

Дефицит андрогенов у женщин – новые возможности тканеселективных модуляторов

Т.В. Чеботникова, Е.Н. Андреева

ГУ Эндокринологический Научный Центр
РАМН, Москва

Демографические изменения во второй половине XX в. привели к увеличению в популяции доли женщин старшей возрастной группы. Важной задачей современной медицины является не только увеличение продолжительности жизни женщин, но и улучшение ее качества [1]. Специалистами здравоохранения экономически развитых стран (США, Германия, Франция) уделяется большое внимание проблеме потенциальных возможностей заместительной гормонотерапии (ЗГТ). Особый интерес представляют работы, посвященные изучению эффективности и безопасности применения тканеселективных модуляторов рецепторов эстрогенов (STEAR).

В климактерическом периоде большая часть женщин испытывают изменения самочувствия, включая снижение настроения, потерю ощущения радости от жизни (агедония), снижение познавательных функций и либидо [7]. Остается дилеммой вопрос, являются ли эти симптомы следствием старения или же вторичны и являются следствием дефицита половых стероидов и климактерических нарушений. В последние годы вполне обоснованно было предложено связывать дисфорию с недостатком андрогенов [8]: традиционная терапия эстрогенами успешно нивелирует климактерические симптомы, вызванные дефицитом эстрогенов (вазомоторные расстройства, диспареунию) [6], однако значительная часть женщин продолжают испытывать агедонию, снижение полового влечения и настроения, искренне объясняя свое состояние «преклонным возрастом» [10].

Сформулированная недавно концепция предполагает, что именно дефицит андрогенов несет ответственность за вышеперечисленные симптомы у женщин с адекватным уровнем эстрогенов [11]. Не исключено и собственное участие андрогенов в физиологии вазомоторных нарушений: андрогены могут служить как гормонами-предшественниками для E₂, так и проявлять свои прямые эффекты, связываясь с рецепторами андрогенов (AR) [12], а также оказывать опосредованное влияние, снижая синтез СССГ в печени и вторично повышая содержание биологически активных фракций половых стероидов. В экспериментальных условиях установлено, что для нормальной сексуальной функции необходимо соблюдение двух условий: специфическое прямое действие андрогенов и локальная конверсия тестостерона в эстрадиол в преоптической зоне мозга, регионе, контролирующем половое поведение. Эффекты гормональной терапии стероидами, специфичными для противоположного пола, продемонстрированы в исследованиях транссексуалов на этапе смены пола,

эндогенной гиперпродукции андрогенов у больных женского пола с врожденной дисфункцией коры надпочечников и андрогенпродуцирующими опухолями. Наблюдается быстрая обратимая потеря либидо при применении антиандрогенов у мужчин [13].

На протяжении жизни снижение уровня тестостерона в периферической крови происходит постепенно и становится почти ощутимым в 40-летнем возрасте [14, 15]: содержание тестостерона у 50-летних женщин почти в два раза ниже, чем у 20-летних [15]. Потенцирует снижение уровня тестостерона и прогрессивное снижение синтеза с возрастом его предшественников: андростендиона, ДГЭА и ДГЭА-С [16]. Причем снижение содержания предшественников тестостерона более существенно, чем самого тестостерона. С клинических позиций симптомы дефицита андрогенов неспецифичны, довольно часто развиваются незаметно для самой женщины, поэтому сложно поддаются идентификации [11]. При овариоэктомии содержание тестостерона и его предшественников (A4) быстро снижается почти двукратно [17]. Оправданный шаг практического врача – назначение ЗГТ эстрогенсодержащими препаратами – несет дополнительные проблемы: прием пероральных форм эстрогенов может быть причиной или усугублять дефицит андрогенов. Пероральный прием эстрогенов приводит к снижению биодоступной фракции тестостерона (свободной и связанной с альбумином) вследствие увеличения синтеза СССГ в печени, а также подавляет секрецию гонадотропинов, в первую очередь – ЛГ, который стимулирует продукцию андрогенов в яичниках [20].

