

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

Зав.кафедрой: д.м.н., профессор
Демко И. В.
Руководитель ординатуры:
к.м.н., доцент Осетрова Н.Б.

РЕФЕРАТ НА ТЕМУ:

«Климактерический синдром»

Выполнила: ординатор
специальности эндокринология
Зайцева Екатерина Игоревна

Красноярск 2020

Содержание

1. Основные определения
2. Этиология и патогенез
3. Клиническая картина
4. Диагностика
5. Дифференциальная диагностика
6. Рациональные подходы к лечению
7. Медикаментозная терапия
6. Литература

Основные определения

Климактерий (климакс, климактерический период) - физиологический период жизни женщины, в течение которого на фоне возрастных изменений организма доминируют инволюционные процессы в репродуктивной системе.

Климактерический синдром - патологическое состояние, возникающее у части женщин в климактерическом периоде и характеризующееся нервно-психическими, вегетативно-сосудистыми и обменно-трофическими расстройствами.

Менопауза наступает в среднем в возрасте 50-53-х лет. Ранней менопаузой называют прекращение менструации до 45 лет, преждевременной менопаузой (преждевременная недостаточность яичников) - прекращение менструации до 40 лет. У 60-80% женщин в перименопаузе возникает климактерический синдром различной степени выраженности.

В климактерии выделяют следующие фазы:

- пременопауза - период от появления первых климактерических симптомов до последней самостоятельной менструации;
- менопауза - последняя самостоятельная менструация, обусловленная функцией яичников (дату устанавливают ретроспективно, а именно после 12 мес отсутствия менструации);
- перименопауза - период, объединяющий пременопаузу и 1-й год после менопаузы;
- постменопауза - начинается с менопаузы и заканчивается в 65-69 лет; принято выделять раннюю (до 5 лет) и позднюю (от 5 до 10 лет) постменопаузу.

Временные параметры фаз климактерия являются условными, индивидуальными, и выделение их важно для использования в клинической практике, так как они отражают морфофункциональное состояние репродуктивной системы.

Этиология и патогенез

Одной из возможных причин снижения функции яичников в пременопаузе бывает уменьшение количества рецепторов к гонадотропинам, в результате чего происходит постепенное снижение продукции эстрадиола, прогестерона, андростендиона и тестостерона; яичники уменьшаются в 2-3 раза. Выпадение трофических эффектов эстрадиола на мочеполовую систему и кости приводит к развитию осложнений, к которым относится атрофический вагинит, мочепузырные расстройства и остеопороз. С наступлением менопаузы развиваются атерогенные изменения липидного спектра, способствующие развитию атеросклероза.

В результате инволютивных процессов в центральных и периферических звеньях РС происходит постепенное повышение уровня ФСГ, который стимулирует секрецию E2. Нарушаются механизмы обратной связи - повышенные концентрации E2 не снижают продукцию ФСГ. В результате повышается риск развития функциональных кист, абсолютной гиперэстрогении и, как следствие, ДМК и ГЭ. В перименопаузе уровни E2 прогрессивно снижаются, а ФСГ повышаются, развивается относительная гиперэстрогения.

В гормональном статусе происходят определенные изменения: увеличивается уровень гонадотропинов в крови. В начале повышается уровень ФСГ - признаком скорого наступления менопаузы является повышение содержания ФСГ выше 30 мМЕ/л. Уровень ЛГ повышается в меньшей степени. Так, содержание ФСГ увеличивается в 14 раз, ЛГ - в 3-4 раза. Но при этом стимуляции синтеза эстрогенов в яичниках не происходит, так как число рецепторов эстрогенов в клетках гранулезы фолликулов снижается. Число фолликулов уменьшается, они становятся резистентными к гонадотропной стимуляции. В этом периоде нерегулярные менструации еще имеют место, но носят ановуляторный характер. Процесс фолликулогенеза нарушается, преобладает атрезия фолликулов и усиливается процесс апоптоза - запрограммированной гибели клеток, синтезирующих половые гормоны. После менопаузы продукция эстрогенов падает и не превышает 50 пг/мл. Эстрогены образуются за счет ароматизации андрогенов в строме яичников и жировой ткани. Клиническая практика показывает, что при висцеральном ожирении чаще развиваются рецидивирующие гиперпластические процессы эндометрия, а у худых женщин чаще бывают переломы костей, связанные с дефицитом эстрогенов и, как следствие, развившимся ОП.

