

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

Кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета

Заведующий кафедрой: ДМН, Профессор Цхай В.Б.

РЕФЕРАТ

«Первичная аменорея»

Выполнила: клинический ординатор
кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета

Летникова Е.В

Проверил: Ассистент Коновалов В.Н.

Красноярск, 2024г.

Оглавление	
1.Понятия, классификация	3
2.Гипогонадотропный гипогонадизм.	3
3.Органические нарушения гипоталамо-гипофизарной системы.	4
4.Первичная аменорея, обусловленная нарушениями в яичниках	6
5.Первичная аменорея, обусловленная нарушениями в матке	8
6.Лечение бесплодия.....	9
7.Выводы.....	10
8. Литература.....	10

1. Понятия, классификация

Аменорея - отсутствие менструаций в течение 6 месяцев у ранее менструировавшей пациентки.

Физиологическое состояние аменореи – беременность, естественная менопауза, грудное вскармливание.

Классификация

1. Классификация по уровню поражения

- На уровне гипоталамуса
- На уровне гипофиза
- На уровне яичников
- На уровне матки
- На уровне других эндокринных желез

2. По классификации ВОЗ выделяют 3 категории ановуляции, которая может быть причиной олиго/аменореи:

- I – недостаточная продукция эстрогенов при нормальных или пониженных уровнях ФСГ, нормальных уровнях пролактина, отсутствии поражений гипоталамогипофизарной области (ФГА, гипогонадотропный гипогонадизм);
- II – нет очевидного снижения продукции эстрогенов, нормальные уровни ФСГ и пролактина (СПКЯ, ВДКН);
- III – повышение уровня ФСГ, указывающие на недостаточность яичников (ПНЯ, дисгенезия гонад) Первичная аменорея, обусловленная нарушениями в гипоталамусе

2. Гипогонадотропный гипогонадизм.

Центральный гипогонадизм (ЦГ) – редкое заболевание, причиной которого является нарушение продукции, секреции или биологического действия гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), являющегося главным гормональным регулятором гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у человека. При центральном гипогонадизме у женщин отмечается аменорея на фоне гипоэстрогемии и низких (либо нормальных) уровней гонадотропинов. В классическом варианте этот синдром характеризуется, во-первых, полным или частичным отсутствием секреции ЛГ, которую в норме индуцирует ГнРГ; во-вторых, нормализацией функции гипоталамогипофизарнояичниковой в ответ на экзогенное введение ГнРГ; в третьих, нормальным состоянием хиазмально-селлярной области по данным радиологических исследований и нормальным функционированием других гипоталамогипофизарных осей. Врожденный ЦГ может быть представлен исключительно недостаточностью ГнРГ и, как следствие, бесплодием, а может быть

сопряжен с другими аномалиями развития, такими как расщелины губы и/или нёба, дентальная агенезия, аномалии строения уха, врожденные нарушения слуха, агенезия почек, бимануальная синкenezия и скелетные аномалии. Считается, что врожденные формы ЦГ обусловлены генетическими причинами. В течение последних 10 лет выявлено более 30 генов, мутации в которых приводят к фенотипическим проявлениям ЦГ. Всего насчитывается около 50 генов, альтерации в которых ассоциированы с развитием ЦГ.

Диагностика начинается с осмотра пациентки. Первичная аменорея и отсутствие развития вторичных половых признаков (стадия Tanner I,II) свидетельствует о гипогонадизме и косвенно указывает на возможное наличие гипогонадотропного гипогонадизма. При лабораторном исследовании снижение ЛГ или ФСГ менее 3,0 МЕ/л в большей степени может свидетельствовать о первичном гипогонадотропном гипогонадизме.

Лечение заключается в назначении заместительной гормональной терапии (ЗГТ) эстрадиолом в сочетании с прогестагенами в циклическом режиме. В качестве эстрогенного компонента возможно назначать пероральные формы эстрадиола (#эстрадиола валерат 1-2 мг/сут или трансдермальные формы эстрадиола (#эстрадиола в форме геля 2 мг/сут или #эстрадиол 50-100 мкг/сут в виде пластыря) в сочетании с микронизированным #прогестероном** (МНН - прогестерон) в дозе 200 мг/сут или #дидрогестероном** 10 мг/сут на срок 14 дней с 14 дня цикла для профилактики гиперпластических процессов эндометрия.