Потенциально добавление тестостерона к пероральным эстрогенам способно улучшить самочувствие и сексуальные функции; однако прежде чем рекомендовать широкое применение данной комбинации, должны быть решены две клинические проблемы: узкий терапевтический диапазон препаратов тестостерона и практическое отсутствие специализированных лекарственных форм тестостерона для женщин на рынке лекарственных средств. Тиболон, который относится к классу тканеселективных модуляторов рецепторов эстрогенов, имеет очевидные преимущества: его метаболиты обладают слабыми андрогенными свойствами.

Тиболон

Тиболон представляет собой молекулу, структура которой аналогична норэтинодрелу. Принципиально тиболон является предшественником активно функционирующих метаболитов, сама молекула тиболона малоактивна. Метаболиты 3 α -ОН и 3 β -ОН транспортируются в крови в связанной неактивной форме и приобретают эстрогенную активность только после десульфирования, осуществляемого уже в тканях ферментом сульфатазой. Метаболиты 3 α -ОН-тиболон и 3 β -ОН-тиболон связываются только с эстрогенными рецепторами (сила связывания 2,5 % и 1,9 % соответственно). В принципе, основной эффект тиболона аналогичен действию эстрогенов. Однако тиболон и его 3 β -метаболит могут конвертироваться в Δ 4 изомер с помощью фермента 3 β HSDизомеразы [21], Δ 4 изомер может связываться с прогестероном (10,4 %) и андрогенными рецепторами (29,1 %), избирательно активируя исключительно рецепторы прогестерона и андрогенов (AR), поэтому в эндометрии тиболон оказывает преимущественно прогестагенный эффект, а в головном мозге – андрогенный и эстрогенный. Таким образом, особенность действия тиболона позволяет нивелировать вазомоторные симптомы, не оказывая существенного стимулирующего влияния на эндометрий,

что позволяет исключить применение прогестинов. Однако в последние годы появились сообщения о том, что тиболон может увеличивать риск рака эндометрия, и в 2005 г. были опубликованы результаты двух исследований: C.S. de Vries [43] и V. Beral [42], сообщивших об увеличении риска рака эндометрия. В Великобритании (Million Women Study) за 3,4 года наблюдения 716 738 женщин в постменопаузе с неудаленной маткой, из которых 9 % получали тиболон, авторами показано увеличение относительного риска рака эндометрия при приеме тиболона до 1,79 [95 % ДИ 1,43–2,25] по сравнению с женщинами, никогда не получавшими ЗГТ [42]. Относительный риск рака эндометрия при непрерывном режиме ЗГТ составил 0,71 [95 % ДИ 0,56–0,90] и при монотерапии эстрогенами – 1,45 [95 % ДИ 1,02–2,06]. Практически одновременно C.S. de Vries [43] опубликовал результаты верифицированной по возрасту с контролем когорты женщин, использовавших тиболон (4995 женщин), включенных в базу данных национального регистра врачей общей практики. Относительный риск рака эндометрия при приеме тиболона составил 1,83 [95 % ДИ 1,19, 2,82] по сравнению с комбинированным режимом ЗГТ. Не исключено, что данный эффект обусловлен остаточной эстрогенной активностью метаболитов препарата в эндометрии. Приведенные данные противоречат результатам, полученным в III и IV фазах клинических испытаний тиболона [44], где было показано снижение относительного риска рака эндометрия до 0,37 [95 % ДИ 0,03–0,59]. Очевидно, что данных, позволяющих сделать однозначные выводы, недостаточно и предстоит проведение дополнительных исследований.

Не менее известным эффектом тиболона является локальная инактивация сульфатазы в ткани молочных желез, позволяющая местно предупредить активацию метаболитов с эстрогенными свойствами и эндогенных эстрогенов (результат блока десульфирования эстронсульфата), предупреждая пролиферацию ткани молочных желез.

На наш взгляд, наибольший практический интерес начинает представлять андрогенный эффект тиболона: $\Delta 4$ изомер тиболона связывается с AR, активируя их, что позволяет добиться андрогеноподобных эффектов: значительного снижения СССГ и повышения фракции биоактивного тестостерона в периферической крови [22]. Таким образом, в отличие от традиционной заместительной гормональной терапии, тиболон обладает тканеспецифическим действием.