Клиническая картина

В пременопаузе менструальные циклы могут варьировать от регулярных овуляторных или ановуляторных (укороченных) до длительных задержек менструаций и/или меноррагий. В перименопаузу возможны колебания содержания эстрогенов в крови, что клинически может проявляться предменструально подобными ощущениями (нагрубание молочных желез, тяжесть в низу живота, в пояснице и др.) и/или приливами и другими симптомами климактерического синдрома.

По характеру и времени появления выделяют три вида климактерических расстройств:

- ранние;
- средневременные (через 1-2 года после наступления менопаузы);
- поздние (>2-5 лет менопаузы).

Ранние симптомы климактерического синдрома:

- вазомоторные - приливы жара, ознобы, повышенная потливость, головные боли, артериальная гипотензия или гипертензия, учащенное сердцебиение;
- эмоционально-психические - раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, депрессия, забывчивость, невнимательность, снижение либидо.

Через 1-3 года после наступления менопаузы могут возникать следующие симптомы:

- урогенитальные расстройства;
- поражение кожи и ее придатков (сухость, ломкость ногтей, морщины, сухость и выпадение волос).

К поздним проявлениям климактерия относят обменные нарушения:

- постменопаузальный метаболический синдром (атеросклероз, АГ, дислипидемия, инсулинорезистентность);

- неврологические: снижение когнитивной функции, памяти, зрения, слуха;
- костно-мышечные: остеопороз, остеоартрит.

Нейровегетативные и психоэмоциональные нарушения отмечают у 60-80% женщин в возрасте 45-50 лет. Клиническая картина известна и многократно описана. Частые приливы (более 20 в день) отмечают 33% женщин, 51% отмечают более 10 приливов в день, 16% - менее 10. По частоте приливов выделяют тяжелую, средней тяжести и легкую форму КС. Тяжесть обусловлена также преморбидным фоном. У женщин с серьезными психосоматическими заболеваниями КС протекает тяжелее, так называемые осложненные формы КС, которые наблюдаются примерно у 40% женщин.

Психоэмоциональные симптомы также связаны со снижением уровня эстрогенов, который обуславливает нарушения синтеза и метаболизма нейротрансмиттеров в гипоталамусе и лимбической системе.

Изменения в урогенитальной системе появляются позже и манифестируют в возрасте 55-60 лет. Атрофические изменения вследствие дефицита эстрогенов происходят в нижней трети мочевого тракта, мышечном слое и слизистой влагалища, мышцах тазового дна. Во всех этих структурах с возрастом уменьшается число рецепторов эстрадиола. Симптомами атрофических изменений являются сухость и зуд в области вульвы и влагалища, дизурические явления, вплоть до неудержания мочи при физических нагрузках.

Атрофические изменения кожи также связаны со снижением уровня эстрогенов. В результате изменяется соотношение коллагена и эластина, что приводит к истончению кожи, появлению морщин. Концентрация коллагена - основного компонента соединительной ткани - уменьшается, способность кожи удерживать влагу и эластичность снижается, истончение эпидермиса приводит к образованию пигментных пятен.

Диагностика

Анамнез

Семейный анамнез по риску рака молочной железы и тромбозу, перенесенные гинекологические и другие операции, сопутствующие соматические заболевания и эндокринопатии.

Физикальное обследование

Антропометрические показатели, ИМТ, измерение АД, осмотр кожных покровов, гинекологическое исследование, осмотр и пальпация молочных желез.

Лабораторные и инструментальные исследования

Климактерий характеризуется следующими гормональными критериями:

- низкий уровень эстрадиола в сыворотке крови (<80 пмоль/л);
- высокий уровень ФСГ в сыворотке крови, индекс ЛГ/ФСГ <1;
- индекс эстрадиол/эстрон <1;
- низкий уровень БСПС в сыворотке крови;
- низкий уровень ингибина, особенно ингибина В.

Диагноз климактерического синдрома может быть установлен на основании симптомокомплекса, характерного для эстрогендефицитных состояний.

