

О.А.МЕЛИХОВА, В.П.СМЕТНИК, д.м.н., профессор,  
ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова Росмедтехнологий, Москва

# Продукция андрогенов

## У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ И ПОСЛЕ ОВАРИЭКТОМИИ

Целью исследования являлось изучение уровней андрогенов у женщин в постменопаузе и после овариэктомии. У 30 женщин с овариэктомией и 20 женщин с возрастной постменопаузой был измерен общий тестостерон методом усиленной хемилюминесценции, свободный тестостерон в слюне методом усиленной люминесценции LIA, лютеинизирующий гормон (ЛГ), дегидроэпиандростерона-сульфат (ДГЭА-С) и глобулин, связывающий половые стероиды иммунохемилюминесцентным методом, свободный тестостерон ( $T_{св.}$ ) в крови вычисляли с помощью математической формулы. В 85% случаев у женщин после овариэктомии и в постменопаузе содержание  $T_{св.}$  в слюне не выходит за пределы нормального диапазона молодых здоровых женщин. У пациенток после овариэктомии наблюдалась умеренная зависимость ЛГ и ДГЭАС. Высокая аналитическая чувствительность использованного хемилюминесцентного метода определения  $T_{св.}$  в слюне обеспечивает возможность проведения первичного скрининга андрогенного статуса у женщин с повышенным риском развития дефицита Т.

*Ключевые слова: свободный тестостерон, овариэктомия, постменопауза*

**В** жизнедеятельности женского организма важную роль играют андрогены, однако в настоящее время отсутствует ясное представление об их синтезе в различные возрастные периоды жизни женщины, а также об их уровнях после проведения овариэктомии и в постменопаузе вследствие отсутствия высокоинформативных методов для определения общего и свободного тестостерона у женщин без симптомов гиперандрогении.

Надпочечники, яичники и периферическая биоконверсия циркулирующих прогормонов андрогенов являются источниками андрогенов у женщин. В надпочечниках синтезируется около 95% циркулирующего в сыворотке дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С), обладающего слабым андрогенным эффектом и являющегося прогормоном для синтеза ДГЭА.

В надпочечниках синтезируется около 50% дегидроэпиандростерона (ДГЭА), посредством периферической конверсии ДГЭА-С — 30%, а в яичниках — 20% [1]. Биологической активностью обладает как свободная, так и связанная с альбумином форма ДГЭА [2]. ДГЭА-С и ДГЭА синтезируются в сетчатой зоне коры надпочечников и стимулируются аденокортикотропным гормоном (АКТГ).

Андростендион (А) продуцируется надпочечниками и яичниками примерно в равных количествах. Помимо этого около 40% А образуется в процессе периферической биоконверсии ДГЭА [1]. Яичники синтезируют как А, так и тестостерон под воздействием лютеинизирующего гормона (ЛГ).

Являясь клинически наиболее важным циркулирующим андрогеном, тестостерон продуцируется как надпочечника-

ми (25%), так и яичниками (25%). Остальные 50% образуются в результате периферической биоконверсии циркулирующего А [1]. Только 1—2% общего циркулирующего тестостерона биологически активны, т.к. находятся в свободном состоянии, 65% его связано с ГСПС, а 35% — с альбумином.

Под влиянием фермента 5 $\alpha$ -редуктазы в тканях-мишенях тестостерон превращается в дигидротестостерон (ДГТ), обладающий максимальной андрогенной активностью. Уровни его в циркуляции незначительны и часто не отражают концентрацию в тканях [1].

Существуют доказательства того, что андрогены могут влиять на качество жизни женщин как в репродуктивном периоде, так и в постменопаузе. Так, распространение андрогенных рецепторов как в репродуктивных, так и в нерепро-

дуктивных органах и тканях: эндометрии, яичниках, маточных трубах, почках, щитовидной и молочной железах, толстом кишечнике, легких и надпочечниках является доказательством системного влияния андрогенов на женский организм [3]. Рецепторы к тестостерону обнаружены также в некоторых областях головного мозга, участвующих

в регуляции настроения, поведения, половой функции и когнитивных особенностей, костной ткани, волосных фолликулах, скелетных мышцах, жировой ткани. Андрогены влияют на плотность костной ткани, массу и силу мышц, распределение жировой ткани, сексуальную и познавательную функции и ощущение общего благополучия.