Настроение

Взаимосвязь типичных менопаузальных расстройств с эндокринными изменениями, психосоциальными проблемами и стилем жизни остается предметом дискуссий: от полного ее отрицания до многолетних поисков доказательств ее существования. Изменения настроения в менопаузе могут быть результатом динамики соотношения эстрогенов и андрогенов, постоянного психологического напряжения и негативных ожиданий или следствием нарушений сна. Не исключены изменения в системе регуляции половых стероидов-нейротрансмиттеров, которые еще являются предметом изучения.

У женщин в постменопаузе, принимающих E2, возникает меньше депрессивных симптомов, чем при отсутствии ЗГТ: заместительная терапия E2 уменьшает показатели тестов на симптомы депрессии. Очевидные благоприятные эффекты эстрогенов на настроение могут уменьшаться при сопутствующем добавлении прогестинов. При выраженной депрессии у женщин, получающих ле-

чение селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, дополнительных преимуществ от добавления E2 не получено.

Классическая заместительная терапия эстрогенами обычно позволяет в достаточной мере решить проблемы с самочувствием у большей части женщин в постменопаузе, у другой категории женщин астенизация и отсутствие интереса к жизни при адекватном восполнении недостатка эстрогенов может быть вызвано дефицитом андрогенов. Несмотря на то что убедительных доказательств роли андрогенов или их дефицита в развитии астенических состояний или депрессии у женщин еще недостаточно, оптимизм внушают довольно доказательные данные о наличии таковой у мужчин: степень тяжести депрессии ассоциирована с низким уровнем биодоступного тестостерона, но не имеет взаимосвязи с содержанием E2. К тому же содержание биодоступного тестостерона ниже у мужчин с депрессией, чем у мужчин, ощущающих себя удовлетворенными жизнью [24]. Клинические данные свидетельствуют, что добавление сверхфизиологических доз тестостерона к стандартной терапии эстрогенами после хирургической менопаузы приводит к более существенному улучшению самочувствия, чем при монотерапии эстрогенами [25]. Дальнейшее увеличение дозировки тестостерона сопровождается возникновением ощущения эйфории.

Тиболон оказывает умеренный положительный эффект на настроение [18]. В небольшом открытом исследовании его длительного применения (10 лет) приводило к уменьшению нервозности в ответ на небольшой стресс [20]. A. Genazzani [26] показано, что тиболон повышает уровень β -эндорфина в гипофизе и в плазме крови, на основании чего было сделано предположение о том, что это может являться причиной повышения настроения у женщин, применяющих тиболон. Так как улучшение настроения может быть также обусловлено андрогенами, эффекты тиболона на настроение также могут являться результатом действия метаболитов $\Delta 4$ изомеров, которые могут локально образовываться в головном мозге под действием фермента 3β -HSD [23].

Клинически влияние β -эндорфина заключается в развитии эйфории и легком транквилизирующем эффекте. На протяжении жизни уровень β -эндорфина у женщин постоянно увеличивается вплоть до завершения репродуктивного периода, впоследствии отмечается снижение его синтеза [27]. В экспериментальных условиях показано, что этот феномен обусловлен снижением уровня половых стероидов и назначение половых стероидов (E2 или T) животным с удаленными гонадами приводит к увеличению уровня β -эндорфина до уровня неоперированных животных [28]. Немаловажно, что тестостерон самостоятельно модулирует количество β -эндорфина в передней доле гипофиза у гонадэктомированных самцов [30], а у женщин с синдромом поликистозных яичников (для которых характерна овариальная гиперандрогения) отмечаются высокие уровни β -эндорфина в периферической крови [31].

Данные результаты стали основанием для изучения эффектов тиболона. Следует отметить, что тиболон повышает концентрацию β -эндорфина в плазме крови и гипофизе овариэктомированных животных в большей степени, чем эфир эстрадиола или плацебо [26]. Влияние тиболона на содержание β -эндорфина у женщин в постменопаузе сравнивалось с таковым при использовании конъюгированных эстрогенов и плацебо, при этом через 4 месяца лечения не было выявлено различий его содержания у женщин, применявших ак-

тивные препараты [29]. Клинические эффекты тиболона на либидо и настроение женщин в постменопаузе как минимум не хуже, чем при использовании эстрогенов, однако для подтверждения более явного эффекта тиболона на настроение женщин требуются более масштабные исследования. Результаты в небольших выборках довольно противоречивы.