Синдром Каллмана.

К редким формам органических заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы относится синдром Каллмана – первичная аменорея в сочетании с anosмией, т.е. неспособность воспринимать запахи. Это заболевание обусловлено врожденным дефектом строения гипофизотропной зоны гипоталамуса, в структурах которой секретируется ГнРГ. И следовательно, гонадотропная недостаточность гипофиза имеет вторичный характер. На аутопсии при исследовании мозга обнаруживают полную или частичную агенезию обонятельной луковицы. Синдром anosмии-аменореи был описан Каллманом в 1944 г. и назван ольфакто-генитальной дисплазией. Исследования эмбриогенеза мозга показали, что нейроны гонадотропных релизингов развиваются в обонятельной доле и оттуда мигрируют в передние отделы гипоталамуса в ходе роста и развития подкорковых структур мозга. Поэтому становится понятным странное на первый взгляд сочетание аменореи и anosмии. Следует отметить, что anosмия встречается, как правило, у мужчин, а у женщин - чрезвычайно редко. Заболевание генетически обусловлено. Дефектный ген локализуется в X-хромосоме и наследуется аутосомно рецессивно.

Клиническая картина характеризуется инфантилизмом наружных и внутренних половых органов, отсутствием вторичных половых признаков и, как было отмечено, anosмией.

Диагностика схожа с первичным гипогонадотропным гипогонадизмом.

Лечение - ЗГТ. Восстановление репродуктивной функции возможно только с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) - ЭКО. ЗГТ необходима для развития вторичных половых признаков и менструальных выделений, которые положительно влияют на психику женщины, подтверждая ее полноценность. Кроме того, ЗГТ ликвидирует проявления системного дефицита эстрогенов.

3. Органические нарушения гипоталамо-гипофизарной системы.

К органическим причинам относятся опухоли гипоталамо-гипофизарной области. Например, краниофарингиома - опухоль, развивающаяся из ткани ножки гипофиза. Опухоль доброкачественная, часто подвергается кальцинозу, что облегчает ее диагностику на рентгенограмме черепа. Опухоль располагается супраселлярно.

Клиническая картина, помимо первичной аменореи и ЗПР, характеризуется неврологической симптоматикой, зависящей от локализации опухоли, которая приводит пациенток к неврологам, а не к гинекологам. Первичная аменорея, обусловленная нарушениями в гипофизе Гипофизарный нанизм. Следствие гипофизарного нанизма - недостаточная продукция всех тропных гормонов гипофиза с преимущественным дефицитом СТГ.

Причины: наследственная предрасположенность; врожденные дефекты (нарушение формирования гипофиза во внутриутробном периоде); травмы головы, в том числе во время родов; опухоли гипофиза и окружающих его структур.

