приливы, раздражительность, бессон-

ницу, урогенитальные расстройства, а также повышение риска развития остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний [6, 7].

Климактерический синдром (КС) – своеобразный симптомокомплекс, развивающийся у части женщин в период угасания функции репродуктивной системы на фоне общей возрастной инволюции организма. Его наличие осложняет физиологическое течение климактерического периода и характеризуется вазомоторными, эндокринно-обменными и нервно-психическими нарушениями. Клинические проявления КС нередко взаимосвязаны и могут быть обусловлены различными заболеваниями переходного возраста [8, 9].

Именно в этот период отмечаются наиболее значимые гормональные изменения, которые сопровождаются заметным изменением физического и эмоционального состояния женщины. Обменно-эндокринные расстройства представляют наибольшую опасность для здоровья женщины, проявляясь в таких заболеваниях, как остеопороз, инсульт, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, нередко способствуют потере трудоспособности, нарушению психосоциальной адаптации в семейной, профессиональной и интеллектуальной сферах жизни, а порой приводят к инвалидизации. Смертность от поздних осложнений менопаузального синдрома в развитых странах составляет 25,8% [10].

Все эти данные свидетельствуют о необходимости разработки целого ряда медицинских и социальных мер по защите здоровья, сохранению работоспособности и достойного качества жизни женщин пери- и постменопаузального периода [11]. Очевидна необходимость внедрения нового подхода к комплексному обследованию и ведению

пациенток в периоде менопаузы, а именно менеджмента менопаузы.

Менеджмент менопаузы – это целостный подход к поддержанию здоровья и сохранению качества жизни женщин в период менопаузы, который подразумевает здоровый образ жизни, а также соответствующую терапию, которая должна способствовать улучшению качества жизни и эффективно устранять менопаузальные симптомы (приливы жара, нарушения сна, перепады настроения), оказывать протективное воздействие на костную ткань, позитивно влиять на сексуальную функцию и либидо, снижать число побочных эффектов за счет низких доз и иметь благоприятный сердечно-сосудистый профиль [12]. Число клинических исследований по изучению практики ведения пациенток с КС в Казахстане очень ограничено. В Казахстане отсутствуют утвержденные руководства по ведению пациенток в периоде менопаузы, также имеется явный недостаток данных о практике ведения КС [13].

Данный Регистр был призван проанализировать данные о рутинной практике ведения женщин с КС, сравнить существующую в Казахстане практику ведения пациенток с КС с международными руководствами/рекомендациями по клиническому менеджменту данного заболевания [14].

Первичной целью настоящего исследования явился анализ рутинной практики ведения пациенток с климактерическим синдромом в Казахстане.

К вторичным целям относились:

- Оценка демографических данных пациенток с КС (возраст, социально-экономический статус);
- Оценка частоты, тяжести и продолжительности климактерических симптомов;
- Анализ соотношения пациенток с естественной, хирургической и преждевременной менопаузой;
- Получение данных по сопутствующим хроническим заболеваниям у пациенток с КС;
- Сравнение существующей в Казахстане практики ведения пациенток с КС с международными руководствами/рекомендациями по клиническому менеджменту КС.

Материал и методы

В многоцентровое, наблюдательное, одномоментное исследование включены 376 пациенток, страдающих КС (6 регионов Республики Казахстан).

Диагноз и основные критерии включения:

1. Пациентки в менопаузе с установленным диагнозом «Климактерический синдром», имеющие симптомы дефицита эстрогенов, включая психоэмоциональные клинические проявления, посещающие гинеколога в период набора пациенток;

2. Подписанная форма Информированного согласия.

Критерии исключения:

- Одновременное участие пациентки в другом клиническом исследовании.

На протяжении всего периода исследования был предусмотрен 1 визит.

Использовались следующие критерии оценки:

1. Доля пациенток, получавших лечение (по сравнению с отсутствием лечения) КС;
2. Анализ предшествующей и текущей терапии;

3. Оценка демографических данных (возраст, социально-экономический статус);

4. Оценка методов диагностики и лабораторного обследования;

5. Описание осложнений КС;

6. Соотношение пациенток с естественным, хирургическим и преждевременным КС;

7. Анализ сопутствующих хронических заболеваний;

8. Оценка факторов риска заместительной гормональной терапии (ЗГТ).

Статистические методы. Все рассматриваемые популяции описаны методами описательной статистики. При статистической обработке данных исследования для описания количественных параметров, распределенных по нормальному закону, использовали максимальное, минимальное, среднее значения, стандартное отклонение и медиану. При описании количественных параметров, распределенных не по нормальному закону, использовались максимальное, минимальное, среднее значения, стандартное отклонение, медиана, первый и третий квартиль. При описании качественных и количественных параметров, принимающих только малое число значений, использовали частоты и проценты для каждого из возможных значений параметра. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Минимальный возраст пациенток составил 24 года, максимальный – 67 лет. Средний возраст пациенток – $51 \pm 5,34$ года (медиана – 51 год). Средний вес всех включенных пациенток – $72,91 \pm 10,96$ кг (медиана веса – 72 кг), при этом колебания веса составили от 49 до 120 кг.

Среди включенных 376 пациенток большинству была назначена ЗГТ – 338 человек (89,9%). В одном случае (0,3%) данные о назначении ЗГТ отсутствуют.

В большинстве случаев (298 пациенток (88,2%)) на текущем приеме в качестве ЗГТ был назначен препарат тиболон 2,5 мг (Ледибон). В 23 случаях (6,8%) препарат не был указан. В качестве ранее назначенной терапии ЗГТ была указана только в 60 случаях (17,8%). При анализе отмеченной информации большинству пациенток – в 27 случаях (45%) – назначался комбинированный препарат, содержащий дидрогестерон 10 мг и эстрадиол 1 мг. Тиболон 2,5 мг был назначен только 12 пациенткам (в 20% случаев).

Гомеопатические препараты были назначены 40 пациенткам (10,6%). В одном случае данные о назначении препаратов для лечения КС отсутствуют. Из гомеопатических препаратов в 71,5% случаев назначался препарат на основе экстракта Цимицифуги под различными торговыми названиями. В 33 случаях данные о назначенном препарате не были указаны.