Необходимые методы обследования в амбулаторной практике:

- балльная оценка симптомов климактерического синдрома с помощью индекса Куппермана;

Таблица 1. Таблица расчета модифицированного менопаузального индекса (ММИ)			
Симптомы	Степень выраженности, баллы		
	1	2	3
Нейро-вегетативные			
Повышение АД	140/90–150/90	150/90–160/100	160/100
Понижение АД	100/70	100/70	90/6–
Головная боль	Редко	Часто	Постоянно
Вестибулопатии	+	++	+++
Приступы сердцебиения в покое	1–2 раза в нед.	1–2 раза в нед.	1–2 раза в нед.
Плохая переносимость высокой t	+	++	+++
Зябкость, ознобы	+	++	+++
Чувство онемения	После переноса тяж.	В ночное время	Постоянно
Дермографизм	Белый	Красный нестойкий	Красный нестойкий
Сухость кожи	Шелушение	Кератоз	Трещины
Потливость	+	++	+++
Наклонность к отекам	Пастозность лица и конечностей	Отеки конечностей к вечеру	Постоянные выраженные отеки
Аллергические реакции	Ринит	Крапивница	Отек Квинке
Экзофтальм, блеск глаз	+	++	+++
Повышенная возбудимость	+	++	+++
Сонливость	Утром	К вечеру	Постоянно
Нарушение сна	Трудно заснуть	Прерыв. сон	Бессонница
Приливы жара за 24 часа	10	10–20	20
Приступы удушья в неделю	1–2 раза в нед.	1–2 раза в нед.	1–2 раза в нед.
Симпато-адреналовые кризы	1–2 раза в мес.	1–2 раза в мес.	1–2 раза в мес.
Обменно-эндокринные			
Ожирение, степень	1	2	3
Изменение функции щитовидной железы	+	++	+++
Сахарный диабет	+	++	+++
Дисгормональная гиперплазия молочных желез	Диффузная	Диффузно-узловая	Другие формы
Боли в мышцах, суставах	Редкие	Периодами	Постоянные
Жажда	+	++	+++
Атрофия гениталий	+	++	+++
Психозональные			
Снижение работоспособности, утомляемость	+	++	+++
Рассеянность, ослабление памяти	+	++	+++
Раздражительность, плаксивость	+	++	+++
Навязчивые мысли, действия, состояния	Мнительность	Беспричинный страх	Мысли о самоубийстве
Преобладающее настроение	Неуравновешенность	Депрессия	Меланхолия
Нарушение полового влечения	Снижение	Отсутствие	Повышение
Расстройство аппетита	Повышение	Снижение	Отсутствие

Шкала оценки менопаузального индекса:

Симптомы	Слабая степень	Умеренная степень	Тяжелая степень
	Баллы		
Нейровегетативные	> 10-20	21-30	>30
Эндокринно-метаболические	1-7	8-14	> 14
Психозональные	1-7	8-14	> 14
Модифицированный менопаузальный индекс	12-34	35-58	>58

Тяжесть остальных симптомов оценивают на основании субъективных жалоб пациентки, далее суммируют баллы по всем показателям;

- цитологическое исследование мазков из шейки матки (мазок по Папаниколау);
- определение уровня ФСГ, ЛГ, эстрогенов, пролактина, ТТГ, тестостерона в крови;
- биохимический анализ крови (креатинин, АЛТ, АСТ, ЩФ, глюкоза, билирубин, холестерин, триглицериды);
- липидный спектр крови (холестерин в ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, липопротеид (а), индекс атерогенности);

- коагулограмма;
- измерение уровня АД и пульса;
- маммографическое исследование;
- трансвагинальное УЗИ (критерием отсутствия патологии в эндометрии в постменопаузе служит его толщина до М-эхо 6 мм);
- при наличии по результатам УЗИ утолщения эндометрия на М-эхо более 6 мм, гиперпластического процесса эндометрия или полипа эндометрия перед назначением МГТ необходимо проведение пайпель-биопсии (вакуум-кюретаж) или отдельного диагностического выскабливания под контролем гистероскопии с последующим гистологическим анализом;
- денситометрическое исследование.