Познавательная функция

Память и другие составляющие когнитивной функции постепенно меняются в зрелом возрасте: легкое снижение способности к обучению и восприятию новых навыков обнаруживается уже в среднем возрасте и акцентируется у пожилых. При этом когнитивные функции, зависящие от ранее приобретенных навыков, остаются более сохранными, чем требующие привлечения новых умений. Изменения, сопутствующие процессу старения, не рассматриваются как патологические. Теоретические и экспериментальные данные свидетельствуют о потенциальной способности эстрогенов модулировать познавательные процессы: в головном мозге эстрогены влияют на многие нейромедиаторные системы (холинергические, норадренергические, серотонинергические и дофаминергические), участвующие в осуществлении функций памяти и внимания. Эстрогены взаимодействуют с факторами роста, способствуя росту нервных волокон и увеличивая пластичность синапсов, оказывают защитный эффект на нейроны при различных эндогенных и экзогенных повреждениях и даже увеличивают поступление и метаболизм глюкозы в головном мозге [2].

Терапия эстрогенами у относительно молодых женщин с индуцированной менопаузой приводит к улучшению или сохранению познавательных возможностей [33]. Также представляют интерес сведения об улучшении краткосрочной памяти у женщин в постменопаузе при восполнении дефицита эстрогенов [35]. В одном хорошо спланированном американском когортном исследовании женщины в постменопаузе, получающие эстрогены, значительно лучше выполняли задачи по невербальному и вербальному обучению, показали лучшие резервы памяти по сравнению с женщинами в постменопаузе, никогда не использовавшими ЗГТ Е2 [5]. Однако бесспорных доказательств положительного влияния на когнитивные навыки для женщин в постменопаузе до сих пор недостаточно: был сделан неожиданный вывод, что улучшение когнитивных функций скорее является результатом преимущественно нивелирования климактерических расстройств, а не результатом воздействия Е2, так как не наблюдается никакого влияния терапии Е2 на познавательные способности женщин, исходя не имеющих вазомоторных симптомов [34]. В небольшом рандомизированном исследовании сравнивалось влияние тиболона и комбинированной терапии 17 β -Е2 и норэтистеронацетатом в монофазном режиме на когнитивную функцию [32]. При психологическом тестировании проводилась оценка времени реакции и точности воспроизведения, было показано, что оба вида лечения привели к идентичному улучшению памяти: время реакции уменьшилось, а точность воспроизведения повысилась.

Другой аспект – патологические нарушения познавательных функций, вызываемые деменцией. Деменция – нарушения памяти и иных когнитивных способностей, достаточно выраженные, чтобы неблагоприятно воздействовать на повседневную деятельность. К патологической деградации когнитивных функций приводят как прогрессирующие нейродегенеративные наследственные забо-

левания (болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона), так и ишемическая сосудистая деменция, острые сосудистые катастрофы (инсульты), рассеянный склероз. Профилактическое назначение ЗГТ у женщин с высоким риском болезни Альцгеймера вполне очевидно – Е2 позволяют отдалить манифестацию заболевания, и данный эффект зависит от дозы и продолжительности терапии Е2. В последующем ЗГТ ассоциируется с менее выраженным когнитивным дефицитом. Однако монотерапия Е2 бесполезна у женщин с уже имеющимся заболеванием [2]. Данных о влиянии на другие формы деменции крайне мало для формулировки клинических рекомендаций.

Сексуальная функция

Традиционно проблемам половой дисфункции уделялось большое внимание у мужчин, и только совсем недавно приоритеты сместились в сторону изучения нарушения сексуальности у женщин. Разделить влияние на сексуальную функцию старения и гормональных изменений в период менопаузы сложно, если вообще возможно. В связи с улучшением состояния здоровья и повышением уровня образования, а также появлением большего количества свободного времени женщины становятся более заинтересованными в своей сексуальности и иногда относятся с пониманием к изменениям сексуальной функции после наступления менопаузы.