Дети рождаются с нормальными весо-ростовыми показателями. Задержка роста при врожденном гипофизарном нанизме обычно становится заметна к возрасту 2-3 лет и в дальнейшем нарастает. У взрослых женщин отмечается рост 120 см. Телосложение пропорциональное, однако могут сохраняться пропорции, свойственные детскому возрасту. Кожные покровы у пациентов с гипофизарным нанизмом бледные, сухие, морщинистые, с желтоватым или мраморным оттенком, что обусловлено тиреоидной недостаточностью. Волосы на голове часто тонкие, сухие, ломкие. Недоразвитие костей лицевого черепа обуславливает наличие мелких черт лица («кукольное лицо»), западение переносицы. Распределение подкожно-жировой клетчатки может быть различным – от слабого развития до избыточного отложения жира по «кушингоидному» типу (на груди, животе, бедрах). Отмечается задержка окостенения скелета, слабое развитие мышечной системы, нарушение смены зубов. Из-за недоразвития гортани у взрослых с гипофизарным нанизмом сохраняется высокий детский тембр голоса. В соответствии с низким ростом и массой тела отмечается уменьшение размеров внутренних органов (спланхномикрия). Нередко при гипофизарном нанизме выявляется брадикардия и артериальная гипотензия. Нарушение гонадотропной функции гипофиза приводит к задержке и неполноценности полового развития (гипогонадизму). У девушек наблюдается аменорея, микромастия, гипоплазия матки и яичников. Интеллектуальное развитие при гипофизарном нанизме, как правило, сохранно. Могут отмечаться такие психологические особенности, как негативизм, замкнутость, снижение самооценки, инфантильное поведение. При наличии дополнительных жалоб на головную боль, рвоту, нарушение зрения следует заподозрить внутричерепную патологию. При пангипопитуитарном нанизме определяются признаки вторичного гипокортицизма и гипотиреоза. Диагностика Критериями диагностики гипофизарного нанизма служат данные анамнеза, объективного обследования, лабораторных и инструментальных исследований. У пациентов определяются абсолютные размеры тела, а также показатель дефицита роста – разница между фактическим ростом больного и средними нормативными половозрастными показателями в популяции. При гипофизарном нанизме дефицит роста составляет более чем 2-3 квадратичных отклонения. Основная роль при диагностике гипофизарного нанизма принадлежит определению базального уровня СТГ в сыворотке крови, циркадного ритма секреции и резервов на фоне стимуляции. У пациентов с гипофизарным нанизмом исходный уровень СТГ значительно снижен, при проведении стимулирующих тестов с инсулином, тиреолиберином, аргинином и др. повышается незначительно. Рентгенография турецкого седла выявляет его детскую форму («стоячий овал») и

широкую (т. н. ювенильную) спинку. При увеличении размеров турецкого седла и наличии участков обызвествления, в первую очередь, следует думать об опухоли. Рентгенография лучезапястных суставов и кистей позволяет определить рентгенологический («костный») возраст. При гипофизарном нанизме отмечается значительное замедление процессов окостенения скелета. Для выяснения формы нанизма необходимо исследование инсулиноподобного фактора роста (соматомедина-С), ТТГ, ЛГ, ФСГ, ТЗ, Т4, кортизола в плазме и моче, антител к тиреоглобулину, микросомальной фракции тироцитов и др. Для исключения опухолевого поражения проводится КТ (МРТ) головного мозга.

Лечение: Основу патогенетического лечения гипофизарного нанизма составляет заместительная терапия препаратами гормона роста, которая проводится прерывистыми курсами (по 2-3 мес. с такими же интервалами). Соматотропин человека назначается пациентам с доказанной эндогенной недостаточностью гормона и дифференцировкой скелета, не превышающей возрастных показателей 13-14 лет. Лечение с помощью СТГ проводится до закрытия зон роста или до достижения приемлемых ростовых параметров. В дальнейшем, после закрытия зон роста, пациентов с гипофизарным нанизмом переводят на постоянный прием половых гормонов. Женщинам показан прием ЗГТ. При гипотиреозе назначается L-тироксин, тиреоидин; при недостаточности соматолиберина - его синтетические аналоги; при гипофункции коры надпочечников - глюкокортикостероиды. При органической патологии ЦНС может потребоваться противовоспалительная, рассасывающая, дегидратационная терапия. В случае выявления опухолей гипофиза показано их хирургическое удаление, иногда – проведение лучевой терапии.

4. Первичная аменорея, обусловленная нарушениями в яичниках Дисгенезии гонад

Типичная форма дисгенезии гонад, или синдром Шерешевского-Тернера. Для этой формы характерен кариотип 45-X. Клиническая картина характеризуется специфическим внешним видом (фенотип Шерешевского Тернера), низким ростом (не более 150 см). Диспластичное телосложение: короткая шея с низкой линией роста волос, кожные складки от сосцевидных отростков до акромиальных, микрогнатия и высокое небо, низко расположенные ушные раковины, вальгусная деформация локтевых и коленных суставов. Кроме того, может быть аномалия прикуса, косоглазие, щитовидная грудная клетка. У 38% больных встречаются аномалии почек и мочеточников, у 16% - пороки развития сердечно-сосудистой системы. Половое оволосение отсутствует, МЖ не развиты, матка резко гипопластична, т.е. имеется выраженный генитальный инфантилизм. По данным УЗИ размеры гонад в виде соединительнотканых тяжей длиной 1,5 см и шириной 0,3-0,5 см. При гистологическом исследовании выявляются элементы стромы, хилусные клетки; примордиальные фолликулы и ооциты отсутствуют. Диагностика трудности не представляет в связи с типичным внешним видом пациенток. Диагноз подтверждается данными УЗИ, гормональными исследованиями, для которых характерно резкое повышение в крови содержания гонадотропинов, особенно ФСГ, уровень которого соответствует постменопаузе. Генетическое обследование включает определение полового хроматина в буккальных мазках и кариотипа, при котором выявляются соответственно отсутствие полового хроматина и типичный кариотип - 45-X.