По мнению ряда исследователей, у женщин в постменопаузе и после двусторонней овариэктомии происходит снижение концентрации общего Т [4, 5], клинически характеризуемое нарушением сексуальной функции, потерей энергии, выраженной мышечной слабостью и депрессией. К сожалению, в настоящее время отсутствуют достаточно чувствитель-

**■ Андрогены влияют на качество жизни женщины и в репродуктивный период, и в постменопаузе. Недостаток тестостерона приводит к нарушению сексуальной функции, депрессии, снижению мышечного тонуса.**

ные пробы для определения уровня андрогенов в низком диапазоне величин [6]. Неудовлетворительные и зачастую неприемлемые результаты определения общего тестостерона автоматизированными системами послужили основанием поиска альтернативных технологий и прежде всего прямого и доступного метода определения свободной формы тестостерона как наиболее адекватного маркера андрогенного статуса у женщин.

Цель исследования состояла в определении уровней андрогенов у женщин в постменопаузе и после овариэктомии.

В исследовании участвовали 30 женщин с овариэктомией в возрасте от 30 до 67 лет (средний возраст —  $53,5 \pm 1,5$  года), с ИМТ — от 16,9 до  $40,1 \text{ кг/м}^2$  (в среднем  $28,6 \pm 1,2$ ).

В группу сравнения вошли 20 женщин с возрастной постменопаузой в возрасте от 43 до 70 лет (средний возраст —  $57,5 \pm 1,4$ ), с ИМТ — от 20,5 до  $33,3 \text{ кг/м}^2$  (в среднем  $26,1 \pm 0,9$ ).

Постменопауза была диагностирована по отсутствию менструаций и фолликулярного аппарата в яичниках при проведении УЗИ, а также по повышенному уровню ФСГ и низкому уровню E2 в сыворотке. В исследовании участвовали

пациентки, не принимающие заместительную гормональную терапию либо отменившие ее минимум за 3 месяца до включения в исследование.

Уровни общего тестостерона (Т), свободного тестостерона, андростендиона и ДГЭА-С в крови и свободного тестостерона в слюне измерялся у всех пациенток в период постменопаузы и после овариэктомии.

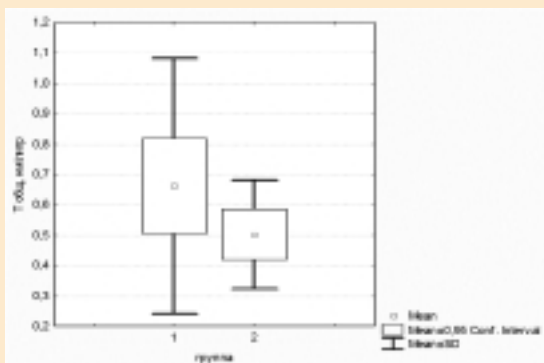
Для определения уровней общего Т, свободного Т, андростендиона, ДГЭА-С образцы крови были взяты из локтевой вены между 8.00 и 10.00 утра в день сбора слюны. Образцы сыворотки были заморожены и хранились при температуре  $-80^\circ\text{C}$  до определения уровней гормонов, что было осуществлено в конце исследования.

Общий тестостерон ( $T_{\text{общ}}$ ) в образцах сыворотки определяли методом усиленной хемилюминесценции с помощью автоматического анализатора Vitros Eci (Ortho-Clinical Diagnostics, J&J, Великобритания).

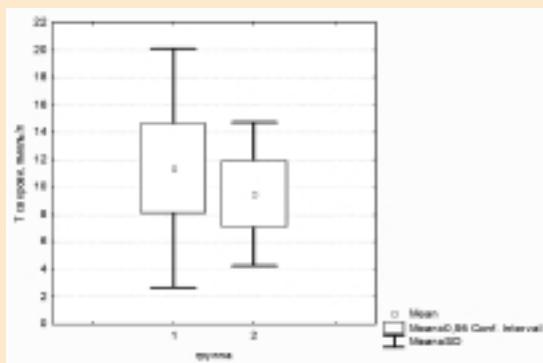
Определение содержания лютеинизирующего гормона (ЛГ), ДГЭА-С и глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), проводили иммунохемилюминесцентным методом наборами фирмы Roche, анализатор Elecsys.