85 пациенткам (22,7%) были назначены другие препараты. Среди них 35 (30% случаев) были назначены фитопрепараты для лечения КС, при этом наиболее часто назначалось комбинированное средство растительного происхождения, в составе которого присутствуют экстракты валерианы лекарственной, Melissa и мяты перечной. При анализе фитопрепаратов, назначавшихся ранее для лечения КС, чаще всего было рекомендовано комбинированное средство растительного происхождения из экстракта малины, коры белой ивы, листьев шалфея и др. – в 10 (38,5%) случаях

и экстракт корневищ Димидифуги кистевидной – в 9 (34,6%) случаях (табл. 1).

В 24 случаях (6,38%) гинекологом не было назначено никакого лечения КС. Причем, в качестве причины отсутствия лечения только в двух случаях врачом была указана необходимость дообследования пациентки.

При анализе социально-экономического статуса выявлено следующее: большинство пациенток, включенных в исследование, являлись городскими жительницами (n=344 человек (91,5%)). В 32 случаях (8,5%) пациентки жили в сельской местности. 236 пациенток (62,8%) работали на момент проведения исследования, 112 пациенток (29,8%) не работали по разным причинам. 28 пациенток (7,4%) являлись пенсионерками. Подавляющее большинство пациенток – 311 (82,7%) имели высшее или среднее профессиональное образование. Лишь 13 (3,5%) пациенток не имели профессионального образования.

Проведенный анализ соотношения пациенток по виду менопаузы выявил, что в 262 случаях (69,9%) менопауза была естественная (табл. 2). У 96 пациенток (25,6%) менопауза была вызвана хирургически вследствие оперативного удаления яичников или матки. У 17 (4,5%) пациенток был поставлен диагноз преждевременной менопаузы. В одном случае вид менопаузы не был указан врачом. При анализе возраста пациенток выявлено, что средний возраст пациенток с преждевременной менопаузой составил 46,5 года, а с хирургической менопаузой – 49,4 года.

В таблице 3 представлены частота и степень тяжести приливов. Установлено, что приливы встречались в 87,8% случаев (330 пациенток). При анализе степени тяжести приливов у подавляющего большинства пациенток – 262 человека (79,4%) – частота приливов составляла до 10 раз в сутки, что соответствовало легкой степени тяжести течения КС. У 64 пациенток (19,4%) частота приливов составляла от 10 до 20 раз в сутки, КС у этой группы пациенток соответствовал средней степени тяжести. У 4 пациенток (1,2%) частота приливов достигала 20 и выше раз в сутки, что соответствовало тяжелой степени КС.

Приливы сопровождалась нейровегетативными расстройствами у 361 (96%) пациентки (табл. 4). В 4% случаев (15 пациенток) подобных расстройств у пациенток не отмечалось. При детальном обследовании выявлено, что наиболее частым симптомом была избыточная потливость – отмечалась у 318 (88,1%) пациенток. На втором месте по частоте встречаемости отмечалась лабильность артериального давления (АД) – выявлена в 241 (66,8%) случае. На третьем месте по частоте пациенток беспокоили при-

Таблица 1 – Частота различного вида лечения КС

Вид лечения	Частота	Процент
ЗГТ	281	74,73
ЗГТ + гомеопатическая терапия	29	7,71
Лечение не назначено	24	6,38
ЗГТ + фитопрепараты	22	5,85
Фитопрепараты	7	1,86
ЗГТ + гомеопатическая терапия + фитопрепараты	4	1,06
Гомеопатическая терапия	4	1,06
Гомеопатическая терапия + фитопрепараты	2	0,53
Итого	376	100,00

Таблица 2 – Вид менопаузы

		Частота	Процент	Валидный процент
Валидные	Естественная менопауза	262	69,7	69,9
	Хирургическая менопауза	96	25,5	25,6
	Преждевременная менопауза	17	4,5	4,5
	Итого	375	99,7	100,0
Пропущенные	-	1	0,3	
Итого		376	100,0	

Таблица 3 – Частота и степень тяжести приливов

		Частота	Процент
Частота приливов			
Валидные	Да	330	87,8
	Нет	46	12,2
	Итого	376	100,0
Степень тяжести приливов			
Валидные	До 10 раз в сутки	262	79,4
	До 20 раз в сутки	64	19,4
	Более 20 раз в сутки	4	1,2
	Итого	330	100,0

Таблица 4 – Частота нейровегетативных расстройств

Нейровегетативные расстройства	Частота	Процент
Потливость	318	88,09
Приступы сердцебиения	206	57,06
Лабильность АД	241	66,76
Экстрасистолии	62	17,17
Головокружения	170	47,09
Всего	361	100,00

ступы сердцебиения – выявлены у 206 (57,1%) пациенток. Экстрасистолии и головокружения пациентки ощущали в меньшей степени. Так, на головокружение жаловались 170 (47,1%) пациенток, на приступы экстрасистолии – 62 пациентки (17,2%).

Наряду с нейровегетативными расстройствами большинство пациенток, включенных в исследование, – 367 (97,6%) человек, жаловались на психоэмоциональные нарушения. Лишь у 2,4% пациенток данные нарушения не отмечались. В таблице 5 представлены психоэмоциональные проявления. К числу наиболее частых психоэмоциональных

нарушений относились раздражительность и нервозность – встречались у 307 (83,7%) и 298 (81,2%) пациенток, соответственно. На втором месте выявлялись утомляемость и бессонница – у 291 (79,3%) и 267 (72,8%) пациенток. Третьей по частоте жалобой, выявляемой у 233 (63,5%) пациенток, была вспыльчивость. В одном случае – данные о наличии или отсутствии данного симптома не указаны. Около половины пациенток жаловались на плаксивость – 188 (51,2%) человек. Чувство нехватки воздуха отмечалось в 137 (37,3%) случаях.

