

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Осень женщины: гормональный профиль и клиническая картина климактерического периода

(лекция для практикующих врачей)

Климактерический период — это один из периодов развития женского организма, который характеризуется закономерным постепенным возрастным снижением функции яичников. Занимает промежуточное место между репродуктивным и старческим периодами.

В связи с увеличением продолжительности жизни женщины до 70–80 лет в современном обществе увеличилась и продолжительность климактерического периода, занимающего, фактически, в настоящее время до трети жизни. Среди постепенно развивающихся в организме возрастных изменений доминируют инволюционные процессы в репродуктивной системе, сопровождающиеся потерей детородной, а затем и менструальной функций. При этом сохраняется физическая и интеллектуальная работоспособность, это, фактически, период «золотой осени» женщины.

Вместе с тем, патологическое течение климактерического периода может оказывать неблагоприятное влияние на самочувствие женщины и состояние организма в целом и отдельных его органов и систем, приближать наступление истинной старости. Почему? Климакс рассматривается как один из критических периодов развития женского организма, связанный с перестройкой, а следовательно, и возможным нарушением механизмов регуляции всех важнейших органов и систем человека.

В связи с особой напряженностью системных изменений, обусловленных угасанием функции яичников, выделение перименопаузального периода и его фаз в жизненном цикле женщины приобретает важное практическое значение. На фоне климактерических изменений менструальной функции установление срока менопаузы возможно только ретроспективно — по истечении одного года после последней менструации.

Менопауза — последняя контролируемая яичниками менструация в жизни женщины — происходит в интервале 45–55 лет (в России — в $49 \pm 0,5$ лет). Предшествующий ей период нерегулярных меся-

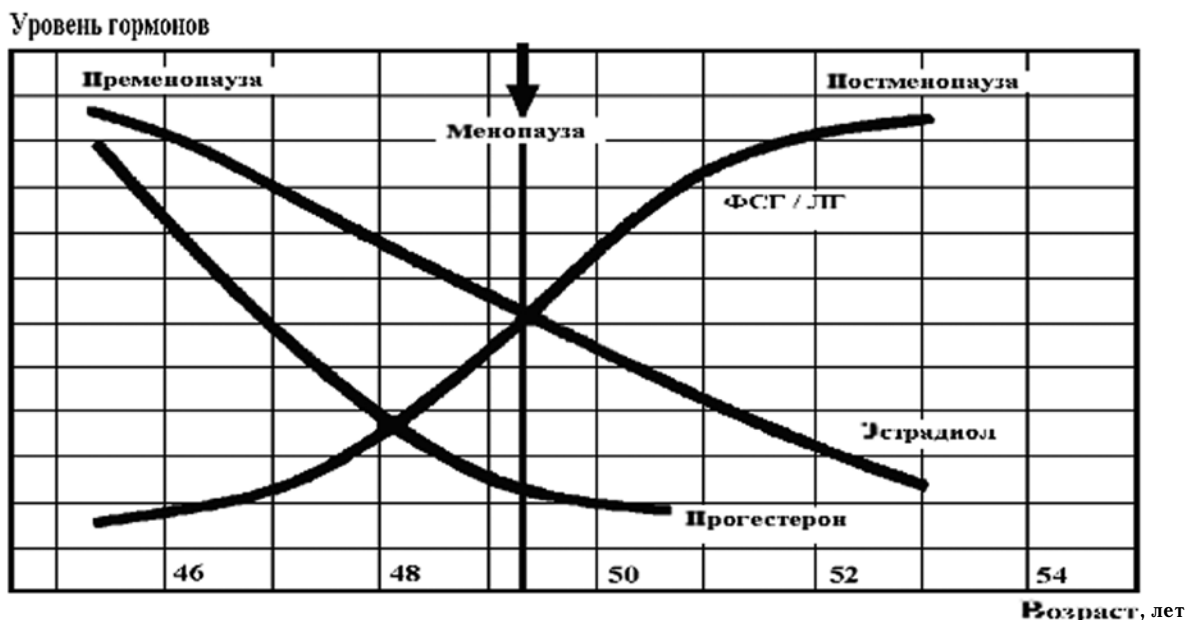
чных — пременопауза, последующий, более длительный на фоне возрастной аменореи — постменопауза. В течении пременопаузы выделяют два последовательных этапа.