**■ Исследование проводилось у женщин с естественной постменопаузой и после овариэктомии для оценки уровня андрогенного статуса.**

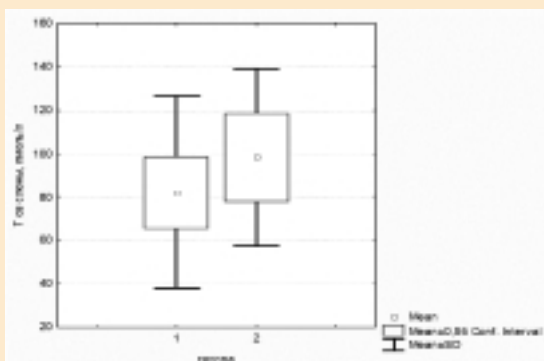
**Рисунок 1. Сравнительные уровни  $T_{\text{общ}}$  в крови (нм/л) у обследованных групп женщин**



**Рисунок 2. Сравнительные уровни  $T_{\text{св}}$  в крови (пмоль/л) у обследованных групп женщин**



**Рисунок 3. Сравнительные уровни  $T_{\text{св}}$  в слюне (пмоль/л) у обследованных групп женщин**



**Рисунок 4. Сравнительные уровни  $T_{\text{св}}$  в слюне (пмоль/л) у обследованных групп женщин**



Вычисление концентрации свободного тестостерона в крови проводили с помощью математической формулы, использующей показатели содержания в крови общего тестостерона и ГСПС (A.Vermeulen, 1999) (сайт в Интернете <http://www.issam.ch/freetesto.htm>).

Образцы слюны были собраны в специальные контейнеры (SaliCaps®, IBL) с трубкой, изготовленные из материала, который не абсорбирует стероиды. Слюна была собрана строго натощак, без чистки зубов или жевания жвачки. Требовалось примерно 2 минуты, чтобы собрать необходимое количество слюны (0,6—0,8 мл). Слюна не должна быть контаминирована кровью, концентрация тестостерона в которой в 10—15 раз выше, чем в слюне. Такие пробы исключали из анализа. Собранная слюна хранилась при  $-20^{\circ}\text{C}$ . Перед тестированием образцы слюны размораживали и центрифугировали.

Определение свободного тестостерона в слюне ( $T_{\text{св}}$ ) проводили методом усиленной люминесценции LIA (фирма IBL, Гамбург, Германия).

В ходе проведенного сравнительного анализа был показан высокий уровень ЛГ у пациенток после овариэктомии и в постменопаузе:  $42,65 \pm 4,45$  МЕ/л и  $35,39 \pm 3,62$  МЕ/л соответственно, однако между группами достоверных различий не отмечалось ( $p > 0,05$ ).

Уровни общего Т в обеих группах находились в пределах нормы, по группам статистически не отличались, составляя у больных с овариэктомией  $0,66 \pm 0,08$  нмоль/л, а в группе сравнения у женщин с возрастной менопаузой —  $0,50 \pm 0,04$  нмоль/л ( $p > 0,05$ ) (рис. 1).

$T_{\text{св}}$  крови также находился в пределах нормы и не отличался между группами, составляя  $11,36 \pm 1,59$  пмоль/л и  $9,49 \pm 1,16$  пмоль/л соответственно ( $p > 0,05$ ) (рис. 2).

$T_{\text{св}}$  слюны не отличался между группами и составлял  $82,15 \pm 8,07$  пмоль/л и  $98,28 \pm 9,60$  пмоль/л соответственно ( $p > 0,05$ ) (рис. 3).

У женщин с овариэктомией концентрация  $T_{\text{св}}$  слюны ниже нормативных показателей отмечалась в 10% случаев, выше — в 3,3% случаев, а у женщин в постменопаузе, соответственно, в 5 и 5% случаев (рис. 4).

Уровни ДГЭА-С у женщин с овариэктомией были снижены в 46,7% случаев, у женщин с физиологической менопаузой — в 70% случаев по сравнению с нормальными значениями для женщин репродуктивного возраста.

Однако у больных с овариэктомией уровни ДГЭА-С ( $3460,2 \pm 342,3$  нмоль/л) отличались от показателей группы сравнения. При физиологической менопаузе показатели ДГЭА-С ( $2311,1 \pm 241,0$  нмоль/л) статистически достоверно были ниже ( $p < 0,05$ ) (рис. 5).