Дифференциальная диагностика

Климактерий - физиологический период жизни женщины и не требует проведения дифференциальной диагностики. При атипичном течении климактерического синдрома (более 5 лет, тяжелые и кризовые формы и/или возникновение ранних симптомов климактерического синдрома через 5 лет после прекращения менструальной функции) необходимо исключить заболевания щитовидной железы, надпочечников, опухоли яичников, поджелудочной и молочных желез, гипер-пролактинемия, опухоль гипофиза, продуцирующую гонадотропины.

Рациональные подходы к лечению климактерического синдрома

Основные принципы МГТ

- Определение показаний, противопоказаний, факторов риска и индивидуальная оценка соотношения польза/риск.
- Использование минимальных эффективных доз, снижение дозы в постменопаузе.
- Индивидуальный выбор препарата.
- Наблюдение, ежегодный контроль за состоянием эндометрия и молочных желез.
- Проведение перед терапией специального обследования, во время терапии - ежегодный контроль.
- Использование лишь натуральных эстрогенов и их аналогов; применение небольших доз эстрогенов, соответствующих ранней фазе пролиферации у молодых женщин.
- Обязательное сочетание эстрогенов с прогестагенами (при сохраненной матке), что предотвращает развитие гиперпластических процессов эндометрия.

При назначении МГТ нужно учитывать следующие условия:

- преждевременная и ранняя менопауза;
- наличие симптомов климактерического синдрома;
- урогенитальные расстройства;
- профилактика остеопороза;
- улучшение качества жизни.

Показания к применению МГТ в перименопаузе

- Наличие климактерических расстройств (приливы, потливость, бессонница, сердцебиение, слабость, раздражительность, нервозность, подавленное настроение).
- Атрофические изменения в урогенитальном тракте, следствием которых становятся сухость во влагалище, диспареуния, учащенное и непроизвольное мочеиспускание. При назначении терапии только по поводу этих расстройств препаратами выбора служат местные низкодозированные средства.
- Профилактика остеопороза и переломов костей в период менопаузы у женщин группы риска независимо от наличия климактерических симптомов.

Показания к применению МГТ в постменопаузе

- Кратковременные показания - терапевтическое воздействие на вазомоторные, нейровегетативные, косметические, психологические проявления.
- Долгосрочные показания:
 - профилактика остеопороза, ИБС, депрессии, болезни Альцгеймера;
 - лечение урогенитальных и сексуальных расстройств;
 - улучшение качества жизни женщин. У большинства пациенток длительная МГТ (3-5 лет и более) оказывает как лечебное, так и профилактическое воздействие.

Абсолютные противопоказания к назначению МГТ

- Наличие, перенесенный ранее или подозрение на рак молочных желез.
- Наличие или подозрение на эстрогензависимый рак половых органов (рак эндометрия).
- Кровотечения неясного генеза.
- Идиопатическая или острая венозная тромбоэмболия (тромбоз глубоких вен, легочная эмболия).
- Наличие или недавно перенесенные заболевания, в основе которых лежит артериальный тромбоз (стенокардия, инфаркт миокарда).
- Нелеченная гипертензия.
- Острые заболевания печени.
- Непереносимость компонентов препарата.
- Кожная порфирия (ферментопатия).

Относительные противопоказания к назначению МГТ

- Миома матки (ограничена по количеству узлов, их размерам и локализации) - показана только комбинированная МГТ.
- Эндометриоз.
- Мигрень.
- Венозный тромбоз и тромбоэмболия в анамнезе.

- Семейная гипертриглицеридемия.
- Желчно-каменная болезнь.
- Эпилепсия.
- Повышенный риск развития рака молочной железы.

Ограничения показаний к МГТ

- Возраст старше 65 лет при первичном назначении.
- Применение исключительно для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний или деменции при отсутствии климактерических расстройств.

Оптимальные сроки для начала МГТ, так называемое окно терапевтических возможностей - период перименопаузы.

Риски и преимущества МГТ в пери- и ранней постменопаузе:

- крайне малый риск в первые 5 лет;
- незначительный сердечно-сосудистый риск до 60 лет;
- эффективное купирование менопаузальных симптомов и сохранение качества жизни;
- сохранение костной массы и профилактика переломов.

Медикаментозная терапия

Существуют 3 основных режима МГТ:

- монотерапия эстрогенами или гестагенами;
- комбинация эстрогенов с прогестагенами в различных режимах (циклическом и непрерывном);
- комбинация эстрогенов с андрогенами.