Ранняя пременопауза характеризуется дальнейшим нарастанием гиперэстрогемии у женщин после 35 лет на фоне прогрессирующего снижения выработки гестагенов яичниками и клинически проявляющаяся у части из них гиперменструальным синдромом, дисфункциональными кровотечениями и гиперпластическими процессами органов-мишеней половой системы (миома матки, фиброаденома молочных желез, гиперплазия эндометрия, эндометриоз). Поздняя пременопауза имеет место в последние 1–2 года до менопаузы, когда отмечается падение продукции яичниками не только гестагенов, но и эстрогенов. Клинически проявляется прогрессирующими задержками месячных.

Перименопауза — это зона активной перестройки работы системы регуляции половой функции, сопровождающаяся резким снижением продукции яичниковых эстрогенов, приводящая к прекращению менструаций (менопаузе). Снижение уровня секреции эстрогенов в ткани яичников сопровождается повышением (по принципу обратной связи) образования фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в гипофизе (*рисунки*).

Менопауза не означает быстрое и полное прекращение функций яичников, так как и в течение последующих нескольких лет ранней постменопаузы в яичниках сохраняется фолликулярный аппарат, вырабатывающий половые стероиды. Следовательно, остается возможность следового роста и отторжения слизистой оболочки матки, проявляющаяся редкими менструальноподобными кровотечениями.

В основе изменений в организме женщины в климактерическом периоде лежит прогрессирующее снижение продукции стероидов яичниками и, прежде всего, эстрогенов. Следовательно, с гормональной точки зре-



Гормональный профиль перименопаузы

ния, климакс — это состояние последовательно развивающейся недостаточности женских половых гормонов (синдром дефицита эстрогенов) и связанной с ней разнообразной симптоматики. Достаточно часто эти изменения развиваются постепенно, медленно и малозаметно. Но в ряде случаев при резком дефиците эстрогенов в менопаузе могут возникнуть изменения, выходящие за рамки возрастной нормы и субъективно беспокоящие женщину. Подобные патологические изменения носят название климактерических расстройств, или возрастного синдрома дефицита эстрогенов. Синдром дефицита эстрогенов может быть возрастным (физиологическим или патологическим) и искусственным (постхирургическим — постовариоэктомический синдром, лучевым или медикаментозным — после лечения гонадотропин-релизинг-гормоном, гестагенами, аналогами тестостерона). По срокам возникновения климактерические расстройства разделяют на ранние, средневременные и поздние.

Ранние симптомы возникают обычно в перименопаузе и объединяются в понятие типичный климактерический синдром (КС). К ним относят:

- вазомоторные — приливы жара, ознобы, повышенная потливость, головные боли, гипотония или гипертония, сердцебиения, кардиалгия, артралгия и миалгия;
- эмоционально-психические — раздражительность, беспокойство или депрессия, сонливость или бессонница, слабость, забывчивость, невнимательность, возрастной психоз.

Именно эти симптомы вынуждают женщину обращаться за медицинской помощью к врачам разных специальностей, и гинеколог далеко не всегда бывает

в их числе. Объяснимая объективная полипрогнозия после посещения разных врачей (кардиолога, невролога и т. д.) в целом ряде случаев приводит к неправильным диагнозам и не улучшает общее состояние пациенток. Последнего в настоящее время можно избежать, заблаговременно определяя уровень выделения ФСГ с мочой, а его повышение может быть поводом для своевременного обращения к гинекологу и назначения заместительной гормональной терапии. Самостоятельно определить повышенный уровень ФСГ в моче женщина может с помощью так называемого FRAUTEST, который является простым и неинвазивным способом домашней диагностики.

Чувствительность теста — около 25 мМЕ/мл, а поскольку уровень ФСГ колеблется в течение цикла, для точной диагностики следует рекомендовать пациенткам проводить не менее двух тестирований с интервалом в неделю. Положительные результаты 2–3 тестирований свидетельствуют о наступлении перименопаузы.

Средневременные климактерические расстройства проявляются в виде:

- уrogenитальных — атрофия матки и влагалища, опущение и выпадение половых органов, уродинамические нарушения, снижение местного иммунитета, сексуальная дисфункция;
- дерматологических — сухость и морщинистость кожи, ломкость ногтей, сухость и выпадение волос.