Согласно принятой в 1999 г. классификации [41], нарушения сексуальной функции у женщин включают следующие категории: снижение либидо (персистирующий или рецидивирующий дефицит/отсутствие сексуальных фантазий, мыслей и/или желания участвовать в интимных отношениях), отвращение к половой жизни, расстройства полового возбуждения, расстройства оргазма, болевые сексуальные расстройства (диспареуния, вагинизм).

Большая часть женщин полагает отсутствие изменений и сохранение прежних потребностей в интимных отношениях (62,3 %) в период менопаузы, в то же время значительная доля (31,1 %) сообщила о снижении интереса после наступления менопаузы, но без всякой связи с возрастом, и только 6,6 % сообщили об усилении интереса и потребности в интимных отношениях [41]. При снижении сексуальной активности основными проблемами являются отсутствие сексуального интереса у 35 % женщин, почти 25 % женщин отмечают, что не способны испытывать оргазм после наступления менопаузы, и еще 20 % сообщали об отсутствии чувства удовлетворения, у 20 % была диспареуния [3]. Все вышеперечисленные проблемы были чаще распространены у женщин в постменопаузе [36]. Дилеммой остается вопрос: снижение интереса к половой жизни является снижением концентрации Е2 и андрогенов или это результат вынужденного снижения уровня сексуальной активности? Очевидно, снижение сексуальности – результат не только эндокринных изменений и снижения продукции эстрогенов, но и негативных изменений настроения и самооценки (психосоциальных факторов), плохого самочувствия (состояния здоровья), а также может быть следствием дефицита андрогенов [15, 37].

Данные положения подтверждает факт, что, несмотря на успешное нивелирование климактерического синдрома при терапии эстрогенами, у части женщин на сексуальную функцию монотерапия Е2 не оказывает ожидаемого позитивного влияния. Одним из первых исследователей – R. Greenblatt [4] было сообщено об использовании андрогенов как вспомогательных агентов для повышения либидо

(андрогены и E2) и показано, что тестостерон у женщин в постменопаузе повышает все параметры сексуальной функции в большей степени, чем плацебо или E2 [37, 38]. Исследования, изучавшие влияние тиболона на сексуальное желание, регулярно сообщают о благоприятном эффекте препарата. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях с применением специализированных опросников оценки сексуальной функции было показано наличие благоприятного эффекта как комбинированной ЗГТ, так и тиболона, однако при ближайшем рассмотрении результаты применения тиболона были более впечатляющими именно у женщин с низкими исходными значениями. Например, при хирургической менопаузе сексуальный ответ и другие показатели сексуальной функции были значимо выше при приеме тиболона и E2 в комбинации с дигидроандростерона энанатом, чем при монотерапии E2 [45].

Урогенитальные симптомы (вагинальная сухость и диспареуния) негативно влияют на сексуальное желание и поведение. Развитие урогенитальных нарушений отмечают примерно 20–30 % женщин после 50 лет, и с возрастом их число увеличивается. Тиболон улучшает кровоснабжение урогенитального тракта и облегчает симптомы атрофического вагинита [40]. Позитивное влияние тиболона способно улучшить либидо и другие параметры сексуальной функции у женщин [39] в большей, чем традиционная ЗГТ, степени за счет комбинированного эффекта (селективного эстрогенного, андрогенного, включая и снижение СССГ).

Слабое андрогенподобное действие при приеме тиболона клинически обуславливает главным образом улучшение качества жизни в виде благоприятного влияния на настроение и улучшения сексуальных функций. Некоторые авторы даже рекомендуют применение тиболона для усиления полового влечения у женщин с персистирующим, несмотря на адекватную комбинированную ЗГТ, снижением либидо [19]. При этом важно, что тиболон не вызывает андрогенных побочных эффектов, таких как акне и гирсутизм [7].

