

© С. А. Ярман

Военно-медицинская академия: кафедра акушерства и гинекологии
им. А. Я. Красовского, Санкт-Петербург

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГОРМОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЯХ В ОРГАНИЗМЕ ЖЕНЩИНЫ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ И ПАТОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ ПЕРИМENOПАЗУАЛЬНОГО ПЕРИОДА

■ В обзорной статье представлены современные данные о гормональных изменениях, происходящих в организме женщины перименопаузального возраста, определены понятия физиологической и патологической перименопаузы, а также приведены отличительные особенности содержания гормонов у женщин при патологическом течении перименопаузального периода.

■ **Ключевые слова:** физиологический перименопаузальный период; патологический перименопаузальный период; фолликулостимулирующий гормон; лютеинизирующий гормон; эстрадиол; эстрон; ингибин; маточное кровотечение; миома матки; гиперплазия эндометрия

В настоящее время по данным ряда эпидемиологических исследований в мире наметилась стойкая тенденция к увеличению продолжительности жизни женщины — с 50 лет в начале XX века до 80 лет к концу. Для женщин в России, в связи с изменением социально-экономических условий, в последние годы жизненная ситуация складывается крайне неблагоприятно. Так, если в 1990 году средняя продолжительность жизни женщины составляла 74 года, в 1994 году произошло ее снижение до 71,1 года, и лишь с 1995 года наметилась тенденция к повышению продолжительности жизни женщины до 73 лет. Рост продолжительности жизни привел к тому, что современная женщина находится практически 1/3 своей жизни в состоянии дефицита эстрогенов или в периоде климактерия [9, 24, 29].

Переходный, или климактерический, период — это ступень в жизни женщины, когда на фоне возрастных изменений во всем организме в репродуктивной системе доминируют инволюционные процессы. Именно в этом периоде происходит сначала снижение функции, а затем и полное «выключение» женских гонад из сложного ансамбля эндокринных желез, что способствует установлению иного гомеостаза в организме.

Безусловно, старение есть особая биологическая функция, способствующая прогрессивной эволюции вида, особи которого размножаются половым путем.

Еще в 1895 году крупнейший акушер-гинеколог XIX века, один из основоположников отечественного акушерства и гинекологии, профессор А. Я. Красовский при составлении гинекологической программы в разделе общие болезни женщин красиво и поэтично назвал климакс «периодом увядания женского организма» [35]. В настоящее время считается, что к 25–35 годам организм достигает своего расцвета; вплоть до 55–60 лет человек находится в поре зрелости, после чего его уже можно считать пожилым, а позднее (после 70 лет) и старым [4].

Естественно, что такое подразделение условно и многие важные сдвиги, которые обычно приписывают старению, начинаются намного раньше, чем на шестом десятке. Эти изменения присущи как самой эндокринной системе, так и воспринимающему гормональный сигнал аппарату периферических тканей, или тканей-мишеней [4].

Климактерический период в клинической практике условно делится на фазы, в зависимости от возраста и наличия менструаций (по рекомендациям научной группы при Международной ассоциации по менопаузе, доложенным на Международном конгрессе по менопаузе в октябре 1999 года в Японии). При этом выделяют фазу перименопауза — это

период от появления первых климактерических симптомов (изменение менструального цикла, симптомы эстроген-дефицитного состояния) до 2 лет после последней самостоятельной менструации [16, 24]. По определению ВОЗ (1984) перименопаузой принято считать отрезок времени, охватывающий период пременопаузы (период жизни женщины от начала снижения функции яичников до полного прекращения менструаций) и 1 год после последнего менструального цикла. Период после последних менструаций также принято называть постменопаузой. Термины перименопауза и климактерический период идентичны. Выделение перименопаузы с клинической точки зрения крайне важно, так как те изменения, которые происходят с возрастом в состоянии эндокринной системы, могут оказаться и оказываются весьма важными, а нередко и определяющими в формировании условий для развития гормонозависимых новообразований [4].