К поздним климактерическим проявлениям относят:

- обменные нарушения — остеопороз, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, гипертоническая болезнь, инфаркты миокарда, мозговые инсульты);

• нарушения функций эндокринных желез (щитовидной, поджелудочной, надпочечников), углеводного и липидного обмена.

Средневременные и поздние симптомы характерны для постменопаузы и названы менопаузальным (постменопаузальным) синдромом.

Ранние климактерические расстройства — это те жалобы, которые чаще всего и больше всего беспокоят женщину, заставляя обращаться к врачу. У 37 % женщин типичный КС начинается в пременопаузе, у 40 % — совпадает с менопаузой. Чаще всего он длится 1–2 года; может проходить самостоятельно, но в ряде случаев требует медикаментозной коррекции. В структуре ранних расстройств преобладают легкие и средние формы (65 %). Затяжные случаи КС чаще всего относятся к тяжелым, средним и атипичным (кризовым) формам. Частота последних может достигать 15 %.

В формировании ранних симптомов КС большое значение имеют наследственная предрасположенность и исходное состояние менструальной функции. Отягощенный климактерический период характерен для женщин с поздним менархе и предменструальным синдромом в анамнезе. Заболевания, сопровождающиеся гипоэстрогенией, ускоряют наступление менопаузы из-за более быстрого истощения яичников. Патология, связанная с гиперэстрогенией (миома матки, эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия), задерживает и отягощает приход менопаузы. У подобных больных угнетение функции яичников происходит более медленно, длительно сохраняется повышенный, по сравнению со сроком менопаузы, уровень эстрогенов в сыворотке крови. В силу этого, не только увеличивается частота КС, но могут сохраняться редкие менструальноподобные выделения на фоне растущего эндометрия в постменопаузе и возрастает опасность развития гормонально-зависимых онкологических процессов органов-мишеней половой системы.

Среди экстрагенитальной патологии, стимулирующей развитие раннего КС, имеют значение заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарного комплекса, нарушения углеводного и липидного обмена (ожирение), патология щитовидной железы и надпочечников. Основное заболевание, сочетаясь с КС, протекает тяжелее обычного, а КС проявляется особенно тяжело. Наиболее тяжело протекают атипичные формы КС, сопровождающиеся гипертоническими и симпатоадреналовыми кризами, климактерической кардиопатией, бронхиальной астмой.

Средневременные климактерические расстройства формируются обычно спустя 3–5 лет после менопаузы. На фоне растущего дефицита эстрогенов, поддерживающих обменные процессы в тканях, прогрессируют атрофические процессы в половых органах (матке,

влагалище, вульве) и мочевыводящих путях. Частота урогенитальных расстройств в этот период достигает 30–40 %. Атрофические процессы в слизистой оболочке влагалища приводят к развитию стойкого атрофического (сенильного) кольпита, сопровождающегося характерными жалобами (сухость, зуд, дискомфорт, боль при половом сношении, снижение либидо). Атрофические изменения в уретре способствуют формированию уретрального синдрома (зуд и жжение при мочеиспускании, нарушение пассажа мочи).

Снижение местного иммунитета на фоне дефицита эстрогенов предрасполагает к частым рецидивам вторичного бактериального вагинита, уретрита, цистита, плохо поддающихся антибактериальной терапии без добавления эстрогенных препаратов. Дистрофические тканевые сдвиги могут явиться основой развития онкологических процессов в нижних отделах половой системы (рак вульвы, шейки матки) и мочевыводящих путях.

К поздним климактерическим расстройствам относят такие эндокринно-обменные заболевания, как остеопороз и атеросклероз, а также нарушение функции ряда эндокринных желез. Постменопаузальный остеопороз формируется в первые 5–10 лет от менопаузы и характеризуется преимущественным поражением трубчатых костей предплечья, голени и позвоночника. К этому времени резко уменьшается общая масса костей. По данным денситометрии, масса трубчатых костей уменьшается на 50 %, кортикальных — на 30 %. В течение ряда лет единственным симптомом заболевания могут быть только боли в костях, особенно в позвонках, в дальнейшем к ним присоединяются переломы костей. Снижение минеральной плотности ткани позвонков приводит к их сдавливанию и бессимптомным переломам (выявляемым рентгенологически), уменьшению роста женщины (в среднем на 6,4 см) и формированием дорсального кифоза. К 65 годам переломы костей наблюдаются у каждой второй женщины. Для сенильного остеопороза, развивающегося после 65 лет, доминирующим является поражение длинных трубчатых костей с частыми переломами шейки бедра.