Заключение

Дефицит эстрогенов у женщин в пери- и постменопаузе является причиной формирования классических климактерических нарушений. Традиционная комбинированная эстроген/гестагенная терапия обычно эффективно облегчает вазомоторные и другие климактерические симптомы, однако у многих женщин сохраняются нарушения настроения и сексуальной функции. Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что эти симптомы могут быть обусловлены дефицитом андрогенов.

Поиск «идеального» эстрогена привел к созданию новых классов препаратов селективных модуляторов (SERM) и тканеселективных модуляторов (STEAR) эстрогеновых рецепторов. Тиболон, который относится к последнему – STEAR, был создан как вещество, которое служит агонистом эстрогенных рецепторов в таких тканях-мишенях, как костная ткань и печень (к рецепторам липидов низкой плотности), и антагонистами эстрогенных рецепторов (или клинически незначимыми агонистами) по отношению к органам репродуктивной системы – эндометрию и молочным железам, и агонистами андрогенов в головном мозге и, частично, печени (синтез СССГ).

Тиболон эффективно нивелирует классические климактерические расстройства, столь же очевидно влияет на настроение и когнитивные функции, как и традиционная ЗГТ. Тиболон способен улучшать либидо и другие сексуальные функции у

женщин в постменопаузе более эффективно, чем монотерапия эстрогенами. Подобные возможности тиболона обусловлены комбинацией эстрогенных и андрогенных эффектов, а также повышением уровня β -эндорфина в плазме, оказывая свое влияние как на ЦНС, так и на периферические органы. Своевременное решение сексуальных проблем поможет повысить качество межличностных отношений и в итоге – качество жизни. Обобщая вышесказанное, можно сделать заключение, что тиболон приближается к оптимальному препарату, предназначенному не только для лечения патологического течения климактерического периода, но и для сохранения привычного качества жизни женщин.

Литература

1. Skouby S.O., Al-Azzawi F., Barlow D. Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy // *Maturitas*. 2005 May 16;51(1):8–14.
2. Henderson V.W. Hormone therapy and the brain: a clinical perspective on the role of estrogen. NY: Parthenon Publishing, 2000.
3. Laumann E.O. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors // *JAMA*. 1999 Feb 10;281(6):537–44.
4. Greenblatt R. Androgenic therapy in women // *J Clin Endocrinology*. 1942. Vol. 2. P. 665–666.
5. Resnick S.M. Estrogen replacement therapy and longitudinal decline in visual memory. A possible protective effect? // *Neurology*. 1997 Dec;49(6):1491–7.
6. Ballinger C. Psychiatric morbidity and the menopause; screening of a general population sample // *Br Med J* 1975;3:344–6.
7. McCoy NL, Davidson JM. A longitudinal study of the effects of menopause on sexuality // *Maturitas* 1985;7:203–10.
8. Maartens L, Leusink G, Knottnerus J, Smeets C, Pop A. Climacteric complaints in the community // *Fam Pract* 2001;18:189–94.
9. Bachmann GA. A new option for managing urogenital atrophy in postmenopausal women // *Cont Obstet Gynecol* 1997;42:13–28.
10. Nathorst-Boos J, Wiklund I, Mattsson L-A, Sandin K, von Schoultz H. Is sexual life influenced by transdermal estrogen therapy? A double blind placebo controlled study in postmenopausal women // *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:656–60.
11. Davis SR. Androgen replacement in women: a commentary // *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1886–91.
12. Simpson ER, Rubin G, Clyne C, et al. The role of local estrogen biosynthesis in males and females // *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:184–8.
13. Appelt H, Strauss B. The psychoendocrinology of female sexuality // *Gynakologe* 1986;19:11–8.
14. Longcope C, Franz C, Morello C, Baker K, Johnston C Jr. Steroid and gonadotropin levels in women during the peri-menopausal years // *Maturitas* 1986;8:189–96.
15. Zumoff B, Strain GW, Miller LK, Rosner W. Twenty-four hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women // *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1429–30.
16. Labrie F, Belanger A, Cusan L, Gomez J-L, Candas B. Marked decline in serum concentration of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging // *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2396–402.
17. Judd HL, Lucas WE, Yen SSC. Effect of oophorectomy on circulating testosterone and androstenedione levels in patients with endometrial cancer // *Am J Obstet Gynecol* 1994;118:793–8.
18. Persson I. Estrogens in the causation of breast, endometrial and ovarian cancers: evidence and hypotheses from epidemiological findings // *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;74:357–64.
19. Slater C, Hodis H, Mack W, Sloupe D, Paulson R, Stanczyk F. Markedly elevated levels of estrone sulfate after long term oral, but not transdermal, administration of estradiol in postmenopausal women // *Menopause* 2001;8:200–3.
20. Mathur RS, Landgreve SC, Moody LO, Semmens JP, Williamson HO. The effect of estrogen treatment on plasma concentrations of steroid hormones, gonadotropins, prolactin and sex hormone-binding globulin in post-menopausal women // *Maturitas* 1985;17:129–33.
21. Kloobsterboer H. Tibolone: a steroid with tissue-specific mode of action // *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;76:231–8.
22. Doren M, Rubig A, Coelingh Bennik H, Holzgreve W. Differential effects