КС сопровождался рядом симптомов, некоторые из которых предшествовали менопаузе, другие появились после ее наступления. Все пациентки, включенные в исследование, были опрошены на наличие тех или иных симптомов. Результаты анализа полученных данных представлены в таблице 6. Наиболее частым симптомом, встречающимся у подавляющего большинства включенных в исследование пациенток, были нарушения менструального цикла в виде кровотечения и аменореи (325 – 86,4%). Менее частыми жалобами, которые отмечались примерно у половины пациенток – 209 (55,6%) – были жалобы на сухость влагалища. Часть симптомов отмечалась лишь у трети включенных пациенток. Это нарушения памяти – 129 (34,3%) случаев, зуд в области вульвы и/или промежности – 130 (34,6%) случаев, диспареуния – 110 (29,3%) случаев. Парестезии различной локализации выявлены лишь у 64 (17%) пациенток. Некоторые симптомы были выявлены менее, чем у 10% включенных пациенток: избыточное оволосение – 33 (8,8%), алопеция – 26 (6,9%), себорей – 23 (6,1%) случая.

Урологические расстройства выявлены у 228 пациенток (60,6%). Среди них наиболее распространенными были жалобы на цистит и недержание мочи – у 124 (54,4%) и 123 (53,95%) женщин, соответственно. Симптомы гиперактивного мочевого пузыря присутствовали у 97 (42,6%) пациенток, в одном случае данные отсутствовали. У 32 пациенток (14%) выявлены урогенитальные инфекции. Частота урологических расстройств и их проявления представлены в таблице 7.

Атрофические нарушения кожи и ее придатков выявлены у 318 пациенток (84,6%). Большинство из них жаловались на сухость кожи – 268 (84,3%), снижение эластичности кожи – 258 (81,1%). 235 пациенток (73,9%) отмечали морщинистость кожи. Ломкость ногтей и выпадение волос были выявлены у 203 (63,8%) и 201 (63,2%) пациенток, соответственно (табл. 8).

Также была проанализирована практика ведения пациенток с КС. Выяснилось, что большинство пациенток – 260 (69,1%) обратилось к гинекологу впервые. Только треть пациенток 116 (30,9%) обратилась с текущими жалобами к гинекологу повторно. При анализе обращений пациенток к врачам других специальностей, выявлено следующее: чаще других врачей пациентки посещали терапевта – 164

Таблица 5 – Частота психоэмоциональных проявлений

Психоэмоциональные нарушения	Частота	Процент
Нервозность	298	81,20
Раздражительность	307	83,65
Плаксивость	188	51,23
Вспыльчивость	233	63,49
Чувство нехватки воздуха	137	37,33
Утомляемость	291	79,29
Бессонница	267	72,75
Всего	367	100,00

Таблица 6 – Частота симптомов менопаузы

Симптомы менопаузы	Частота	Процент
Нарушения менструального цикла	325	86,4
Аменорея	290	77,13
Сухость влагалища	209	55,59
Зуд в области вульвы и/или промежности	130	34,57
Нарушения памяти	129	34,31
Диспареуния	110	29,26
Парестезии различной локации	64	17,02
Избыточное оволосение	33	8,78
Алопеция	26	6,91
Себорей	23	6,12
Кровотечения	19	5,05
Всего	376	100,00

Таблица 7 – Частота и проявления урологических расстройств

		Частота	Процент
Встречаемость урологических расстройств			
Валидные	Да	228	60,6
	Нет	148	39,4
	Итого	376	100,0
Проявления			
Валидные	Гиперактивный мочевой пузырь	97	42,54
	Циститы	124	54,39
	Недержание мочи	123	53,95
	Урогенитальные инфекции	32	14,04

Таблица 8 – Частота атрофических нарушений кожи и ее придатков

Атрофические нарушения кожи и ее придатков	Частота	Процент
Ломкость ногтей	203	63,84
Выпадение волос	201	63,21
Снижение эластичности кожи	258	81,13
Сухость кожи	268	84,28
Морщинистость кожи	235	73,90
Всего	318	100,00

(43,6%). На втором месте по числу обращений выявлено посещение уролога – 94 (25%) пациентки. На третьем месте были невропатолог и кардиолог – 86 (22,9%) и 84 (22,3%),

соответственно. Лишь 55 (14,6%) и 63 (16,8%) пациенток обращались за консультациями к офтальмологу и эндокринологу, соответственно.

Большинство пациенток, страдающих КС и включенных в исследование, обращались за консультациями к врачам смежных специальностей по поводу различных сопутствующих заболеваний. У некоторых пациенток было выявлено одно сопутствующее заболевание, у части – выявлялась сочетанная патология. Всего зафиксировано 519 случаев сопутствующих заболеваний.

При анализе частоты развития сопутствующих заболеваний выявлено, что большинство пациенток страдали заболеваниями сердечно-сосудистой системы – 125 (24%) случаев. Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы наиболее частыми были артериальная гипертензия (у 92 – 17,7% пациенток) и ишемическая болезнь сердца (у 22 – 4,2%). На втором месте по частоте были заболевания почек и мочевыводящей системы – 117 (22,5%) случаев. При анализе заболеваний почек и мочевыводящей системы выявлено, что наиболее часто встречались хронические заболевания почек (выявлены в 76 (14,6%) случаев) и заболевания мочевыводящих путей (выявлены в 33 (6,4%) случаев). Заболевания нервной системы по частоте развития были на третьем месте – выявлены в 60 (11,6%) случаях. Среди них наиболее частыми были экстрапирамидные нарушения – в 49 (9,4%) случаях.

Наряду с анализом сопутствующих заболеваний были проанализированы заболевания, развитие которых осложнило течение КС: наиболее часто течение менопаузы осложнялось развитием АГ – 92 (24,5%) случая; на втором месте по частоте был выявлен остеопороз – в 87 (23,1%) случаях; на третьем месте в 26 (6,9%) случаях – ишемическая болезнь сердца (график 1).