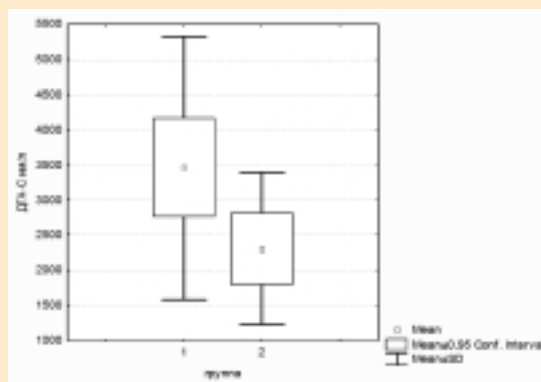
Уровни андростендиона у женщин обеих групп находились в пределах нормы и не имели достоверных различий ( $p > 0,05$ ).

**■ Существуют значимые различия по андрогенному статусу (ДГЭА-С) у женщин в постменопаузе и у женщин с хирургической овариэктомией.**

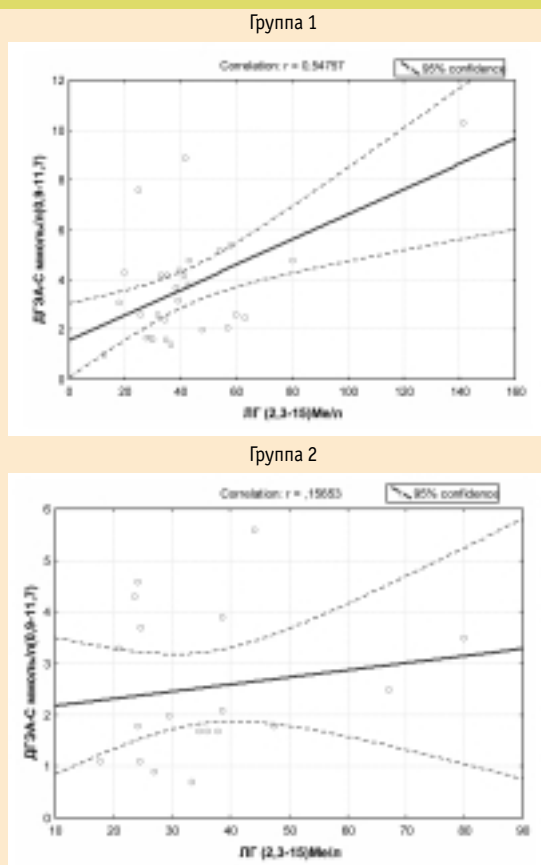
Интересно отметить, что у пациенток после овариэктомии (группа 1) наблюдалась корреляционная связь ЛГ и ДГЭА-С ( $r = 0,548$ ) ( $p < 0,05$ ). При более высоких уровнях ЛГ повышался и уровень ДГЭА-С, в то время как у пациенток в постменопаузе (группа 2) такой корреляции не наблюдалось ( $r = 0,157$ ) ( $p > 0,05$ ) (рис. 6).

Настоящее исследование демонстрирует, что в постменопаузе яичники все еще могут секретировать андрогены, одна-

**Рисунок 5. Сравнительные уровни ДГЭА-С (нмоль/л) у обследованных групп женщин**



**Рисунок 6. Зависимость уровней ЛГ и ДГЭА-С у женщин после овариэктомии (группа 1) и в постменопаузе (группа 2)**





ко более значительную роль стероидогенеза андрогенов в постменопаузе все же играют надпочечники. В период постменопаузы и после овариэктомии уровень в крови общего и свободного Т находился в пределах нормы и не имел достоверных различий между группами. У 10% женщин с овариэктомией и у 5% женщин в постменопаузе отмечалась концентрация  $T_{CB}$  слюны ниже нормативных показателей. Однако статистически значимых различий между группами выявлено не было ( $p>0,05$ ). В ходе анализа индивидуальных показателей было выявлено, что в 85% случаев у женщин после овариэктомии и в постменопаузе содержание  $T_{CB}$  в слюне не выходит за пределы нормального диапазона молодых здоровых женщин. Уровни ДГЭА-С у женщин с овариэктомией и физиологической менопаузой были снижены по сравнению с нормативными значениями для женщин репродуктивного возраста, но снижение у разных пациенток варьировало. Хорошо известно, что уровень ДГЭА-С в плазме постепенно снижается с возрастом, главным образом у женщин, независимо от менопаузы [7, 8]. Уровни андростендиона у женщин из обеих групп находились в пределах нормы и не имели достоверных различий. Таким образом, наши результаты показали, что у женщин с хирургической и возрастной постменопаузой, сопоставимых по возрасту и ИМТ, отсутствуют значимые различия в содержании общего тестостерона, свободного тестостерона в слюне, а также расчетного свободного Т в крови.