Заболевания сердечно-сосудистой системы в постменопаузе развиваются на фоне прогрессирующего атеросклероза, связанного со снижением защитного действия эстрогенов на сосудистую стенку. У женщин в репродуктивном возрасте протективный эффект по отношению к атеросклерозу связан не только с низким уровнем андрогенов в крови, но и с защитным антиатерогенным действием эстрогенов. Последние снижают в крови уровень общего холестерина и атерогенных фракций липидов (низкой и очень низкой плотности), поддерживая высокое содержание антиатерогенных (высокой плотности). В постменопаузе соотношение этих фракций липидов меняется, создавая биохимическую базу постепенных атеросклеротических изменений сосудов.

До появления первых признаков атеросклероза, связанного с менопаузой, проходит обычно около 10 лет. Однако атерогенные изменения липидного обмена можно обнаружить уже в начале постменопаузы. Клиническим проявлением дефицита эстрогенов в этот период служит климактерическая кардиопатия. Частота ее может достигать 25 %, то есть эта патология встречается в перименопаузу у каждой четвертой женщины.

В период поздней постменопаузы на фоне прогрессирующего атеросклероза сосудов развиваются тяжелые осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (ИБС, инсульты, инфаркты), служащие основными причинами заболеваемости и смертности женщин в этот период.

И, наконец, к поздним климактерическим (постменопаузальным) расстройствам следует отнести и возникающие в этом периоде нарушения функции эндокринных желез — щитовидной, поджелудочной, надпочечников, — приводящих к нарушению углеводного и липидного обмена. Например, патология щитовидной железы развивается у 30 % женщин в постменопаузе, сахарный диабет II типа — у 12 %.

Развитие перечисленных выше изменений связано не только с общим дефицитом эстрогенов в организме, но и с параллельным расстройством деятельности систем их регуляции, тесно взаимосвязанных с системой регуляции половых желез. Поэтому климактерический период (при патологическом его течении) рассматривается как один из критических периодов развития женского организма.

Какие же изменения происходят в нейрогормональной регуляции половой и других эндокринных систем в климактерический период? Какова их связь с разнообразием клинической симптоматики климактерического периода? По современным представлениям, климактерический период наступает вследствие генетически запрограммированных возрастных изменений гипоталамуса и, прежде всего, центров регуляции половой системы (медиобазальных ядер гипоталамуса, вырабатывающих люлиберин — лютеинизирующий рилизинг-гормон — ЛГ-РГ). Дистрофические процессы в окончаниях нейронов сопровождаются расстройством передачи нервных импульсов в синаптических медиаторах гипоталамических и надгипоталамических структур. Снижается чувствительность последних к эстрогенам, нарушается ритмическое выделение ЛГ-РГ. Это приводит к нарушению механизма отрицательной обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-овариальной системе с ростом продукции и уровня гонадотропных гормонов гипофиза в сыворотке крови. Начало их роста совпадает с началом менопаузы.

Возрастные изменения захватывают и рецепторный аппарат — уменьшается число рецепторов эстрадиола в гипоталамусе, гипофизе и органах-мишенях

половых стероидов. Таким образом, возрастные изменения, начавшись на уровне центральных отделов, постепенно захватывают все отделы половой системы.

Нарушение ритмического освобождения ЛГ-РГ в пременопаузе приводит к расстройству циклических предовуляторных выбросов лютеинизирующего и фолликулостимулирующего (ЛГ и ФСГ) гормонов и нарушению процесса овуляции. На смену полноценным овуляторным приходят циклы с недостаточностью желтого тела, а затем постепенно и ановуляторные. В этом периоде гиперэстрогения, формирующаяся в условиях недостаточности желтого тела, является относительной, а в ряде случаев — и абсолютной, что может дать толчок к гиперпластическим заболеваниям половых органов-мишеней и нередко (до 35 %) приводит к таким осложнениям ранней пременопаузы, как дисфункциональные маточные кровотечения на фоне гиперплазии эндометрия. Формирование подобных осложнений отрицательно коррелирует с быстротой снижения гормональной функции яичников в этом периоде. При физиологическом течении пременопаузального периода происходит постепенное уменьшение продукции гормонов яичников, клинически реализуемое наступлением менопаузы.