Гормональное обеспечение физиологического течения перименопаузального периода

Характерной чертой нормальной функции репродуктивной системы женщины является ее цикличность, отражающая рост и развитие фолликулов. При этом происходит циклическое выделение эстрадиола (**E2**), прогестерона (**Прг**) и регуляторных внутрияичниковых протеинов — ингибина и активина, а также гонадотропных гормонов гипофиза. Возраст наступления менопаузы в значительной степени зависит от яичникового резерва, а именно от числа примордиальных фолликулов. В яичнике плода 20-недельного гестационного возраста содержится около 7 млн ооцитов, к моменту рождения — около 1 млн, к периоду менархе 300–400 тысяч ооцитов. В последующем до менопаузы продолжается истощение яичникового резерва (фолликулов) за счет двух процессов — овуляции (0,1 %) и атрезии (99,9 %) в результате апоптоза (запрограммированной гибели). Сравнительно стабильное снижение запаса фолликулов происходит по мере достижения яичниками критического числа — около 25 000 фолликулов в $37,5 \pm 1,2$ года, затем истощение их ускоряется в 2 раза, и к 50–51 году жизни количество фолликулов снижается до 1000 и меньше, что соответствует возрасту естественной менопаузы [25, 30].

Таким образом, старение яичника как органа, к числу основных функций которого относятся оогенез и гормонообразование, начинается с формирования женской особи и продолжается в течение всей жизни.

Иногда критическое число фолликулов может наблюдаться в возрасте от 38 до 45 лет и тогда

говорят о наступлении ранней или преждевременной менопаузы. У некоторых женщин критическое число фолликулов не отмечается и к 40 годам, что приводит к более позднему угасанию менструальной функции. В связи с этим нельзя не согласиться с точкой зрения G. F. Erickson (1997) на то, что яичниковые резервы представляют более важную детерминанту для фертильности и возраста наступления менопаузы, чем хронологический возраст [44].

При отсутствии ускорения истощения фолликулов после 37 лет процесс снижения яичниковых резервов наблюдался бы до 71 года, соответственно, и возраст наступления менопаузы был бы иной. Существует предположение о роли ингибина и активина в механизме ускорения истощения фолликулов после 37 лет [14, 39]. Выделяют два типа ингибинов — А и Б и внутрияичниковый гормон активин, который существует в виде трех типов — А, АБ, Б. Достоверно установлено, что ингибин оказывает отрицательный обратный эффект на секрецию ФСГ гипофизом. Полагают, что снижение уровня ингибина Б в фолликулиновую фазу цикла у женщин старше 36 лет следует рассматривать как самый ранний биохимический маркер ускоренного истощения фолликулов и репродуктивного старения [37, 49]. Повышение концентрации ФСГ может стимулировать синтез активина, который играет важную роль в стимуляции рецепторов к ФСГ в гранулезных клетках, что ведет к ускорению роста и развития фолликулов после 37 лет и клинически может проявляться укорочением фолликулиновой фазы цикла у стареющих женщин [39]. Таким образом, согласно гипотезе G. F. Erickson, сниженная секреция ингибина яичниками стареющих женщин ведет к повышению содержания ФСГ, что способствует ускорению потери фолликулярного запаса яичников. Поскольку секреция ЛГ не взаимосвязана с ингибином, то повышение ЛГ наступает позже и степень повышения его меньше, чем ФСГ [44].

По данным Н. Д. Фанченко, Р. Н. Щедриной (1997) было установлено, что уровень ФСГ и ЛГ в перименопаузе возрастает в равной мере [25]. Далее с возрастом, наряду с истощением фолликулов, также снижается число рецепторов к гонадотропинам. Это способствует снижению чувствительности яичников к собственным гонадотропным стимулам и уменьшению частоты овуляторных циклов [14, 25, 30]. На смену овуляторным циклам приходят циклы с НЛФ, а затем ановуляторные — возникает прогестерон-дефицитное состояние.

Существует также мнение о старении структур, регулирующих менструальную функцию, что приводит к нарушению цикличности вы-

броса люлиберина и, соответственно, ЛГ и ФСГ. Согласно гипотезе В. М. Дильмана (1983), старение гипоталамуса означает биологический феномен — повышение порога его чувствительности к эстрогенам [15]. Речь идет о центре циклической секреции люлиберина медиобазального гипоталамуса. Это приводит к нарушению механизма обратной связи и увеличению выделения гонадотропинов. В результате нарушается функция яичников, увеличивается период роста и созревания фолликула, не происходит овуляции, формируется персистенция или атрезия фолликула, желтое тело либо не образуется, либо секретирует недостаточное количество прогестерона [16, 20].