Эти результаты отличаются от многих предыдущих исследований [9, 7, 10]. В исследовании Laughlin и др. [7] уровни тестостерона и андростендиона в плазме были, соответственно, на 40 и 10% ниже у женщин, прошедших овариэктомию, чем у женщин в период постменопаузы с интактными яичниками. По мнению других авторов, после двухсторонней овариэктомии уровень тестостерона в крови снижается на 50% [5]. Однако в результате исследований Couzinet и соавт. в 2001 г. у женщин периода постменопаузы и после овариэктомии, имеющих нормальную функцию надпочечников, были обнаружены нормальные уровни андрогенов, в отличие от женщин с надпочечниковой недостаточностью, с очень низкими, почти неопределяемыми уровнями общего и свободного тестостерона, андростендиона и DHEA, независимо от наличия или отсутствия яичников [11]. Результаты нашего исследования совпали с этими данными.

Результаты публикаций о разнонаправленном изменении концентрации тестостерона в различные периоды у женщин во многом связаны с несовершенством методов определения общего Т. Все существующие в настоящее время методы иммуноанализа тестостерона приводят к завышению его уровня и могут быть использованы только для диагностики синдрома гиперандрогении. Кроме того, в большинстве опубликованных работ относительно динамики андрогенов у женщин речь идет об уровне общего тестостерона как о критерии андрогенного статуса, тогда как биологическую активность в тканях-мишенях обеспечивает только свободная форма тестостерона. Определение уровня циркулирующего общего тестостерона нельзя рассматривать в качестве критерия андрогенного статуса, т.к. 65% его связано с ГСПС, а 35% — с альбу-



**ЛивИАЛ®**  
тиболона

- Терапия климактерических симптомов (приливы, потливость, бессонница, раздражительность) (3,4,7)
- Увеличение минеральной плотности костной ткани (4,7)
- Улучшение качества сексуальной жизни (7)
- Положительное влияние на настроение (6)
- Хорошая переносимость (3,7)

**ЛивИАЛ®**  
Состав: активное вещество: тиболона - 2,5 мг.

**Показания:** лечение симптомов острой и хронической недостаточности у женщин в постменопаузе, профилактика остеопороза у женщин в постменопаузе, снижение высокого риска возникновения переломов, а при непереносимости других групп препаратов, применяемых для профилактики остеопороза.

**Противопоказания:** беременность, кормление грудью, период менее года после последней менструации, диагностированный (в том числе в прошлом — в анамнезе) рак молочной железы или подозрение на него, диагностированный (в том числе в анамнезе) злокачественный эстрогензависимый опухоль (например, рак эндометрия) или подозрение на них, кровотечения из влагалища, тяжелой гипертонии, желтуха, гиперлипидемия (гиперлипидемия, заболевания печени), любые тромбоэмболические заболевания (артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, инсульт или транзиторная ишемическая атака), сердечно-сосудистая недостаточность в стадии декомпенсации, острое заболевание печени или заболевание печени в анамнезе, после которого наблюдалась форма лечения не переносилась к норме, тяжелая почечная недостаточность, порфирия, атеросклероз, возникший во время беременности или при лечении гормональными препаратами, установленная повышенная чувствительность к препаратам.

**Побочное действие:** подобно любым другим лекарственным средствам, препарат ЛивИАЛ® может оказывать побочное действие. Большинство побочных эффектов носят слабо выраженный характер.

**Режим применения:** препарат ЛивИАЛ® предназначен для приема внутрь. Каждый день принимать по одной таблетке в одно и то же время, запивая водой или чаем.