При анализе оценки диагностического обследования (табл. 10) установлено, что наиболее частым методом обследования пациенток с КС была пальпация молочных желез – она была проведена 366 (97,34%) женщинам. Ультразвуковое исследование матки, эндометрия и молочных желез также было широко распространено при обследовании женщин с КС – проведены в 338 (89,89%) и 305 (81,12%) случаях, соответственно. Цитологическое исследование мазков из шейки матки (мазок по Папаниколау) было третьим по частоте методом обследования – проведено в 321 (85,37%) случае. При этом оценка индекса состояния влагалища проводилась только в 169 (44,9%) случаях. Маммография была проведена 274 (72,87%) пациенткам.

Оценка гормонального фона проводилась примерно у половины включенных в исследование пациенток: уровень фолликулостимулирующего гормона определялся у

Таблица 9 – Частота сопутствующих экстрагенитальных заболеваний

Экстрагенитальные заболевания	Частота	Процент
Заболевания сердечно-сосудистой системы	125	24
Артериальная гипертензия	92	17,7
Ишемическая болезнь сердца	22	4,2
Заболевания почек и мочевыводящей системы	117	22,5
Хронические заболевания почек	76	14,6
Заболевания мочевыводящих путей	33	6,4
Заболевания нервной системы	60	11,6
Экстрапирамидные нарушения	49	9,4
Всего	519	100,00

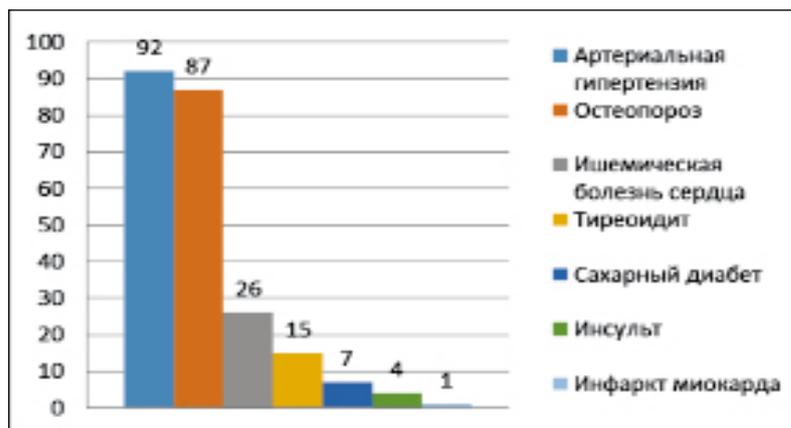


График 1 – Осложнения менопаузы

Таблица 10 – Частота применяемых методов обследования у пациенток с климактерическим синдромом

Обследования	Частота	Процент
Пальпация молочных желез	366	97,34
УЗИ матки, эндометрия	338	89,89
Цитологическое исследование мазков из шейки матки	321	85,37
УЗИ молочных желез	305	81,12
Маммография	274	72,87
Всего	376	100,00

207 (55,1%), а уровень лютеинизирующего гормона – у 178 (47,3%) женщин. Определение других гормонов проводилось реже: уровня Е2 – в 140 (37,2%) случаях, уровня пролактина и тестостерона – в 118 (31,4%) и 92 (24,5%) случаях, соответственно. Примерно у половины женщин была проведена остеоденситометрия – в 168 (44,7%) случаях.

Наиболее редко проводилась оценка менопаузального индекса Куппермана, который оценивался лишь в 70 (18,6%) случаях. У пациенток, которым проводилось данное обследование, среднее количество баллов составило 11,29±5,98 (медиана – 10,0 балла). Раздельное диагностическое выскабливание с последующим гистологическим анализом проведено у 56 (14,9%) женщин, раздельное диагностическое выскабливание под контролем гистоскопии с последующим гистологическим анализом – у 24 (6,4%) женщин.

Обсуждение

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных здоровью женщин старше 50 лет, проблема лечения климактерических расстройств и сегодня не утрачивает своей актуальности, потому что касается в первую очередь качества жизни женщин в периоде их профессиональной зрелости и наибольшей востребованности в обществе и семье. Увеличение продолжительности жизни и продление возраста трудоспособности приобретает не только медицинское, но и социально-экономическое значение, как в нашей стране, так и в других развитых странах.

Проведенное в Казахстане исследование LADY было направлено на оценку рутинной практики ведения женщин с КС, сравнение существующей в Казахстане практики ведения такой категории пациенток с международными руководствами/рекомендациями и разработку дальнейших профилактических мероприятий.

Средний возраст пациенток, включенных в исследование LADY, составил $51 \pm 5,34$ года. У 262 (69,9%) менопауза возникла естественным путем. У 17 (4,5%) пациенток был поставлен диагноз преждевременной менопаузы. Средний возраст этой категории пациенток составил 46,5 года (возраст пациенток от 38 до 57 лет). Эпидемиологические данные свидетельствуют о близком совпадении среднего возраста наступления менопаузы (примерно 50 лет – от 45 до 55 лет) в разных странах [15, 16, 17, 18, 19].

Средний вес всех включенных пациенток составил $72,91 \pm 10,96$ кг, что соответствовало о наличию ожирения.

При анализе общего терапевтического подхода к лечению пациенток с КС, в преобладающем числе случаев 281 (74,73%) ЗГТ терапия назначалась в качестве монотерапии. В 29 (7,71%) случаях она комбинировалась с гомеопатической терапией, а в 22 (5,85%) случаях – дополнялась приемом фитопрепаратов. Лишь в 24 случаях (6,38%) лечение КС не было назначено. В проведенном исследовании LADY препаратом выбора ЗГТ являлся препарат тиболон, обладающий эстроген-гестагенной активностью. Он назначался в подавляющем числе случаев – в 298 случаях (88,2%). При анализе предшествующей ЗГТ чаще всего назначался комбинированный препарат дидрогестерон + эстрадиол – в 27 случаях (в 45%).

Применение эстрогенов совместно с прогестеронами или без них вызвало много споров с момента широкого распространения этого метода лечения. Хотя такая терапия первоначально кратковременно проводилась для ослабления симптомов КС (приливов и атрофии влагалища), исследователи вскоре обнаружили и другие благоприятные эффекты ЗГТ, в том числе профилактику остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний. Однако вместе с этими преимуществами появились и сведения о новых возможных рисках, включая инфаркт миокарда, ишемический инсульт, рак молочной железы, рак матки и тромбоз [20].