Наибольшей активностью в организме женщины обладает эстрадиол; уменьшение его начинается примерно с 45 лет и вскоре после менопаузы достигает нулевых значений. Основным эстрогенным гормоном в постменопаузе является эстрон, который образуется из андростендиона (А), секретирующегося в строме яичников и коре надпочечников. Образование эстрогена происходит за счет ароматизации А в клетках жировой ткани [16, 23]. В норме конверсия составляет 2–3 %. В перименопаузе и при ожирении этот уровень в результате более интенсивного процесса ароматизации возрастает [10]. Более слабое, чем у классических эстрогенов, антигонадотропное действие не препятствует влиянию эстрогена на периферические ткани, что может способствовать развитию целого ряда состояний, нередко возникающих по мере старения (фолликулярная персистенция, функциональные маточные кровотечения, железисто-кистозная гиперплазия эндометрия), и повышает вероятность возникновения новообразований тканей репродуктивной системы [4].

Итак, для перименопаузы характерны следующие изменения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе:

- 1) прогрессирующее истощение фолликулярного аппарата яичников;
- 2) урежение частоты овуляторных циклов и снижение фертильности;
- 3) эпизодическое повышение уровней ФСГ задолго до менопаузы и постепенное более стабильное повышение его по мере приближения к менопаузе (чаще за 5–6 лет до менопаузы);
- 4) прогрессирующее снижение уровня эстрадиола крови, который постепенно достигает значений, недостаточных для запуска пролиферативных процессов в эндометрии, необходимых для обеспечения менструального кровотечения.

Также представляются интересными найденные в доступной литературе противоречивые

данные отечественных и зарубежных авторов о содержании остальных тропных гормонов гипофиза у женщин в периоде климактерия. Так, по данным Н. Д. Фанченко, Р. Н. Щедриной (1997) не обнаружено достоверных различий в концентрации пролактина (ПРЛ), гормона роста (ГР), аденокортикотропного гормона (АКТГ) и тиреотропного гормона (ТТГ) у женщин в перименопаузе по сравнению с женщинами репродуктивного периода [25]. Другие же авторы отмечают потерю закономерностей в секреции гормона роста, АКТГ с возрастом и как следствие снижение функции надпочечников [11, 21]. При этом указывается, что основной причиной снижения средней амплитуды пика секреции ГР с возрастом является нарушение функции гипоталамуса. Снижение физической активности может быть важным провоцирующим фактором для возникновения дефицита ГР, кроме этого могут влиять и другие факторы, в частности увеличение количества жировой ткани [36]. Напротив, в работе Л. М. Берштейна (2004) [4] указывается на развитие относительного гиперкортицизма у женщин в перименопаузальном периоде, вследствие повышения порога чувствительности гипоталамуса и снижения тормозящего влияния кортикостероидов на деятельность гипоталамического центра, что может приводить к изменению иммунологической реактивности и нарушениям жирового обмена.

В английском руководстве под редакцией Л. И. Бравермана (2000) [5] указывается на незначительное снижение с возрастом ТТГ, но его средний уровень при этом вполне укладывается в границы «нормы» для молодых людей. По данным Т. В. Овсянниковой (2006) в период климактерия отмечено сохранение суточных ритмов секреции ТТГ, с выраженным его повышением в ночное время, что является причиной постоянно высокого уровня активных фракций тиреоидных гормонов [26].

Неоднозначные данные представлены в научных исследованиях и об изменении уровня андрогенов в период физиологической перименопаузы. Снижение андростендиона (А) и тестостерона (Т) за 3 года до менопаузы отмечали в своей работе J. Overlie et al. (1999) [45]. В другом зарубежном исследовании авторы проследили связанное с возрастом, но не со временем наступления менопаузы снижение концентрации дегидроэпиандростендион сульфата (ДЭАС). Также оказалось, что средние уровни тестостерона не связаны с возрастом и временем наступления менопаузы. А средний уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) значительно снижался за 9 месяцев до наступления менопаузы. Согласно

полученным результатам авторы заключают, что изменение уровней ГСПГ и индекса свободных андрогенов (**ИСА**) является прямым следствием менопаузы, снижение уровней ДЭАС связано с возрастом, а уровни Т не меняются [38]. Отечественные авторы отмечают снижение синтеза ДЭА и ДЭАС, в меньшей степени андростендиона, что связывают с угасанием андрогенной функции надпочечников в периоде климактерия [25]. В возрасте 80 лет уровень ДЭАС составляет 20 % от содержания этого гормона в 25-летнем возрасте. Восстановление уровня ДЭАС у пожилых лиц до уровня, характерного для молодых, значительно улучшает самочувствие, повышает функции иммунной системы и может способствовать увеличению минеральной плотности костной ткани. Настоятельно требуется получение новых данных для принятия решения о целесообразности назначения препаратов ДЭАС в качестве гормональной заместительной терапии. При этом по некоторым наблюдениям у женщин снижение надпочечниковых андрогенов носит более закономерный характер, чем у мужчин [42].