Стертая форма дисгенезии гонад

Эта форма характеризуется вариабельностью клинических проявлений. Кариотип имеет мозаичный характер, чаще 45-X/46-XX. Помимо мозаичного кариотипа, могут быть

другие варианты хромосомных aberrаций, такие как делеция длинного или короткого плеча X-хромосомы (Xc-, Xp-), изохромосомы по длинному плечу X (Xc), по короткому плечу X (Xp), сбалансированные транслокации между X-хромосомой и аутосомой. Клиническая картина зависит от процентного соотношения нормального и aberrантного клона клеток. Чем выше процент клона клеток с кариотипом 45-X, тем больше больные по внешнему виду и клинической картине похожи на пациенток с синдромом Шерешевского-Тернера. Соответственно при превалировании нормального клона с кариотипом 46-XX клиническая картина может характеризоваться нормальным морфотипом, спонтанным развитием вторичных половых признаков и даже спорадическими самостоятельными менструациями. Но всегда имеет место генитальный инфантилизм, повышенный уровень гонадотропинов и по УЗИ признаки дисгенетичных гонад. Чистая форма дисгенезии гонад При этом характерен кариотип 46-XX или 46-XY (синдром Свайера). Эта форма ДГ наиболее редкая, ее частота - 1 на 100 тыс. новорожденных.

Клиническая картина имеет особенности: внешний вид характеризуется нормальным ростом, соматические дисплазии отсутствуют, морфотип может быть евнухоидным или интерсексуальным, с умеренно выраженным гирсутизмом (при синдроме Свайера), вторичные половые признаки не развиты – на фоне выраженного генитального инфантилизма. Гонады в виде соединительнотканых тяжей, а при синдроме Свайера - с элементами тестикул, которые могут приобретать злокачественный характер. Интерес представляют больные с чистой формой ДГ при кариотипе 46-XX. Причины возникновения этой формы до конца не известны. Описание семейных случаев заболевания свидетельствует о наследственной природе чистой формы ДГ. Диагностика основывается на данных клинической картины, в которой основным выступает выраженный половой инфантилизм; эхоскопических признаках дисгенетичных гонад; высоких уровнях гонадотропинов; определении кариотипа и отсутствии полового хроматина. Лапароскопия с биопсией гонад подтверждает диагноз.

Смешанная форма дисгенезии гонад.

Для этой формы характерен мозаичный кариотип с обязательным присутствием Y-хромосомы или ее участка. Наиболее часто встречается кариотип 45- X/46-XY. Клиническая картина характеризуется вариабельностью в зависимости от превалирования того или иного клона клеток. Морфотип, как правило, интерсексуальный, с умеренно выраженным гирсутизмом, могут быть соматические дисплазии и внешнее сходство с синдромом Шерешевского-Тернера. Для наружных половых признаков характерны элементы вирилизации: гипертрофия клитора, редко с персистенцией уrogenитального синуса, что обусловлено наличием Y хромосомы. Вторичные половые признаки не развиты, матка резко гипопластична. При лапароскопии с биопсией гонад всегда выявляются элементы тестикулярной ткани типа клеток Лейдига и Сертоли, а также недифференцированные половые клетки гоноциты. В пубертатном возрасте часто развиваются опухоли гонад комбинированного строения с элементами стромы полового тяжа и половых клеток типа гонадобластомы, эмбриональной карциномы. Опухоли такого строения выявляются у 75% больных в возрасте до 25 лет. При этом в клинической картине прогрессируют признаки вирилизации, что обусловлено гормонально активной андрогенсекретирующей опухолью. Диагностика основывается на особенностях клинической картины, характеризующейся элементами вирилизации на фоне генитального инфантилизма, УЗИ признаков дисгенетичных яичников, лапароскопии с биопсией гонад. Обязательным является определение кариотипа, при котором выявляется

наличие Y хромосомы. Таким образом, различные формы ДГ обусловлены мозаичным кариотипом и отличаются особенностями клинической картины.