В 25-летнем феноменологическом исследовании с участием 121700 женщин-медсестер (США) показано, что смертность среди женщин, получающих ЗГТ, ниже, чем среди женщин, не получающих ЗГТ (относительный риск смерти – 0,63), однако это преимущество ослабевает с увеличением срока проведения ЗГТ до 10 лет и более (относительный риск – 0,80) [21]. В другом долгосрочном

исследовании почти 42 000 женщин штата Айова (США) [22] было обнаружено, что риск смерти у женщин, получавших ЗГТ, был на 22% меньше, чем у женщин, не получавших ЗГТ. Более поздний анализ результатов этого исследования показал, что это различие наблюдалось даже у тех 12% женщин, которые имели рак молочной железы в семейном анамнезе.

В обновленных рекомендациях Международного общества по менопаузе (2013) указано, что нет никаких причин для произвольного ограничения продолжительности ЗГТ. Данные, полученные в ходе Women's Health Initiative и других исследований, в основном, свидетельствуют в поддержку безопасного использования терапии, по крайней мере, в течение 5 лет у здоровых женщин, начавших ее до 60 лет. Длительное использование терапии свыше этого 5-летнего «окна» приемлемо и должно основываться на индивидуальном профиле пользы и риска конкретной женщины [14].

При анализе социально-экономического статуса выявлено, что преобладающее большинство пациенток (91,5%), включенных в исследование, являлись городскими жителями ($n=344$ человек), при этом 236 пациенток (62,8%) работали на момент проведения исследования, 28 пациенток (7,4%) были пенсионерками. Подавляющее большинство пациенток – 311 (82,7%) имели высшее или среднее профессиональное образование.

Как полагает ряд исследователей, ни количество рожденных детей, ни социально-экономический статус женщины не оказывают никакого влияния на возраст вступления в менопаузу. В одной из работ показано, что такие сферы, как социально-экономическое и семейное благополучие, достоверно не отличались у женщин в зависимости от тяжести течения КС [23].

Проведенный анализ соотношения пациенток по виду менопаузы выявил, что в большинстве (69,9%) случаев менопауза была естественная, у 25,6% пациенток – была вызвана хирургически вследствие оперативного удаления яичников или матки. При анализе возраста пациенток выявлено, что средний возраст пациенток с преждевременной менопаузой составил 46,5 года, а с хирургической менопаузой – 49,4 года.

В отличие от естественной менопаузы, при которой угасание функции яичников происходит постепенно, в течение нескольких лет, и поэтапно (вначале развивается дефицит прогестерона из-за прекращения овуляции, затем дефицит эстрогенов, что клинически проявляется прекращением менструаций, и только через несколько лет после этого прекращается синтез андрогенов стромой яичников), при хирургической менопаузе (первом и втором варианте ее) происходит одномоментное выключение стероидогенной функции яичников. Клинически это проявляется, прежде всего, появлением приливов [24].

Приливы обычно начинаются за 2 года до начала менопаузы и в среднем продолжаются около года, однако могут быть у женщины и в 70, и даже в 80 лет. Около 25% женщин жалуются на приливы в течение 5 лет. Продолжительность, частота и интенсивность приливов различны. Они могут длиться от нескольких секунд до часа, многократно за час или 1-2 раза в месяц. Число приливов за сутки учитывается для оценки тяжести КС – легкая (до 10 приливов в сутки),

средняя (10-20 приливов в сутки) и тяжелая (более 20 приливов в сутки).

У подавляющего большинства пациенток (79,4%) в настоящем исследовании частота приливов составляла до 10 раз в сутки, что соответствует легкой степени тяжести течения КС. Тем не менее, в 96% случаев приливы сопровождались нейровегетативными расстройствами, в 97,6% случаев – психоэмоциональными нарушениями, а в 66,8% – лабильностью АД.

В одной из работ систематический анализ вазомоторных симптомов менопаузы показал, что таковые имеют место у 14-51% женщин до пременопаузы, 35-50% во время пременопаузы и у 30-80% после менопаузы [25].

Дефицит эстрогена в период менопаузы способствует появлению многих факторов риска, составляющих так называемый «менопаузальный метаболический синдром», который в настоящее время представляет собой концепцию патогенеза АГ у женщин в период менопаузы. Тем не менее, исследования показали, что повышение распространенности АГ и ухудшение сердечно-сосудистого риска у женщин в период менопаузы может объясняться не только дефицитом эстрогенов, но и физиологическими изменениями, наблюдающимися при старении. Безусловно, между этими двумя процессами имеются множественные однонаправленные взаимодействия. Установлено, что систолическое АД с возрастом постепенно возрастает, по крайней мере, у лиц старше 60 лет. Диастолическое АД достигает максимума примерно к 50 годам, после чего оно снижается как у мужчин, так и у женщин. Примерно после 60 лет у женщин отмечаются более высокие уровни АД (как систолического, так и диастолического), чем у мужчин [26].

Влияние дефицита эстрогенов на уровни АД и частоту сердечно-сосудистых осложнений может опосредоваться различными механизмами. Как известно, с возрастом отмечается ухудшение эластических свойств артерий, однако эти изменения могут быть связаны и с наступлением менопаузы [27, 28, 29]. Эстрогены оказывают влияние на ренин-ангиотензиновую систему – они подавляют превращение ангиотензина-1 в ангиотензин-2 [30]. Активность ренина в плазме ниже у женщин, чем у мужчин, однако она повышается после наступления менопаузы [31], при этом симпатическая активность также усиливается в этот период. Исследования выявили более высокую секрецию норадреналина у женщин с АГ, по сравнению с женщинами, имеющими нормальный уровень АД, причем после наступления менопаузы данное различие было еще более выраженным [32].