**Список литературы**

1. Laughlin M.B. et al. Dose-dependent effects of tibolone on osteoporosis symptoms. *International Journal of Obstetrics and Gynecology*, October 2002, Vol. 308, pp. 1109-14. 2. Kallman M. et al. A double-blind, randomized trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, August 2004, Vol. 110, pp. 984-912. 3. Ohta M, Shimizu A, Uemura M, Ishikawa O. Treatment of osteoporosis with tibolone 2.5 mg QD in combination with low-dose bisphosphonate and vitamin D. *Menopause*, 1999; 6: 303-308. 4. O'Brien K. Prevention of Postmenopausal Bone Loss Using Tibolone or Conventional Hormone or Transdermal Hormone Replacement Therapy with 17β-Estradiol and Drospirenone. *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 22, No. 10, 2007, pp. 995-1012. 5. Gallagher J.C. Prevention of Bone Loss with Tibolone in Postmenopausal Women: Results of the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001; 83(12): 4717-4726. 6. Kallman M. et al. Hormonal changes induced by tibolone and estradiol/medroxyprogesterone acetate. *Men. Wkly. J. Fertil. Women. Med.* 2000; 14: Aug - 45 (4): 273-8. 7. Исследования по применению препарата ЛивИАЛ®. 8. Caster G. et al. Effects, tolerability, and side effects of tibolone treatment in postmenopausal women. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2006; 94:281-6.

**MSD** ООО «Мед. Фарма. Системы»  
Россиа, 119040, Москва, ул. Шаболовская, д. 10, корпус 2  
Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-04

Copyright © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Раппаху Стэйтс, Нью-Джерси, США. Все права защищены.

мином. Тестостерон, связанный с белками, теряет биологическую активность. Только свободная форма тестостерона, составляющая только 1–2%, обеспечивает его специфические эффекты в тканях-мишенях. Специальная рабочая группа экспертов Международной ассоциации эндокринологов сделала заключение о нежелательности использования концентрации циркулирующего общего тестостерона у женщин в качестве критерия их андрогенного гомеостаза [12]. В нашем исследовании в качестве критерия андрогенного статуса обследуемых женщин мы использовали концентрации свободного тестостерона в слюне методом хемилюминесцентного иммуноанализа, коррелирующего с методом масс-спектрометрии, используемым как референсный метод для определения стероидных гормонов [13].

Полученные нами результаты исследования поддерживают точку зрения, что постменопаузальный яичник может сохранять стероидогенную способность синтезировать андрогены. Однако, принимая во внимание отсутствие существенной разницы в уровнях андрогенов у женщин в постменопаузе и после двухсторонней овариэктомии, нельзя не предположить наличие иного источника андрогенов у женщин в постменопаузе.

Известно, что с возрастом у мужчин и женщин наблюдается уменьшение размера сетчатой зоны коры надпочечников. Наряду с уменьшением клеток в сетчатой зоне, снижается их реакция на стимуляцию АКТГ. В исследовании Паркер и др. отмечено, что у женщин в постменопаузе синтез ДГЭА надпочечником был снижен после стимуляции АКТГ по сравнению с женщинами периода пременопаузы [14]. До сих пор недостаточно изучен вопрос о регуляции гипофизом синтеза андрогенов в коре надпочечников. Полагают, что основным регулирующим фактором синтеза андрогенов в коре надпочечников, как и для других кортикостероидов, является АКТГ, т.к. его введение сопровождается увеличением концентрации как кортизола, так и ДГЭА. При ингибировании продукции АКТГ снижается и уровень ДГЭА. Однако в ряде случаев подобной корреляции не наблюдалось [15]. Установлено, что возрастное снижение уровня ДГЭА в периферической крови, как правило, сопровождается практически не измененной концентрацией в крови кортизола. Это может указывать на существование других факторов регуляции, кроме АКТГ [15]. Таким образом, можно предположить, что синтез андрогенов в надпочечниках у женщин в постменопаузе осуществляется под воздействием повышенного уровня ЛГ.

В ходе нашего исследования при сопоставимых уровнях ЛГ обеих групп была выявлена умеренная зависимость ЛГ и

**■ Яичники в период постменопаузы могут сохранять способность синтеза андрогенов.**

**■ У женщин с повышенным риском развития дефицита тестостерона рекомендован скрининг на определение свободного тестостерона в слюне, а в случае гипандрогении — назначение заместительной гормональной терапии.**

ДГЭА-С у пациенток после овариэктомии. При более высоких уровнях ЛГ повышался и уровень ДГЭА-С, в то время как у пациенток в постменопаузе такой корреляции не наблюдалось.