Универсальной гормональной характеристикой постменопаузы является повышение уровня гонадотропных гормонов гипофиза и дефицит эстрогенов в сыворотке крови. При этом, повышение в сыворотке крови уровня ФСГ свыше 15 МЕ/л служит гормональным маркером перименопаузы. Это имеет принципиальное значение для выбора возрастной гормональной терапии (заместительной гормональной терапии (ЗГТ) или терапии комбинированными оральными контрацептивами).

Уже через год после менопаузы средний уровень ФСГ в 10–15, а ЛГ — в 3 раза выше, чем в раннюю фолликулиновую фазу менструального цикла. Это связано с прогрессирующим исчезновением тормозящего влияния эстрогенов при инволютивных изменениях яичников на частоту освобождения гипоталамического ЛГ-РГ и вторично — ЛГ и ФСГ. После овариэктомии рост уровня гонадотропинов происходит еще более быстрыми темпами. Значительно больший рост уровня ФСГ в этом периоде обусловлен исчезновением тормозящего влияния ингибина яичников на его секрецию. Максимум продукции ЛГ и ФСГ наступает через 2–3 года после менопаузы, а затем постепенно снижается к средним постменопаузальным величинам.

Изменения в характере и уровне циркулирующих гормонов яичников в постменопаузе структурно связаны с резким и генетически запрограммированным уменьшением количества ооцитов (до 10 000) к началу климактерического периода. В пременопаузальном периоде процесс ускоряется. Дистрофические изменения захватывают, в первую очередь, медуллярный

слой яичников, приводя к нарастающему дефициту половых стероидов (эстрогенов и гестагенов). Строма яичников страдает в меньшей степени, длительно сохраняя гормональную активность и секретируя андрогены (андростендион и небольшое количество тестостерона).

В первые годы после менопаузы продукция половых стероидов продолжается, но синтез их значительно отличается от предшествующих периодов. Основным источником их постепенно становятся надпочечники, а путь образования — внеяичниковый: надпочечниковые и овариальные андрогены интенсивно ароматизируются в жировой ткани в эстриол (E_3). Содержание прогестерона в крови в постменопаузу в два раза ниже, чем в фолликулиновую фазу менструального цикла. Меняется структурное соотношение в продукции разных эстрогенов.

В репродуктивном периоде ведущим эстрогеном является эстрадиол (E_2) — регулятор механизма обратной связи в половой системе, ответственный за реализацию овуляторно-менструальной функции. Вторая биологическая задача эстрогенов — поддержание обменных процессов в органах и тканях организма — реализуется во внутренних структурах живого организма с помощью E_2 , а в наружном (кожа и её придатки) — E_3 . С этой целью избыток яичникового E_2 через эстрон (E_1) конвертируется в подкожной жировой ткани в E_3 .

С выключением репродуктивной функции в постменопаузе основной задачей эстрогенов остается только поддержание биологических процессов в органах и тканях организма на уровне возрастной, постепенно уменьшающейся нормы, то есть их анаболический эффект. Выработка E_2 яичниками в этот период крайне незначительна и основным источником эстрогенов становится E_3 . Но в силу потребности в эстрадиоле важнейших внутренних органов (сердца, легких, головного мозга, печени, почек) изменяется направление конверсии: основной постменопаузальный эстроген E_3 в жировой ткани через E_1 перерабатывается в E_2 . Возрастное снижение продукции E_3 , почти целиком перерабатывающегося в E_2 , и его хронический дефицит для поддержания обменных процессов в коже и ее придатков приводит к постепенному формированию внешнего вида пожилого человека. Вот почему полные женщины в постменопаузу меньше страдают от дефицита эстрогенов и выглядят моложе. Прибавка веса в этом периоде на 10–15 кг является компенсаторной физиологической нормой. Таким образом, характерные сдвиги в продукции гормонов яичниками определяют большинство основных клинических проявлений климактерического периода, а в случае выхода за физиологические рамки — формирование типичных жалоб.