В ходе настоящего исследования выяснилось, что большинство пациенток (69,1%) обратились к гинекологу впервые за получением консультативной помощи, треть пациенток (30,9%) уже наблюдалась у гинеколога. Помимо наблюдений у гинеколога, женщины обращались за помощью к терапевту (43,6%), урологу (25,0%), кардиологу (22,9%), эндокринологу (15,0%).

При анализе текущей терапии ЗГТ была назначена большинству пациенток – 338 (89,9%) с целью лечения умеренных менопаузальных симптомов, что соответствует рекомендациям Международного общества по менопаузе. Согласно руководящим принципам назначения ЗГТ женщи-

ны, ее принимающие, должны, по меньшей мере, ежегодно посещать врача для проведения осмотра, прохождения соответствующих лабораторных и визуально-диагностических исследований (маммографический скрининг, исследования мазков из шейки матки). При обследовании включенных в исследование пациенток большое внимание было уделено оценке состояния молочных желез: почти всем включенным женщинам была проведена пальпация молочных желез – в 366 (97,3%) случаях, УЗИ молочных желез – в 305 (81,1%) случаях, маммография – в 274 (72,9%) случаях. УЗИ органов малого таза, наряду с цитологическим исследованием мазков из шейки матки также были самыми частыми методами обследования и проведены 338 (89,9%) и 321 (85,4%) пациенткам, соответственно. Оценка уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), как и остеоденситометрия, проводились дополнительно примерно у половины включенных в исследование пациенток: 55,1% и 44,7%, соответственно.

В заключение можно отметить, что при назначении ЗГТ врачи руководствовались рекомендациями и принципами Международного общества по менопаузе. Оценка факторов риска назначения ЗГТ в данном исследовании не проводилась.

На основании проведенного анализа, существенных различий в диагностике и лечении КС между рекомендациями Международного общества по менопаузе и рутинной практикой ведения пациенток в Казахстане выявлено не было.

Таким образом, несмотря на правильные тенденции в диагностике и ведении КС, сравнимые с международными рекомендациями, данное исследование выявило и ряд сложностей при рутинной практике ведения женщин с данной патологией. Отсутствие в Казахстане многоцентровых эпидемиологических исследований по изучению реальной проблемы КС и осложнений, связанных с этой патологией, недостаточная осведомленность населения и врачей о проблеме КС, не всегда полноценное и своевременное обследование, профилактика и лечение осложнений при патологическом течении климактерического периода являются актуальными проблемами ведения пациенток с КС в Республике Казахстан. Существует настоятельная необходимость в проведении многоцентровых эпидемиологических исследований. Результаты данных исследований должны лечь в основу Государственной программы по диагностике, профилактике и лечению КС в Республике Казахстан, улучшению здоровья данной категории женщин.

Выводы

1. Результаты проведенного исследования указывают, что проблема климактерического синдрома является актуальной для женщин, проживающих в различных регионах Казахстана. Наступление климактерического синдрома наблюдалось у женщин в среднем в возрасте $51 \pm 5,34$ года. В 69,9% случаев менопауза была естественная, в 25,6% – вызвана хирургически, в 4,5% – преждевременная.

2. При анализе частоты развития сопутствующих заболеваний выявлено, что большинство пациенток страдали заболеваниями сердечно-сосудистой системы – 24% случаев, на втором месте по частоте были заболевания почек и мочевыводящей системы – 22,5% случаев, на третьем – заболевания нервной системы (11,6% случаев).

3. При анализе осложнений климактерического синдрома выявлено, что наиболее часто течение менопаузы осложнялось развитием артериальной гипертензии – 24,5% случаев. На втором месте по частоте был выявлен остеопороз – 23,1% случаев, на третьем (6,9% случаев) – ишемическая болезнь сердца.

4. Приливы встречались в 87,8% случаев. В 79,4% частота приливов соответствовала легкой степени тяжести течения климактерического синдрома. Приливы сопровождалась нейровегетативными расстройствами в 96% случаях: наиболее частым симптомом была избыточная потливость – 88,1% пациенток, на втором месте – лабильность артериального давления (66,8%), на третьем – приступы сердцебиения (57,1%). В 97,6% случаев отмечались психоэмоциональные нарушения.

5. Большинству женщин (89,9%) своевременно была назначена заместительная гормональная терапия. В 7,7% случаев она была дополнена гомеопатической терапией, в 5,9% – фитотерапией. В качестве заместительной гормональной терапии в 88,2% назначался препарат Тиболон, в 45% – комбинированный препарат Дидрогестерон + Эстрадиол.

6. При обследовании женщин с климактерическим синдромом пальпация молочных желез была проведена у 97,3% женщин. Ультразвуковое исследование матки, эндометрия и молочных желез проведены в 89,9% и 81,1% случаев, соответственно, цитологическое исследование мазков из шейки матки – в 85,4% случаев. Оценка уровня ФСГ и остеоденситометрия проводились в 55,1% и в 44,7%, соответственно.

7. На основании проведенного анализа, существенных различий в диагностике и лечении климактерического синдрома между рекомендациями Международного общества по менопаузе и рутинной практикой ведения пациенток в Казахстане выявлено не было.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2012 году. – Статистический сборник. – Астана, 2013

2 «Женщины и мужчины Казахстана». – Статистический сборник. – Под ред. Мешимбаевой А.Е. – 2009 – 104 с.

3 www.stat.gov.kz.

4 Батлер Л., Санторо Н. Репродуктивная эндокринология менопаузального периода // *Стероиды*. – 2011. – Т. 76(7). – С. 627-35

5 Санторо Н., Рэндольф Дж.Ф. Репродуктивные гормоны и переход к менопаузе // *Клиники акушерства и гинекологии Северной Америки*. – 2011. – Т.38(3). – С. 455-66

6 МакКинли С.М., Брамбилла Дж, Познер Дж. Переход к нормальной менопаузе // *Maturitas*. – 1992. – Т. 14(2). – С. 103-15

7 Крамер Д.В, Харлоу Б.Л и др. Поперечные и случайный контроль исследования возможной связи между курением и ранней менопаузой // *Maturitas*. – 1995. – Т. 22(2). – С. 79-87

8 Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Медико-биологические проблемы климактерия и постовариэктомии / В кн.: Неоперативная гинекология. – М.: МИА, 2003. – С. 458-499

9 Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Патофизиология кли-

мактерия и новые возможности заместительной гормонотерапии у женщин в постменопаузе // *Русский медицинский журнал*. – 2003. – № 16, Т.11. – С. 22-26

10 Манухин И.Б., Тактаров В.Г., Шмелева С.В. Здоровье женщины в климактерии: руководство для врачей. – М.: Литтера, 2010. – 256 с.