Но для всех форм данной патологии имеются общие диагностические критерии:

- первичная аменорея;
- отсутствие или резкое недоразвитие вторичных половых признаков, генитальный инфантилизм;
- при УЗИ признаки дисгенетичных гонад;
- высокий уровень гонадотропинов, особенно ФСГ, соответствующий постменопаузальному возрасту;
- кариотип с аномальным набором половых хромосом, отсутствие или значительное снижение полового хроматина;
- отрицательная проба с гестагенами, но положительная с эстрогенами и гестагенами;
- гонады представляют собой соединительнотканые тяжи, иногда с элементами яичников (примордиальные фолликулы) или тестикул.

Лечение дисгенезии гонад.

Терапия ДГ зависит от наличия в кариотипе Y-хромосомы. В связи с высоким риском малигнизации гонад при наличии Y-хромосомы необходимо их оперативное удаление. В настоящее время это производится с минимальным инвазивным вмешательством при лапароскопии.

При отсутствии в кариотипе Y-хромосомы или после оперативного удаления гонад при ее наличии проводится заместительная гормональная терапия (ЗГТ), которая направлена: • на феминизацию фигуры, развитие полового оволосения, МЖ, матки; • подавление уровня гонадотропинов; • циклические изменения в эндометрии с менструальноподобной реакцией; • профилактику эстрогендефицитных состояний (ОП, метаболических нарушений, ССЗ); • социальную адаптацию. ЗГТ проводится препаратами, в состав которых входят аналоги натуральных эстрогенов и гестагенов - дидрогестерон + эстрадиол (Фемостон 2/10). ГТ проводится длительное время, практически пожизненно, поэтому каждые полгода желательна назначение гепатопротекторов, например адеметионина (Гептрала, Гептора), по 400 мг 2 раза в сутки в течение 30 дней два раза в год. Прогноз для жизни и здоровья при проведении ЗГТ благоприятный. Восстановление генеративной функции весьма сложно, но возможно с использованием методов вспомогательной репродукции путем ЭКО с донацией яйцеклеток.

5. Первичная аменорея, обусловленная нарушениями в матке

Синдром полной нечувствительности к андрогенам (Синдром тестикулярной феминизации)

СТФ относится к редким формам ложного мужского гермафродитизма с неполноценными (нет сперматогенеза) тестикулами, отсутствием матки и верхней трети влагалища при мужском наборе хромосом 46-XY. Частота этого нарушения развития составляет 1 на 15 тыс. новорожденных. Клиническая картина характеризуется описанными выше нарушениями развития наружных и внутренних половых органов, а

также отсутствием полового и подмышечного оволосения. МЖ развиты правильно или гипопластичны.

Диагностика Трудности в диагностике возникают только в том случае, если врач не знает о существовании такого заболевания. Для подтверждения диагноза определяют кариотип (46-XY), половой хроматин, который отсутствует или резко снижен (менее 6%). Определяется локализация гонад (паховые каналы, большие половые губы или полость таза). Гормональные исследования не информативны: ЛГ, ФСГ, Э2 и тестостерон в пределах нормы.

Лечение

Обязательным этапом лечения является удаление неполноценных тестикул, поскольку более чем в 30% случаев в них развиваются злокачественные опухоли. Гонадэктомия рекомендуется в возрасте после 16 лет, после пубертатного скачка роста и развития МЖ. Как правило, необходимо формирование искусственного влагалища (кольпопоз) из тазовой брюшины. Пациентки с СТФ имеют чисто женскую психосоциальную ориентацию. После удаления гонад обязательно проводится длительная ЗГТ для профилактики эстрогендефицитных изменений в урогенитальной, костной, сердечно-сосудистой системах, ЦНС. В качестве эстрогенного компонента предпочтительнее назначать трансдермальные формы эстрадиола (эстрадиол 2 мг/сут в форме геля или эстрадиол 100 мкг/сут в виде пластыря). Дополнительного назначения прогестагенов не требуется.