Учитывая полученные результаты, можно предположить, что после овариэктомии, сопровождающейся резким повышением уровня ЛГ, происходит компенсаторная стимуляция коры надпочечников для более мощного синтеза андрогенов, в отличие от возрастной постменопаузы с интактными яичниками, когда уровень ЛГ повышается постепенно.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют, что в 85% случаев у женщин после овариэктомии и в постменопаузе содержание  $T_{св.}$  в слюне не выходит за пределы нормального диапазона молодых здоровых женщин. Высокая аналитическая чувствительность использо-

**■ После овариэктомии происходит компенсаторное стимулирование коры надпочечников в связи с высоким уровнем ЛГ.**

ванного нами метода определения  $T_{св.}$  в слюне [6,2 пмоль/л (1,8 пг/мл)] обеспечивает возможность проведения первичного скрининга андрогенного статуса у женщин с повышенным

риском развития дефицита тестостерона. Повышенные уровни ЛГ в постменопаузе способствуют синтезу андрогенов в постменопаузальных яичниках и надпочечниках.

Поскольку у некоторых пациентов в постменопаузе и после овариэктомии был обнаружен андроген-дефицит, возникает вопрос о терапии андрогенами. Учитывая, что в настоящее время как в России, так и в США не зарегистрированы препараты андрогенов для женщин, в подобных случаях обосновано применение препарата Ливиял (тиболона), обладающего эстрогенными, гестагенными и андрогенными свойствами.

В России Ливиял (тиболона) зарегистрирован в 1995 г., и с этого времени накапливался опыт клинического применения. Тиболона, так же как и эстроген-гестагены, эффективно улучшает психологические, соматические и вазомоторные симптомы у женщин в постменопаузе и после овариэктомии — частота симптомов снижается на 92%

после 3-месячной терапии [16]. Однако Ливиял, в отличие от эстроген-гестагенов, улучшает либидо и сексуальность, что подтверждено данными и других авторов [17, 18, 19]. Повышение либидо происходит посредством центрального эффекта. Стимулирующее действие 4-Δ изомера тиболона осуществляется через связывание с андрогенными

рецепторами. Дополнительное преимущество тиболона перед традиционной терапией — его супрессивное влияние на глобулин, связывающий половые стероиды (ГСПС), что в свою очередь ведет к повышению уровня свободного тестостерона. Кроме того, Ливиял оказывает положительные нейроэндокринные эффекты, улучшая серотонин- и опиоидергический тонус и достоверно повышая синтез нейростероида аллопрег-

ненолона — стероида с седативным и анксиолитическим эффектами [17]. Согласно нашим данным и слепым плацебо-контролируемым международным исследованиям, Ливиал не стимулирует эндометрий и не требует назначения гестагенов (уровень доказательства А) [16].

In vitro исследования показали, что тиболон ингибирует продукцию эстрадиола и пролиферацию в ткани молочной железы, а также стимулирует апоптоз [20].

Лечение Ливиалом оказывает благоприятный эффект на молочные железы, т.е. отмечены выраженное снижение плотности молочной железы и прогрессирующая трансформация паренхимы в жировую ткань [21].

На фоне терапии Ливиалом происходит значимый прирост минеральной плотности кости в поясничном отделе позвоночника (+3,1%) [23]. Ливиал также оказывает протектив-

ное влияние на проксимальный отдел бедра и скелет в целом [22].