В последнее время возрос интерес исследователей к роли мелатонина и лептина в развитии физиологического и патологического течения климактерического периода. Мелатонин синтезируется из серотонина в эпифизе. Основным физиологический эффект мелатонина заключается в торможении секреции гонадотропинов. Причем ЛГ мелатонин подавляет в наибольшей степени, чем ФСГ [18]. Кроме того, снижается, но в меньшей степени, секреция других тропных гормонов передней доли гипофиза — кортикотропина, тиротропина, соматотропина, т. е. доминирует представление о мелатонине как об универсальном ингибиторе эндокринной функции [46]. Секреция мелатонина подчинена суточному ритму, определяющему, в свою очередь, ритмичность гонадотропных эффектов и половой функции. Вместе с тем многие исследователи отмечают большое значение мелатонина в старении организма [1]. Так, было отмечено, что с 45 лет мелатонин начинает неуклонно снижаться и этот процесс продолжается до конца жизни человека. Кроме того, мелатонин, несмотря на противоречивость некоторых имеющихся в отношении него сведений, по-видимому, как и ДЭАС, оправданно причисляется к системе эндогенной противоопухолевой защиты [4].

По данным некоторых авторов, уровень лептина (гормона, вырабатываемого адипоцитами) находится в прямой зависимости от уровня эстрогенов и обратной от уровня андрогенов, что может объяснить четкую половую разницу сыровоточного уровня лептина [13]. Концентрация

лептина повышается при увеличении массы тела как у молодых женщин, так и у женщин, находящихся в перименопаузе, однако она значительно выше у женщин климактерического периода, страдающих ожирением, чем у молодых женщин с повышенной массой тела [3, 21, 22].

Таким образом, учитывая все вышесказанное, очевидно, что те изменения, которые происходят в организме женщины в перименопаузе, являются физиологическими. Однако нередко клинические признаки физиологического старения ошибочно рассматривают как проявления патологического течения климактерического периода, поэтому совершенствование представлений о физиологических параметрах функционирования репродуктивной системы в период старения организма позволит разработать адекватные и эффективные пути коррекции разнообразных системных нарушений в климактерии.

Особенности гормональных изменений при патологическом течении перименопаузального периода

В современной отечественной литературе перименопаузальный период характеризуется обычно как постепенное угасание функции яичников, клинически проявляющееся все более редкими необильными менструациями и развитием климактерического синдрома от легкой до тяжелой степени тяжести. Такой вариант течения перименопаузы длится, как правило, около двух лет. Но существует и другой вариант перименопаузы (патологический), начинающийся с гиперэстрогении вследствие персистенции фолликулов, клинически проявляющийся задержками менструации, гиперплазией эндометрия (**ГЭ**) с последующими аномальными маточными кровотечениями. Общая продолжительность перименопаузы в таких случаях больше 5–6 лет, но последние 1–2 года протекают на фоне гипозэстрогении, как при первом варианте. Недостаток внимания к патологической или осложненной перименопаузе привел к тому, что свойственная этому периоду «физиологическая», но часто повторяющаяся ГЭ рассматривается как «патологическая» и по этому поводу назначаются длительные курсы гормонотерапии, а иногда и оперативное лечение. Часто рецидивирующие аномальные маточные кровотечения, возникающие на фоне гиперпластических процессов в эндометрии и миометрии (миома матки, аденомиоз), усугубляются длительно и атипично протекающим климактерическим синдромом, который отличается от физиологического только степенью выраженности реакций организма на действие неблагоприятных факторов.

Лишь 5–10 % женщин не отмечают клинически менопаузального перехода, так как у них менструации сохраняются регулярными до менопаузы, отсутствуют и симптомы дефицита эстрогенов. Более чем у половины женщин (51 %) отмечается тяжелое течение климактерического синдрома, у каждой третьей (33 %) его проявления носят умеренный характер и только у 15–16 % женщин он сопровождается легкими проявлениями [16, 26]. Более легкое и менее продолжительное течение синдрома отмечается у практически здоровых женщин.