Прогрессирующие в динамике климактерического периода атрофический кольпит и уретральный синдром, изменения молочных желез, кожи и ее придатков

связаны с дефицитом продукции E_3 жировой тканью, так как он почти полностью расходуется на последующую продукцию E_2 в интересах поддержания функций внутренних жизненно важных для человека органов.

Развитие остеопороза и атеросклеротических процессов в сосудах, атрофические процессы внутренних органов и органов-мишеней половой системы (матки, ее придатков, молочных желез) обусловлены нарастающим с возрастом дефицитом E_2 , рецепторы которого доминируют в этих структурах. Симптомы вирилизации, отмечаемые у ряда больных в постменопаузе, связаны с относительным увеличением образования тестостерона яичниками.

Сложнее обстоит дело с мотивацией важнейших клинических проявлений перименопаузы — вегетативных и психоэмоциональных симптомов типичного КС. Вазомоторно-вегетативный синдром наблюдается у 85 % женщин в виде эпизодических приливов жара, ощущения повышения температуры тела и обильного потоотделения верхней части тела. Центр терморегуляции локализуется в медиобазальном гипоталамусе вблизи аркуатного ядра, продуцирующего ЛГ-РГ. Оба центра связаны между собой нейронными и нейротрансмиттерными связями. Нейротрансмиттеры (дофамин, серотонин, норадреналин, β -эндорфин и др.) вырабатываются циклически с интервалами один импульс в минуту (импульсная секреция). С той же частотой из гипоталамуса в гипофиз поступает ЛГ-РГ, а из гипофиза в кровь — ЛГ и ФСГ. Тесная топографическая взаимосвязь и единство нейротрансмиттеров определяют влияние одного центра на работу другого. В перименопаузу продукция нейротрансмиттеров носит меняющийся характер: когда она возрастает, появляются приливы жара. Достоверное увеличение в крови во время прилива не только ЛГ и ФСГ, но тиротропного и адренотропного гормонов подтверждает центральный генез приливов и может служить маркером активации центра терморегуляции. Содержание в сыворотке крови ПРЛ, тиреоидных и надпочечниковых гормонов при этом не меняется.

Для репродуктивного периода характерна пониженная базальная секреция гонадотропинов на протяжении большей части цикла (кроме предовуляторного пика), а для постменопаузы — резко повышенная. Как же происходит этот переход?

В исследованиях сотрудников кафедры акушерства и гинекологии ВМА было установлено, что характерным для климактерического периода является следующее.

1. Флюктуирующий тип секреции гонадотропинов — как переходный этап от нормальной базальной секреции репродуктивного периода к монотонно повышенной при выключении яичников. Флюктуирующий тип расстройства секреции ЛГ и ФСГ является типичным как для возрастного, так и хирургического выключения функции яичников. Он характеризуется появлени-

ем больших дополнительных выбросов гонадотропных гормонов в кровь (типа предовуляторных) на фоне их нормальной или повышенной базальной секреции. Начинаясь ещё при сохраненном цикле, флюктуирующая секреция захватывает весь период перименопаузы.

2. Резко повышенный выброс гормонов сопровождается чувством жара. То есть, с этой точки зрения, частота приливов отражает число пиков флюктуации, а их амплитуда — интенсивность приливов жара.

3. Интенсивность и продолжительность данного этапа коррелирует с длительностью клинических проявлений ранних климактерических расстройств. Отсутствие приливов при физиологическом КС или их кратковременность может быть объяснено быстротой этого перехода. У больных с затяжным течением КС в постменопаузе длительно сохраняется переходный тип секреции.

С этой позиции достаточно легко может быть отражен механизм действия заместительной гормональной терапии.

1. Благоприятный терапевтический эффект эстрогенов в рамках ЗГТ климактерического синдрома обусловлен, в первую очередь, восстановлением уровня эстрадиола в крови, соответствующего фолликулиновой фазе менструального цикла, с последующим снижением уровней гонадотропных гормонов и прекращением флюктуирующих выбросов последних, адекватно отражающим нормализацию нейрогормональных взаимоотношений высших нейрогипоталамических центров.