of the androgen status of postmenopausal women treated with tibolone and continuous combined estradiol and norethindrone acetate replacement therapy // Fertil Steril 2001;75:554-9.

23. Chakravarty S, Collins WP, Thom M, Studd J. Relation between plasma hormone profiles, symptoms, and response to oestrogen treatment in women approaching the menopause // Br Med J 1979;1:983-85.

24. Barreti-Connor E, Von Muhlen DG, Kritz-Silverstein D. Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: The Rancho Bernardo Study // J Clin Endocrinol Metab 1999;84:573-7.

25. Sherwin BB. Affective changes with estrogen and androgen replacement therapy in surgically menopausal women // J Affect Disord 1988;14:177-87.

26. Genazzani AR, Petraglia F, Facchinetti F. Effects of Org OD 14 on pituitary and peripheral beta-endorphin in castrated rats and postmenopausal women // Maturitas 1987; Suppl 1:35-48.

27. Facchinetti F, Petraglia F, Nappi G, et al. Different patterns of central and peripheral beta EP, beta LPH and ACTH throughout life // Peptides 1983;4:469-74.

28. Petraglia F, Penalva A, Locatelli V, Cocchi D, Genazzani AR. Effect of gonadectomy and gonadal steroid replacement on pituitary and plasma beta-endorphin levels in the rat // Endocrinology 1982, 111:1224-9.

29. Genazzani AR, Petraglia F, Facchinetti F, Grazzo A, Alexandrini G, Volpe A. Steroid replacement increases beta-endorphin and beta-lipotropin plasma levels in postmenopausal women // Gynecol Obstet Invest 1988;26:153-9.

30. Forman L, Hartwell M, Cater J. Beta-endorphin in the male rat pituitary: testosterone influences the effects of cocaine // Brain Res Bull 1984;25:65-8.

31. Aleem F, McIntosh T. Elevated levels of plasma beta-endorphin in a group of women with polycystic ovarian disease // Fertil Steril 1984;42:686-9.

32. Albertazzi P, Natale V, Barbolini C, Teglio L, DiMicco R. The effect of tibolone versus continuous combined norethisterone acetate and oestradiol on memory, libido and mood of postmenopausal women: a pilot study // Maturitas 2000;36:223-9.

33. Sherwin B, Tulandi T. "Add back" estrogen reverses cognitive deficits induced by gonadotropin-releasing hormone antagonist in women with leiomyomata uteri // J Clin Endocrinol Metab 1996;81:2545-9.

34. Yaffe K, Sawaya G, Leideburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia // JAMA 1998;279:688-95.

35. Shaywitz S, Shaywitz B, Pugh K, et al. Effect of estrogen on brain activation patterns in postmenopausal women during working memory tasks // JAMA 1999;281:1197-202.

36. Laan E, Van Lunsen RH. Hormones and sexuality in postmenopausal women: a psychophysiological study // J Psychosom Obstet Gynaecol 1997;18:126-33.