Согласно данным, полученным Е. М. Вихляевой (1997), физиологическое течение климактерия имеет место у 60 % представительниц современной популяции [25]. При осложненном его течении у 52,3 % женщин выявлены признаки климактерического синдрома различной степени тяжести, у 34,2 % дисфункциональные маточные кровотечения, у 14,6 % обследованных сочетание этих симптомов. Все это определяется особенностями преморбидного фона и наличием сопутствующей экстрагенитальной патологии: гипертоническая болезнь, атеросклероз, неврологические расстройства, заболевания почек и желудочно-кишечного тракта. То есть происходит усугубление уже имеющихся обменно-эндокринных нарушений наследственного или приобретенного характера, с которыми женщина вступает в перименопаузальный период, на фоне физиологически обусловленных возрастных изменений, характерных для данного периода.

Таким образом, одной из основных проблем перименопаузы остается нарушение менструальной функции, клинически проявляющееся ациклическими и циклическими маточными кровотечениями [2, 24, 32]. В этом возрасте также наблюдается повышение частоты гормонально обусловленной патологии [10].

Во многих наблюдениях установлено, что первопричиной маточных кровотечений являются морфологические изменения в репродуктивных органах женщин перименопаузального возраста. Так, по данным некоторых авторов встречаемость миомы матки в этот период достигает 30 %, максимальная частота — около 70 % всех доброкачественных и злокачественных опухолей яичников также приходится на период перименопаузы [10]. В работе Е. А. Бутовой (2003) [8] сочетание ГЭ и миомы матки было выявлено в 36,8 % случаев, миомы матки и аденомиоза — в 35,8 %, миомы матки с аденомиозом и гиперпластическими процессами эндометрия — в 26,3 % случаев, изменения яичников — в 84,9 % случаев (единичные и множественные фолликулярные или лютеиновые кисты, гипертекоз и т. д.).

Общеизвестно, что маточным кровотечениям в перименопаузальном периоде нередко сопутствуют морфофункциональные изменения в слизистой оболочке матки — гиперпластические процессы эндометрия различной степени выраженности. При этом, по данным разных авторов, от 35 до 70 % женщин с выявленной ГЭ требуется стационарное лечение и проведение гормонотерапии [10, 28, 31].

В патогенезе ГЭ издавна ведущую роль придают несбалансированной эстрогенной стимуляции эндометрия [40, 47]. Известно, что применение препаратов, содержащих только эстрогены, повышает риск развития ГЭ в 4–14 раз [43]. Эти данные навеки поселили страх перед эстрогенами в душах и врачей, и пациентов. В то же время ГЭ может развиваться на фоне отсутствия гормональных нарушений, в связи с чем объяснить ее возникновение лишь с позиций избыточного влияния эстрогенов не всегда представляется возможным [31]. Поскольку повышения уровня эстрогенов при ГЭ, как правило, не находят, предполагается, что важную роль играет относительная гиперэстрогения (на фоне выраженного дефицита прогестерона), а также длительность действия эстрогенов, а не величина их концентрации в крови.

Что касается патогенеза полипов эндометрия, то большинство исследователей считает, что ведущую роль в патогенезе, как и при ГЭ, играет нарушение гормональной функции яичников [29]. Другие авторы придерживаются мнения о гормоннезависимом росте полипов, указывая на то, что полипы могут возникать на фоне пролиферативного и даже секреторного эндометрия [9, 17, 34].

В последнее время большинство авторов не относят простую ГЭ к предраковым заболеваниям, так как, в зависимости от секреции половых гормонов, характерных для перименопаузы, в эндометрии может наблюдаться как пролиферация, гиперплазия, так и секреторные изменения и атрофия [24]. Хотя многие врачи продолжают придерживаться мнения, сформулированного еще В. Я. Бохманом в 1989 году: «Гиперплазия эндометрия требует выявления и безотлагательного лечения» [6].

Несмотря на то, что в перименопаузальном возрасте чаще наблюдается повышение продукции ФСГ и ЛГ, есть сведения и о некотором снижении содержания гонадотропинов у женщин на фоне маточных кровотечений [41]. Получены также данные о нарушении как уровня, так и ритма секреции ЛГ и изменении соотношения ЛГ и ФСГ в сторону преобладания ФСГ на фоне общей активации гонадотропной функции гипофиза [27].