2. Быстрота исчезновения флюктуирующих выбросов гонадотропинов на фоне эстрогенов носит дозозависимый характер.

3. Дополнительное подключение к ЗГТ гестагенов у больных с ранними проявлениями климактериче-

ских расстройств потенцирует действие эстрогенов, способствуя большему снижению продукции гонадотропных гормонов, приводящему к более быстрой нормализации взаимоотношений в системе регуляции половой сферы и исчезновению симптомов КС.

4. Последующий постепенный переход на более низкие, поддерживающие дозы эстрогенов сопровождается ростом уровня гонадотропинов в крови до постменопаузальных величин без явлений рецидива КС.

Сходным действием обладает и длительный прием малых доз эстрогенов в рамках стандартной ЗГТ, но эффект её наступает позднее, особенно у больных с тяжелыми и средними формами синдрома. Более вероятно и опасность рецидива КС.

Функция гипоталамуса реализуется в тесном контакте со структурами мозга, являющимися нервным субстратом эмоционального и мотивационного поведения. Поэтому изменение их функционального состояния в климактерический период служит основой наблюдаемых у больных с КС эмоционально-психических расстройств.

Таким образом, типичный КС является следствием функциональной неполноценности высших регуляторных центров на фоне возрастного снижения активности половой системы, то есть носит сугубо центральный характер. С другой стороны, клиническая картина средневременных и поздних постменопаузальных расстройств определяется, в первую очередь, нарастающим периферическим дефицитом в организме стероидов, продуцируемых яичниками. Подобное отличие их патогенетических особенностей требует учета в рамках подхода к корригирующей ЗГТ в разные периоды климактерического периода.

Литература

Абашин В. Г., Бескровный С. В., Гайворонских Д. И. Основные направления гормональной терапии у женщин-военнослужащих // Воен.-мед. журн. 2005. Т. 326. № 1. С. 39–43.

Балан В. Е. Урогенитальные расстройства в климактерии: Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 1998. С. 40.

Бескровный С. В., Цвелев Ю. В., Ткаченко Н. Н., Рудь С. А. Гормональный профиль женщин в перименопаузальном периоде // Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гинекол. 1998. № 2. С. 32–36.

Гинекология от пубертата до постменопаузы: Практич. рук. для врачей (изд. 3-е, доп.) / Под ред. Э. К. Айламазяна. М.: МЕДпресс-информ, 2007. С. 512.

Доброхотова Ю. Э. Менопаузальный синдром: Учебно-методич. пособие. М.: МЗ РФ-РГМУ МЗ РФ, 2005. С. 24.

Кира Е. Ф., Бескровный С. В., Цвелев Ю. В. и др. Диагностика и лечение урогенитальных расстройств в постменопаузе // Журн. акуш. и жен. бол. 2000. № 4. С. 35–37.

Кира Е. Ф., Цвелев Ю. В., Бескровный С. В. Заместительная гормональная терапия постовариоэктомического синдрома //

Журн. акуш. и жен. бол. 1999. № 1. С. 7–11.

Климактерический синдром: Рук. по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. М.: МИА, 2000. С. 603–650.

Коренева И. Е. Аспекты ЗГТ у женщин репродуктивного возраста: Клиническая лекция. М.: НИЦ АгиП РАМН, 2007. С. 40.

Остеопороз: Диагностика, профилактика и лечение / Под ред. Л. И. Беневоленской. М.: МЕДпресс-информ, 2006. С. 176.

Программа здоровья для женщин старше 35 лет: Практич. рук. (пер. с англ.) / М. Н. Birkauser, D. H. Barlow, M. Notelovitz, M. C. Rees. Ярославль: Литера, 2007. С. 256.

Руководство по климактерии / Под ред. В. И. Кулакова, В. П. Сметник. М.: МИА, 2004. С. 685.

Серов В. Н., Прилепская В. Н., Овсянникова Т. В. Гинекологическая эндокринология. (2-е изд.). М.: МедПресс, 2006. С. 528.

Теория и практика гинекологической эндокринологии: Учеб.-метод. пособие / Под ред. З.М. Дубосарской. Днепропетровск: ЧП «Лири ЛТД», 2005. С. 412.