Синдром Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера Синдром Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера – первичное отсутствие менструаций при нормально развитых первичных и вторичных половых признаках, полное или частичное отсутствие матки и влагалища в 1/3 случаев ассоциированное с пороками развития мочевыводящих путей (эктопическая почка, удвоение почки, агенезия и др. При бимануальном влагалищном исследовании отсутствие матки и верхней трети влагалища при наличии нормально развитых вторичных половых признаках может свидетельствовать о синдроме Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера. В диагностике также поможет УЗИ ОМТ и МРТ.

Лечение: Производят создание искусственного влагалища (кольпопоз) или кольпоэлонгация. Проведение ЗГТ прогестагенами в комбинации с эстрогенами пациенткам с синдромом Майера-Рокитанского-Кюстера Хаузера не показано в связи с сохранной функцией яичников. Атрезия гимена Атрезия гимена характеризуются первичным отсутствием менструаций и циклическими тазовыми болями, обусловленными гематокольпосом, гематометрой, гематосальпинксом. Для лечения проводят реконструктивные пластические операции для восстановления оттока менструальной крови и обеспечения условий для половой жизни.

6. Лечение бесплодия

Способы коррекции бесплодия при некоторой патологии. Беременность у пациенток с гипогонадотропным гипогонадизмом может быть достигнута за счет стимуляции овуляции с использованием препаратов ГнРГ, ФСГ (фоллитропин альфа) или ЛГ лутропин альфа). Цель индукционной терапии овуляции – добиться однократной овуляции. Пациенткам с синдромом Тернера с целью наступления беременности рекомендуется проведение программы ВРТ. Спонтанное наступление беременности отмечается у 4,8-7,6% пациенток с синдромом Тернера, при этом частота невынашивания составляет 30,8- 45,1%. Программа ВРТ с контролируемой овариальной стимуляцией с

последующей криоконсервацией ооцитов может проводиться пациенткам с мозаичной формой синдрома. ВРТ с суррогатным материнством можно рекомендовать пациенткам с синдромом Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера для реализации репродуктивной функции (причем, можно использовать собственные яйцеклетки, учитывая их полноценность при данной патологии). ВРТ с использованием донации яйцеклеток/эмбрионов и суррогатного материнства можно рекомендовать для преодоления бесплодия в супружеской паре пациенткам с синдромом нечувствительности к андрогенам (ввиду отсутствия яичников и матки считаются абсолютно стерильными, восстановление репродуктивной функции невозможно).

7. Выводы

Первичная аменорея – серьезная проблема в гинекологии, несмотря на более редкую встречаемость, нежели вторичная аменорея. Диагностика аменореи не всегда проста, особенно определение уровня поражения. Порой приходится использовать дорогостоящие методы диагностики (МРТ, генетическое типирование). К тому же не всегда просто реализовать репродуктивную функцию при тех или иных заболеваниях, приходится прибегать к помощи ВРТ, суррогатного материнства, что является также экономически затратным.

8. Литература

1. Гинекология : учебник / Б. И. Баисова и др. ; под ред. Г. М. Савельевой, В. Г. Бреусенко. — 4-е изд., перераб. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 432 с. : ил. 6. Радзинский, В. Е. Гинекология / под ред. В. Е. Радзинского, А. М. Фукса - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 1000 с.
2. Верховых Елена Викторовна, Гирш Яна Владимировна, and Калинин Наталья Юрьевна. "КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЧИСТОЙ ДИСГЕНЕЗИИ ГОНАД - СИНДРОМА СВАЙЕРА" Вестник СурГУ. Медицина, no. 2 (52), 2022, pp. 65-68.
3. Клинические рекомендации «Аменорея и олигоменорея», 2021 г.
4. Манухин, И. Б. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции / И. Б. Манухин, Л. Г. Тумилович, М. А. Геворкян, Е. И. Манухина. - 4-е изд. , перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 304 с. : ил. - (Серия "Библиотека врача специалиста"). - 304 с.
5. Локтионова А.С., and Иловайская И.А.. "Этиопатогенетические аспекты центрального (гипогонадотропного) женского гипогонадизма" Медицинский вестник Юга России, no. 4, 2019, pp. 15-27.