11 Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Принципы терапии климактерических расстройств // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2005. – Т. 4, №4. – С. 84-89

12 Татарчук Т. Ф. Менеджмент менопаузы // *Endocrine gynecology*. – 2007. – Т. 4. – С. 29-30

13 Рекомендации международного общества изучения менопаузы. – 2011

14 T.J. de Villiers, Pines A., Panay N. et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // *Climacteric*. – 2013. – Vol.16. – P. 316–337

15 Hill K. The demography of menopause // *Journal of the Climacteric and Postmenopause*. – 1996. – Vol. 23. – P. 113-127

16 Isaacs A.J. Why do women doctors in the UK take hormone replacement therapy? // *Journal of Epidemiology and Community Health*. – 1997. – Vol. 51. – P. 373-377

17 Ledesert B. Menopause and perceived health status among the women of the French Gazel cohort. – *Maturitas* // *Journal of the Climacteric and Postmenopause*. – 1995. – Vol. 20. – P. 113-120

18 Marks N.F., Shinberg D.S. Socioeconomic status differences in hormone therapy // *American Journal of Epidemiology*. – 1998. – Vol. 148. – P. 581-593

19 Shinberg D.S. An event history analysis of age at last menstrual period: correlates of natural and surgical menopause among midlife Wisconsin women // *Social Science and Medicine*. – 1998. – Vol. 40. – P. 1381-1396

20 Белоусов Ю.Б., Карпов О.И., Сметник В.П. и др. Клинико-экономическая оценка заместительной гормональной терапии у женщин с естественной менопаузой // *Качественная клиническая практика*. – 2002. – №4

21 Grodstein F. et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality // *New England Journal of Medicine*. – 1997. – Vol. 336. – P. 1769-1775

22 Folsom A.R. et al. Hormonal replacement therapy and morbidity and mortality in a prospective study of postmenopausal women // *American Journal of Public Health*. – 1995. – Vol. 85. – P. 1128-1132

23 Волков В.И., Исаева А.С., Бондарь Т.Н. Качество жизни у пациенток с ишемической болезнью сердца и без нее в периоде перименопаузы // *Международный эндокринологический журнал*. – 2012. – Т. 5 (45)

24 Краснопольский В.И., Рубченко Т.И. // *Проблемы репродукции*. – 1998. – №5. – С. 76-80

25 Angelene van der Westhuisen. Приливы. Основные подходы к лечению. – <http://www.sapi.co.za/>

26 Vilecco AS, de Aloysio D, Radi D et al. Plasma catecholamines in pre- and in postmenopausal women with mild to moderate essential hypertension // *J Hum Hypertens*. – 1997. – Vol. 11(3). – P. 157-162

27 Staessen JA, van der Heijden-Spek JJ, Safar ME et al. Menopause and the characteristics of the large arteries in a population study // *J Hum Hypertens*. – 2001. – Vol. 15(8). – P. 511 -518

28 Rosenthal T, Oparil S. Hypertension in women // *J Hum Hypertens*. – 2000. – Vol.14(10-11). – P. 691-704

29 Mercurio G, Zoncu S, Cherchi A, Rosano GM. Can menopause be considered an independent risk factor for cardiovascular disease? // *Ital Heart J.* – 2001. – Vol. 2(10). – P. 719-727

30 Fisman EZ, Tenenbaum A, Pines A. Systemic hypertension in postmenopausal women: a clinical approach // *Curr Hypertens Rep.* – 2002. – Vol.4(6). – P. 464-470

31 Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 37(5). – P. 1199-1208

32 Villecco AS, de Aloisio D, Radi D et al. Plasma catecholamines in pre- and postmenopausal women with mild to moderate essential hypertension // *J Hum Hypertens.* – 1997. – Vol. 11(3). – P. 157-162

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

Г.Г. МҰСТАФИНА

Зерттеудің ұлттық үйлестірушісі, Астана қ.

«Ана мен бала ұлттық ғылыми орталығы»,

КЛИМАКТЕРИЙЛІК СИНДРОММЕН АУЫРАТЫН ЕМДЕЛУШІНІ ҚАРАУ ТӘЖІРИБЕСІ (ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА «LADY» – ДЕ БАҚЫЛАУДЫҢ, КӨП ОРТАЛЫҚТЫ ЗЕРТТЕУДІҢ НӘТИЖЕЛЕРІ)

Өзектілігі. Меноірікіліс – әйелдің репродуктивті жүйесін қосатын, қартаюдың жалпы үдерісінің әмбебап және қайтымсыз бөлігі. Дәл осы кезеңде әйелдің дене және эмоциялық күйінің айқын өзгерісімен қатар келетін, ең маңызды гормондық өзгерістер білінеді.

Зерттеудің **мақсаты** Қазақстанда климактерийлік синдроммен емделушілерді қараудың ескішіл тәжірибесін талдау болып табылады.

Материал және әдістер. Көп орталықты зерттеуге климактерийлік синдроммен (КС) ауыратын 376 емделуші қосылған. Ілеспелі аурулардың, өткен және ағымдағы терапияның талдауы жүргізілді.

Нәтижелер және талқылау. 69,9 %-ында меноірікіліс табиғи жолмен пайда болды. Емделушілердің көбінде құйылудың тәулігіне 10 ретке дейінгі жиілігін құрады, нейровегетативтік және психоземоциялық бұзылулар байқалды. Басым жағдайларда орнынбасар гормондық терапия (ОГТ) монотерапия ретінде тағайындалды. Барлық әйелдерге дерлік сүт бездеріне қолмен басып көру жүргізілді, 80 % астамына – сүт бездері мен кіші жамбас мүшелеріне ультра дыбысты зерттеу, жатыр мойыншығынан жағындының цитологиялық зерттеулері, 70 % астамына – маммография жүргізілді. Әйелдердің жартысына гормондық жағдайдың зерттеулері өткізілді.