При исследовании уровня гормонов у женщин, страдающих ГЭ, установлено, что концентрация пептидных и стероидных гормонов колебалась в пределах нормы, за исключением прогестерона, снижение уровня которого отражает неполноценность или отсутствие второй фазы менструального цикла [20]. Хотя в своих исследованиях Ф. Т. Кулова (2001) отмечает повышение концентрации эстрадиола в плазме крови у всех больных с железистой ГЭ [19]. На избыток эстрадиола и снижение прогестерона у женщин с гиперплазией и полипами эндометрия в перименопаузе указывает и А. Т. Бурак (2004) [7]. В исследовании Е. Г. Гуменюк (1999) выявлено повышение андрогенов у 29,6 % женщин и пролактина — у 21,5 % пациенток с патологическим течением климактерического периода [12]. По другим литературным данным также отмечается значительное повышение уровня не только эстрогенов, но и андрогенов, в частности, тестостерона и ДЭА в крови у женщин при наличии ГЭ [33, 48]. Получены интересные данные и об обнаружении прямой связи между гиперпластическими процессами в эндометрии и снижением уровня мелатонина сульфата в суточной моче [18, 44].

Что касается литературных данных о гормональных изменениях в организме женщины при развитии климактерического синдрома, то считается, что одной из основных причин нейровегетативных реакций, развивающихся при климаксе, является изменение функционального состояния гипоталамических центров, нарушение секреции нейротрансмиттеров (норадреналина, серотонина, допамина, опиоидных пептидов и др.). Установлено, что приливы сопровождаются повышением в 1,3–2,7 раз уровней ЛГ, АКТГ, ТТГ и кортизола, при отсутствии существенных изменений секреции ФСГ, ПРЛ и тиреоидных гормонов [26]. Интерес представляют данные о повышении секреции гонадолиберина во время приливов, которое также взаимосвязано с расширением кожных сосудов и изменением температуры кожи.

При исследовании гормональных изменений у женщин с тяжелой формой климактерического синдрома было выявлено существенное повышение уровня АКТГ, ЛГ, ТТГ и кортизола в плазме крови. При этом изменений концентрации ФСГ, ПРЛ и гормонов щитовидной железы (трийодтиронин, тироксин) не наблюдалось [9, 25].

Таким образом, перименопауза, включающая в себя одновременно три фазы климактерия: пременопаузу, менопаузу и два года постменопаузы продолжает представлять наибольший интерес для исследователей и клиницистов. Разнообразие клинических проявлений в этот период обусловлено широким спектром изменений эндокринного

статуса, возрастными метаболическими изменениями, сопутствующей соматической патологией и особенностями психоэмоционального реагирования. При этом физиологическое или «типичное» течение климактерического периода характерно для практически здоровых женщин. Патологический, или «осложненный» (сочетанный), климакс чаще встречается у женщин с наличием сопутствующей экстрагенитальной патологии.

Почему физиологический процесс должен столь часто вызывать развитие патологического процесса — вопрос, который до сих пор далек от удовлетворительного ответа. Очевидно, что только дальнейшее совершенствование представлений о физиологических и патологических параметрах функционирования репродуктивной системы женщины в период старения позволит разработать адекватные и эффективные пути коррекции разнообразных системных нарушений в указанный период.

Литература

1. Анисимов В. Н. Роль эпифиза (шишковидной железы) в механизмах старения / Анисимов В. Н. // Успехи геронтологии. — 1998. — № 2. — С. 74–81.
2. Антонова И. Б. Индивидуализация диагностической и лечебной тактики при гиперпластических процессах эндометрия в периоде перименопаузы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999.
3. Беляков Н. А. Метаболический синдром у женщин / Беляков Н. А., Сеидова Г. Б., Чубриева С. Ю., Глухов Н. В. — СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. — 440 с.
4. Берштейн Л. М. Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы / Берштейн Л. М. — СПб.: Наука, 2004. — 343 с.
5. Болезни щитовидной железы: пер. с англ. / Под ред. Л. И. Бравермана. — М.: Медицина, 2000. — 432 с.
6. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии / Бохман Я. В. — М., 1989.
7. Бурак А. Т. Оптимизация лечения гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузальном периоде: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004.
8. Бутова Е. А. Гиперпластические процессы матки в перименопаузальном периоде / Бутова Е. А., Марьенко А. С., Чернышова Н. П. // Тезисы Международного конгресса «Профилактика, диагностика и лечение гинекологических заболеваний». — М., 2003. — С. 14.
9. Волкова Н. И. Здоровье женщин в перименопаузе. Теория и практика / Волкова Н. И. // Ж. акуш. и жен. болезн. — 2004. — Т. LIII, Вып. 2. — С. 54–59.
10. Гинекология от пубертата до постменопаузы: практическое руководство для врачей / Айламазян Э. К., Потин В. В., Тарасова М. А. [и др.]; ред. Э. К. Айламазян. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 448 с.
11. Григорян О. Р. Инсулинорезистентность и патофизиологические аспекты старения женщин / Григорян О. Р.,