37. Zumoff B, Rosenfeld RS, Strain GW. Sex differences in the 24 hour mean plasma concentrations of dehydroisoandrosterone (DHA) and dehydroisoandrosterone sulfate (DHAS) and the DHA to DHAS ratio in normal adults // J Clin endocrinol Metab 1980;51:330-4.

38. Davis SR, McCloud PI, Strauss BJG, Burger HG. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality // Maturitas 1995;21:227-36.

39. Laan E, Van Lunsen RH, Everaerd W. The effects of tibolone on vaginal blood flow, sexual desire and arousability in postmenopausal women // Climacteric 2001;4:28-41.

40. Morris E, Wilson P, Robinson J, Rymer J. Long term effects of tibolone on the genital tract in postmenopausal women // Br J Obstet Gynaecol 1999;106:954-9.

41. Basson R. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications // J Urol. 2000 Mar;163(3):888-93.

42. Beral V., Bull D., Reeves G. Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study // Lancet. 2005 Apr 30-May 6;365(9470):1543-51.

43. de Vries C.S., Bromley S.E., Thomas H. Tibolone and endometrial cancer: a cohort and nested case-control study in the UK // Drug Saf. 2005;28(3):241-9.

44. Markiewicz L., Gurside E. In vitro evaluation of estrogenic, estrogen antagonistic and progestagenic effects of a steroidal drug (Org OD-14) and its metabolites on human endometrium // J Steroid Biochem 1990;35:535-41.

45. Castelo-Branco C., Vicente J.J., Figueras F. Comparative effects of estrogens plus androgens and tibolone on bone, lipid pattern and sexuality in postmenopausal women // Maturitas. 2000 Feb 15;34(2):161-8.

Клиника, диагностика, лечение вульвитов у женщин с сахарным диабетом в период пери- и постменопаузы

О.Р. Григорян

ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

В настоящее время сахарный диабет (СД) является одним из приоритетных направлений современной эндокринологии, а численность больных данным заболеванием составляет 177 млн человек [1, 3]. Причем основная часть больных (90 %) – это пациенты с СД 2 типа. Немногим менее чем за 20

лет число лиц, страдающих этим заболеванием, в мире увеличилось в 6 раз. Согласно прогнозам при сохранении таких темпов роста к 2010 г. численность таких больных на планете достигнет 221 млн человек, а к 2025 г. СД предположительно будут иметь уже более 300 млн человек. Это означает, что к 2025 г. распространенность СД в экономически развитых странах составит 7,6 %, в развивающихся – 4,9 % [2, 4].

В связи с тем что СД 2 типа часто не диагностируется в течение длительного времени, предполагается, что его фактическая распространенность в два-три раза превышает регистрируемую. В исследовании Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (Aus Diab) показано, что на каждый диагностированный случай СД 2 типа приходится один недиагностированный. Третье национальное исследование здоровья и питания (NHANES III), проведенное в США, также выявило высокий уровень распространенности недиагностированного СД 2 типа среди населения – в среднем он составляет 2,7 %, а среди мужчин и женщин в возрасте 50–59 лет – 3,3 % и 5,8 % соответственно [4–6].

Одним из ранних и первых признаков нарушения углеводного обмена у женщин старшей возрастной группы являются жалобы на так называемый диабетический вульвит – ранний маркер ве-

Таблица 1. Зависимость уровня pH, зрелости влагалищного эпителия, индекса вагинального здоровья от длительности основного заболевания у женщин с СД 1 типа

Длительность СД, лет (n = 214)	Уровень pH		Значение зрелости влагалищного эпителия		Индекс вагинального здоровья, баллы	
	Пременопауза	Постменопауза	Пременопауза	Постменопауза	Пременопауза	Постменопауза
I гр.: до 24,9 лет (n = 67)	5,8–6,5	6,9–7,6	50–60	40–50	3–4	2–3
II гр.: 25–39,9 лет (n = 86)	6,8–7,8	7,8–8,8	35–45	30–35	2*	1–2
III гр.: более 40 лет (n = 61)	8,0–9,0	> 9	25–30	< 25	1–2**	< 1

Примечание: *p < 0,01 по сравнению с группой I; **p < 0,001 по сравнению с группой I (критерий Ньюмена–Кейлса).