Қорытындылар. Емделушілердің көбі жүрек-тамыр жүйесінің ауруларымен ауырды. Көптеген жағдайларда меноірікілістің ағымы артериалды гипертензияның дамуымен және остеопорозбен асынды. Құйылудың жиілігі КС ағыны ауырлығының жеңіл деңгейіне сәйкес келді. Көптеген әйелдерге дер кезінде орнынбасар гормондық терапия тағайындалды. Меноірікіліс бойынша Халықаралық қоғамның ұсыныстары мен Қазақстанда емделушілерді жүргізудің ескішіл тәжірибесі арасында айтарлықтай айырмашылықтар анықталмады.

Негізгі сөздер: меноірікіліс, климактерийлік синдром, орнынбасар гормондық терапия.

SUMMARY

Г.Г. МУСТАФИНА

National Coordinator of research,

National research center for maternal and child health,

Astana c.

MANAGEMENT OF MENOPAUSE WOMEN WITH CLIMACTERIC SYNDROME (RESULTS OF OBSERVATIONAL, MULTICENTER STUDY “LADY” IN KAZAKHSTAN)

The objective. To analyze the routine practice of management of patients with climacteric syndrome in Kazakhstan.

Material and methods. Three hundred seventy-six patients suffering from climacteric syndrome (CS) included in a multicenter study; comorbidities, previous and current therapy were analyzed.

Results and discussion. The natural menopause developed in 69.9% of the cases. The majority of patients had hot flashes up to 10 times per day and marked neurovegetative and psycho-emotional disorders. In the prevailing number of cases hormone replacement therapy (HRT) therapy was administered as monotherapy. The palpation of the breast has been conducted almost in all included patients. In more than 80% of patients the ultrasound investigation of breast and pelvic organs conducted and cytological examination of cervix was carried. For more than 70% women mammography was performed. The hormonal level was evaluated in 50% of the women.

Conclusion. The majority of patients suffered from the cardiovascular diseases. The arterial hypertension and osteoporosis are the most frequent complications of menopause. Frequency of hot flashes corresponded with the mild severity of CS. The hormone replacement therapy prescribed to majority of patients. The significant differences between recommendations of the International Menopause Society and routine management practice of patients with CS in Kazakhstan were not observed.

Key words: menopause, cardiovascular diseases, hormone replacement therapy.

УЧАСТНИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ (соавторы):

Алмаганбетова М.К.¹, Амирбаева Д.К.², Ергалиева А.Е.², Баспаева М.С.³, Джунербаева Г.М.⁴, Лисенко И.В.⁵, Бахтибаева К.Э.⁶, Оразаева Л.К.⁷, Бапиева Г.М.⁸, Саякова Б.Е.⁶, Калибекова Г.З.⁹, Курмангалиева С.Т.¹⁰, Исеева С.П.¹¹, Рахимдилдаева К.К.¹², Ильницкая Л.И.⁸, Байботаева Р.Е.¹³, Абубакир У.А.¹³, Борисенко Ю.А.¹³, Сыдыкова А.О.¹⁴, Акоюн А.Т.¹⁴, Шарунова В.Г.¹⁴, Горбунова И.А.¹³, Мухаметжанова Н.К.¹⁵, Оксикбаева Ж.С.¹⁶, Сычёва Н.И.¹⁷, Рыкова Н.В.¹⁸, Фёдорова Э.И.¹⁸, Габитова Р.Р.¹⁸, Абдурузукова Г.У.¹⁹, Ширгалиева Е.С.²⁰, Тулеубаева Б.Ж.²¹, Исламкулова К.К.²², Арингазинова Ш.А.²³, Мамбетова Л.Е.²⁴, Тоғанбаева Г.Т.²⁵, Есимова Г.К.²⁶, Кан Л.Н.²⁷, Кутимская О.К.²⁸, Мохова Л.Ю.²⁸, Хоник Н.М.²⁹, Чернова Л.В.²⁹, Рымжанова А.З.³⁰

¹МУ «Жан», г. Ақтобе; ²ЦКЗ «Айгерим», г. Ақтобе;

³МУ «Асар», г. Ақтобе; ⁴МУ «Мир Женицин», г. Ақтобе;

⁵МЦ «Сункар», г. Алматы; ⁶МЦ «Достармед А»,

г. Алматы; ⁷МЦ «Гражданской Авиации», г. Алматы;

⁸Городская поликлиника №9, г. Алматы; ⁹Городская поликлиника №20, г. Алматы;

¹⁰МЦ «Саулемай», г. Алматы;

¹¹Каскеленский платный МЦ, г. Алматы; ¹²МЦ «Шифа»,

г. Алматы; ¹³Городская поликлиника №17, г. Алматы;

¹⁴МЦ «Достармед», г. Алматы; ¹⁵НЦКУДП, г. Алматы;

¹⁶Городская поликлиника №7, г. Алматы; ¹⁷МЦ «Бахус»,

г. Алматы; ¹⁸МЦ «Сункар», г. Шымкент; ¹⁹МЦ «МАР-РЕДО»,

г. Шымкент; ²⁰МЦ «Герудомед», г. Шымкент;

²¹Поликлиника МВД, г. Астана; ²²Городская поликлиника №1,

г. Астана; ²³Городская поликлиника №9, г. Астана;

²⁴Железнодорожная поликлиника, г. Астана; ²⁵Железнодорожная

больница, г. Усть-Каменогорск; ²⁶Городская поликлиника №2,

г. Усть-Каменогорск; ²⁷«Гинекология Вест», г. Караганда;

²⁸ОМЦ, г. Караганда; ²⁹ГЦ ПМСП,

г. Караганда; ³⁰Поликлиника №1, г. Караганда.