- Чернова Т. О., Анциферов М. Б. // Проблемы репродукции. — 2001. — № 1. — С. 12–14.
12. Гуменюк Е. Г. Клинико-патогенетический подход к терапии дисфункциональных маточных кровотечений в перименопаузе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1999.
 13. Давыдов А. И. Роль лептина в регуляции репродуктивной системы женщины / Давыдов А. И., Стрижакова М. А., Орлов О. Н. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2004. — Т. 3, № 6. — С. 84–89.
 14. Джаффе Р. Б. Менопауза и перименопаузальный период // Репродуктивная эндокринология: пер. с англ. В 2 томах. Том 2. / под ред. С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе. — М.: Медицина, 1998. — С. 560–587.
 15. Дильман В. М. Эндокринологическая онкология / Дильман В. М. — М., 1983. — 234 с.
 16. Доброхотова Ю. Э. Менопаузальный синдром: учебно-методическое пособие / Доброхотова Ю. Э. — М., 2005. — 24 с.
 17. Зайдиева Я. З. Функция эндометрия в перименопаузе. Заместительная гормонотерапия / Зайдиева Я. З. // Акуш. и гин. — 2000. — № 3. — С. 8–11.
 18. Кветная Т. В. Мелатонин: роль и значение в возрастной патологии / Кветная Т. В., Князькин В. И., Кветной И. М. — СПб.: ДЕАН, 2005. — 142 с.
 19. Кулова Ф. Т. Некоторые аспекты патогенеза, диагностики и ведения больных с железистой гиперплазией эндометрия в период пери- и постменопаузы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2001.
 20. Кустаров В. Н. Дисфункциональные маточные кровотечения / Кустаров В. Н., Черниченко И. И. — СПб.: Издательский дом СПб МАПО, 2005. — 164 с.
 21. Макацария А. Д. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии / Макацария А. Д., Пшеничникова Е. Б., Пшеничникова Т. Б., Бицадзе В. О. — М.: МИА, 2006. — 480 с.
 22. Репина М. А. Менопаузальный метаболический синдром и ожирение / Репина М. А. // Ж. акуш. и жен. болезн. — 2003. — Т. LII, Вып. 3. — С. 75–78.
 23. Репина М. А. Пери- и постменопауза: перспективы помощи женщине / Репина М. А. — СПб., 1999. — 75 с.
 24. Руководство по климактерию. Системные изменения, профилактика и коррекция климактерических расстройств / Под ред. В. И. Кулакова, В. П. Сметник. — М.: МИА, 2001. — 685 с.
 25. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е. М. Вихляевой. — М.: МИА, 1997. — 768 с.
 26. Серов В. Н. Гинекологическая эндокринология / Серов В. Н., Прилепская В. Н., Овсянникова Т. В. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — С. 471–509.
 27. Серов В. Н. Практическое руководство по гинекологической эндокринологии / Серов В. Н., Прилепская В. Н., Пшеничникова Т. Я. — М., 1995. — 426 с.
 28. Сингаевский С. Б. Лечение гиперпластических процессов эндометрия агонистами люлиберина в перименопаузе / Сингаевский С. Б., Ярославский В. К., Турлак Е. В., Борисов А. В. // Проблемы репродукции. — 2005. — Т. 11, № 1. — С. 60–63.
 29. Сметник В. П. Неоперативная гинекология: руководство для врачей / Сметник В. П., Тумилович Л. Г. — М.: МИА, 2003.
 30. Сметник В. П. Перименопауза — от контрацепции до заместительной гормонотерапии / Сметник В. П. // Ж. акуш. и жен. болезн. — 1999. — Т. XLVIII, Вып. 1. — С. 89–92.
 31. Сухих Г. Т. Пролиферативная активность и апоптоз в гиперплазированном эндометрии / Сухих Г. Т., Чернуха Г. Е., Сметник В. П., Жданов А. В. // Акуш. и гин. — 2005. — № 5. — С. 25–29.
 32. Тарасова М. А. Диагностика и лечение дисфункциональных маточных кровотечений в перименопаузе / Тарасова М. А., Ярмолинская М. И. // Ж. акуш. и жен. болезн. — 2004. — Т. LIII, Вып. 1. — С. 77–82.
 33. Турлак Е. В. Клинико-морфологическая оценка эффективности гормональной терапии гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2006.
 34. Фидарова Т. В. Патогенетическое обоснование тактики ведения больных с полипами эндометрия в период пери- и постменопаузы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003.
 35. Цвелев Ю. В. Академик Антон Яковлевич Крассовский / Цвелев Ю. В. — СПб.: ВМедА, 2007. — 327 с.
 36. Шостак Н. А. Остеопороз: современные аспекты диагностики и лечения / Шостак Н. А. // Лечащий врач. — 2004. — № 7. — С. 26–29.
 37. Burger H. G. Menopause // Biology and Pathobiology / Eds. R. A. Lobo, J. Kelsey, R. Marcus. — N.-Y., 2000. — P. 147–155.
 38. Dudley E. C. Androgens and the menopause / Dudley E. C., Burger H. C., Dennerstein L. // Climacteric. — 1999. — Vol. 2, Suppl 1. — P. 84.
 39. Erickson G. F. // Perimenopause Sero Symp / Ed. R. Lobo. — Berlin: Springer Verlag, 1997. — P. 101–118.
 40. Gray L. A. Estrogens and endometrial carcinoma / Gray L. A., Christopherson W. M., Hoover R. N. // Obstetr. and Gynecol. — 1977. — Vol. 49. — P. 385–389.
 41. Hee J. Perimenopausal patterns of gonadotropins, immunoreactive inhibin oestradiol and progesterone / Hee J., Macnaughton J., Bangah M., Burger H. G. // Maturitas. — 1993. — Vol. 18, N 1. — P. 9–20.
 42. Laughlin G. A. Sexual dimorphism in the influence of advanced aging on adrenal hormone levels / Laughlin G. A., Barrett-Connor E. // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2000. — Vol. 85. — P. 3561–3568.
 43. Novak's Gynecology / Barker V. [et al.]. — 12-ed. — N.-Y., 1996.
 44. Oosthuizen G. M. A role for melatonin in breast disease and the menopause / Oosthuizen G. M., Joubert G., du Toit R. S. // S. Afr. Med. S. — 2001. — Vol. 91, N 7. — P. 576–577.
 45. Overlie J. The endocrine transition around menopause — a five years prospective study with profiles of gonadotropines, estrogens, androgens and SHBG among healthy women / Overlie J., Moen M. H., Morkrid L. // Obstet. Gynecol. Scand. — 1999. — Vol. 78, N 7. — P. 642–647.