При более длительном применении в каждом конкретном случае нужно соизмерять эффективность (например, снижение риска перелома бедренной кости вследствие остеопороза) и безопасность (степень риска развития рака молочной железы или тромбозов) этой терапии.

Монотерапия эстрогенами- рекомендуют женщинам с удаленной маткой (за некоторыми исключениями). Применяют эстрадиол 2 мг внутрь 1 раз в сутки 21-28 сут, затем перерыв 1 нед; 2 мг 1 раз в сутки постоянно.

Парентеральное введение показано при нечувствительности к ЛС для приема внутрь, заболеваниях печени, поджелудочной железы, синдроме мальабсорбции, нарушениях в системе гемостаза, высоком риске венозного тромбоза, гипертри-глицеридемии до и на фоне перорального применения эстрогенов (особенно конъюгированных), гиперинсулинемии, АГ, повышенном риске образования камней в желчных путях, курении, мигрени, для снижения инсулинорезистентности и улучшения толерантности к глюкозе, для повышения приверженности к МГТ.

Схемы лечения:

- эстрадиола гемигидрат, гель; нанести на кожу живота или ягодиц, 0,5-1,0 мг 1 раз в сутки постоянно;
- пластырь, высвобождающий эстрадиол; приклеить на кожу, 0,05-0,1 мг раз в неделю постоянно;
- 17 β -эстрадиол 1,5 мг (от 0,75 до 3,0 мг); нанести на кожу постоянно.

Монотерапия гестагенами- назначают в пременопаузе женщинам с миомой матки и аденомиозом, не требующим оперативного лечения, дисфункциональными маточными кровотечениями.

Схемы лечения:

- дидрогестерон 10-20 мг внутрь 1 раз в сутки с 5-го по 25-й день менструального цикла; 10-20 мг 1 раз в сутки с 11-го дня цикла в течение 2 нед;
- левоноргестрел, внутриматочная система (Т-образный стержень с контейнером, содержащим 52 мг левоноргестрела; поддерживает выделение левоноргестрела в полость матки на уровне 20 мкг/сут); ввести в полость матки однократно;
- прогестерон (микронизированный) 100 мг внутрь 3 раза в сутки с 5-го по 25-й день менструального цикла; 100 мг 3 раза в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла; во влагалище 100 мг 3 раза в сутки с 5-го по 25-й день; 100 мг 3 раза в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла.

Комбинированная терапия двух или трехфазными эстроген-гестагенными препаратами в циклическом или непрерывном режиме показана женщинам в перименопаузе с сохраненной маткой.

- Двухфазные эстроген-гестагенные препараты в циклическом режиме:
 - ◇ эстрадиол 2 мг внутрь 1 раз в сутки 9 сут, затем эстрадиол 2 мг и левонор-гестрел 0,15 мг внутрь 1 раз в сутки 12 сут, затем перерыв 7 сут;
 - ◇ эстрадиол 2 мг внутрь 1 раз в сутки 11 сут, затем эстрадиол 2 мг и ципротерон 1 мг внутрь 1 раз в сутки 10 сут, затем перерыв 7 сут.
- Двухфазные эстроген-гестагенные препараты в непрерывном режиме:
 - ◇ 17 β -эстрадиол 2 мг внутрь 1 раз в сутки 14 сут, затем 17 β -эстрадиол 2 мг и дидрогестерон 10 мг внутрь 1 раз в сутки 14 сут; ◇ 17 β -эстрадиол 1 мг внутрь 1 раз в сутки 14 сут, затем 17 β -эстрадиол 2 мг и дидрогестерон 10 мг внутрь 1 раз в сутки 14 сут.
- Двухфазные эстроген-гестагенные препараты с пролонгированной эстроген-ной фазой в непрерывном режиме: эстрадиол 2 мг внутрь 1 раз в сутки 7 сут, затем эстрадиол 2 мг и медроксипрогестерон 20 мг внутрь 1 раз в сутки 14 сут, затем плацебо 1 раз в сутки 7 сут.
- Возможна комбинация от отдельных препаратов эстроген- и гестагенсодержащих, например 17 β -эстрадиола 1,5 мг трансдермально 1 раз в сутки, 25 дней + прогестерон (микронизированный) 200 мг с 14-го дня менструального цикла 1 раз в сутки во влагалище 12 дней).