46. *Rohr U. D.* Melatonin deficiencies in women / Rohr U. D., Herold J. // *Maturitas*. — 2002. — Vol. 15, N 41, Suppl. 1. — P. 85–104.
47. *Smith D. C.* Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma / Smith D. C., Prentice R., Thompson D. J., Hermann W. L. // *N. Engl. J. Med.* — 1975. — Vol. 293. — P. 1164–1167.
48. *Viratos N.* The role of androgens in the late-premenopausal women with adenomatous hyperplasia of the endometrium / Viratos N., Gregorion O., Hassiakas D., Zourlas P. A. // *Int. J. Gynecol. Obstet.* — 1991. — Vol. 34, N 2. — P. 157–161.
49. *Welt C. K.* Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin / Welt C. K., McNicholl D. J., Taycor A. E., Hall J. E. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84. — P. 105–111.

Статья представлена В. В. Потиным
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

CONTEMPORARY CONCEPTS ABOUT HORMONAL CHANGES IN THE ORGANISM OF WOMAN WITH THE PHYSIOLOGICAL AND PATHOLOGIC COURSE OF THE PERIMENOPAUSAL PERIOD

Yarman S. A.

■ **Summary:** In the review paper are represented the contemporary data about the hormonal changes, proceeding in the organism of the woman of perimenopausal age, are determined the concepts of physiological and pathologic perimenopause, and are also given the distinctive special features of the content of hormones in women with the pathologic course of perimenopausal period.

■ **Key words:** physiological perimenopausal period; pathologic perimenopausal period; follicle-stimulating hormone; luteinizing hormone; estradiol; estrone; inhibin; uterine bleeding; uterine myoma; hyperplasia of endometrium