- Трехфазные эстроген-гестагенные препараты в непрерывном режиме:
 - ◇ 17β-эстрадиол 2 мг внутрь 1 раз в сутки 12 сут, затем 17β-эстрадиол 2 мг и норэтистерон 1 мг внутрь 1 раз в сутки 10 сут, затем 17β-эстрадиол 1 мг внутрь 1 раз в сутки 6 сут;
 - ◇ эстрадиол 2 мг внутрь 1 раз в сутки 11 сут, затем эстрадиол 2 мг и медрок-сипрогестерон 10 мг внутрь 1 раз в сутки 10 сут, затем эстрадиол 1 мг внутрь 1 раз в сутки 7 сут.

Терапия комбинированными монофазными эстроген-гестагенными препаратами в непрерывном режиме показана женщинам в постменопаузе с сохраненной маткой. Данный режим гормональной терапии рекомендуют также женщинам, подвергшимся гистерэктомии по поводу наружного генитального эндометриоза, аденомиоза. При наличии тяжелого климактерического синдрома после излечения начальных стадий рака эндометрия и злокачественных опухолей яичников (излеченный рак шейки матки, вульвы и влагалища не считают противопоказаниями к гормональной терапии) не ранее чем через 1-2 года после операции возможно назначение гормональной терапии (при согласовании с онкологами). После перенесенного рака молочной железы - проведение МГТ возможно не ранее чем через 5 лет после достижения ремиссии при условии согласования с врачом-онкологом!

Схемы лечения:

- эстрадиол 2 мг и медроксипрогестерон 5 мг или оба в половинной дозе внутрь 1 раз в сутки постоянно;
- эстрадиол 1 мг и дидрогестерон 5 мг внутрь 1 раз в сутки постоянно;
- эстрадиол 2 мг и норэтистерон 1 мг внутрь 1 раз в сутки;
- эстрадиол 1,5 мг трансдермально + микронизированный прогестерон 100 мг во влагалище 1 раз в сутки, постоянно, непрерывно;
- эстрадиол 1 мг и дроспиренон 2 мг внутрь 1 раз в сутки постоянно.

Тиболон выделен в отдельный класс терапии - Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator - тканеспецифичный регулятор эстрогенной активности, обладающий селективным эстрогенным, гестагенным и андрогенным эффектами в различных тканях. Предпочтение данному препарату перед другими традиционными средствами следует отдавать при выраженной астенизации, наличии сексуальной дисфункции у женщин в постменопаузе, а также при миоме матки небольших размеров и гиперпластических процессах эндометрия в анамнезе. Тиболон назначают внутрь 2,5 мг 1 раз в сутки постоянно.

К альтернативным методам лечения относят:

- селективные эстроген-рецепторные модуляторы ралоксифен, тамоксифен (нолвадекс);
- натуральные продукты: фитоэстрогены; фитогормоны;
- бисфосфонаты;
- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина;
- тканевую инженерию.

При наличии противопоказаний к МГТ или нежелании женщины принимать МГТ возможно назначение растительных (фитогормонов, фитоэстрогенов) и гомеопатических ЛС.

Альтернативные методы коррекции климактерических нарушений (alternation - чередование, смена) - это методы терапии климактерических нарушений, обладающие сходным с гормональной терапией механизмом действия, но не вызывающие отрицательных побочных влияний (пролиферативную активность в миометрии и эндометрии, молочной железе, повышения тромбогенного потенциала крови).

Литература

1. Дедов И.И., Эндокринология : национальное руководство [Электронный ресурс] / под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019.
2. Манухин И.Б., Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции [Электронный ресурс] / Манухин И.Б.[и др.]. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019
3. Дедов И.И., Эндокринология [Электронный ресурс] : учебник / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев - М. : Литтерра, 2016
4. Древаль А.В., Репродуктивная эндокринология [Электронный ресурс] / Древаль А.В. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020.
5. Менопаузальная гормональная терапия. В помощь терапевту и врачу общей практики [Электронный ресурс] / Мадянов И.В., Мадянова Т.С. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018.