Таким образом, Ливиал — уникальное лекарственное вещество, обладающее эстрогенным, прогестагенным и андрогенным эффектами. Это действие обусловлено активацией различных типов рецепторов в различных тканях, а также взаимодействием с некоторыми ферментными системами. Поэтому в костях отмечена тканевая стимуляция, а в эндометрии и молочной железе она отсутствует. Улучшение настроения и либидо обусловлено как эстрогенным, так и андрогенным эффектами (прямыми и/или опосредованными) на ЦНС. Выявлен нейтральный эффект на сердечно-сосудистую систему. Доказан явный профилактический и лечебный эффект при остеопорозе, отмечено снижение риска переломов.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Burger H.G. Androgen production in women. *Fertil Steril.* 2002 Apr;77 Suppl 4: S3—5. Review.
2. Гончаров Н.П., Кацня Г.В., Нижник А.Н. В монографии «Формула жизни». М.: изд-во «Адамант», 2004. — С. 16.
3. Wilson C.M., Mc Phaul M.S. A and B forms of the androgen receptor are expressed in a variety of human tissues. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1996; 120:51—7.
4. Sowers M.R., Jannausch M., Randolph J.F., McConnell D., Little R., Lasley B., Pasternak R., Sutton-Tyrrell K., Matthews K.A. Androgens are associated with hemostatic and inflammatory factors among women at the mid-life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Nov; 90(11): 6064—718.
5. Nappi R. Androgens and postmenopausal sexuality. *Proceedings 8th European congress of menopause*, London, UK, May 16—20, 2009, p. S10.
6. Guay A.T. Screening for androgen deficiency in women: methodological and interpretive issues [Text] / A.T.Guay // *Fertil. Steril.* — 2002. — Vol. 77. — P. 6—10.
7. Laughlin G.A., Barrett-Connor E., Kritz-Silverstein D., von Muhlen D 2000 Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women: the Rancho Bernardo study. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 645—651.
8. Belanger A., Candas B., Dupont A. et al. 1994 Changes in serum concentrations of conjugated and unconjugated steroids in 40— to 80-year-old men. *J Clin Endocrinol Metab* 79: 1086—1090.
9. Sluifmer A.V., Heineman M.J., De Jong F.H., Evers J.L.H. 1995 Endocrine activity of the postmenopausal ovary: the effects of pituitary down-regulation and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 2163—2167.
10. Davis S. 1999 Androgen replacement in women: a commentary. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 1886—1891.
11. Couzinet B., Meduri G., Lecce M., Young J., Brailly S., Loosfelt H., Milgrom E. and Schaison G. 2001. The Postmenopausal Ovary Is Not a Major Androgen-Producing Gland. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 5060—5066.
12. William Rosner, Richard J. Auchus, Ricardo Azziz, Patrick M. Sluss, and Hershel Raff Utility, Limitations, and Pitfalls in Measuring Testosterone: An Endocrine Society Position Statement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Feb 2007; 92: 405—413.
13. Гончаров Н.П. Диагностическая значимость определения общего тестостерона в сыворотке и свободного биологически активного тестостерона в слюне у мужчин / Н.П.Гончаров, Г.В.Кацня, А.Д.Добрачева // *Проблемы эндокринологии.* — 2007. — № 3. — С. 30—35.
14. C. Richard Parker, Jr., Scott M. Slayden, Ricardo Azziz, S. Lolita Crabbe, Gene A. Hines, Larry R. Boots, and Sejong Bae 2000 Effects of Aging on Adrenal Function in the Human: Responsiveness and Sensitivity of Adrenal Androgens and Cortisol to Adrenocorticotropin in Premenopausal and Postmenopausal Women *J Clin Endocrinol Metab.*
15. Гончаров Н.П., Колесникова Г.С. В монографии «Кортикостероиды: метаболизм, механизм действия и клиническое применение». М.: изд-во «Адамант», 2002. — С. 35.
16. Hammar M. et al. A double-blind, randomized trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *BJ Obstet Gyn* 1998; 105: 904—11.
17. Genazzani A.R., 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.
18. Nappi R.E., Federghini F., Sampaolo P., Vaccaro P., De Leonardi C., Albani F., Saloni A., Polatti F. Clitoral circulation in postmenopausal women with sexual dysfunction: a pilot randomized study with hormone therapy. *Maturitas* 2006;55: 288—295.
19. Egarter C., Huber J., Leikermoser R., Haiddbauer R., Pusch H., Fischl E., Putz M. Tibolone versus conjugated estrogens and sequential progestogen in the treatment of climacteric complaints.
20. Kloosterboer H.J. et al. Tibolone: a compound with tissue specific inhibitory effects on sulfatase., *Mol Cell Endocrinol* 2001.
21. Lundstrom E., Christow A., Svane G. et al. Effects of tibolone and a continuous combined HRT regimen on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynaecol* 2002; Q2.
22. Rymer et al. Ten years of treatment with tibolone 2.5 mg daily: effects on bone loss in postmenopausal women. *Climacteric* 2002; 5: 390—8.
23. J.C.Gallagher, David J. Baylink, Ruth Freeman, and Michael McClung. Prevention of Bone Loss with Tibolone in Postmenopausal Women: Results of Two Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 86 (10): 4717—4726.



В.Н.ПРИЛЕПСКАЯ, д.м.н., проф., А.С.АНКИРСКАЯ, д.м.н., проф., Г.Р.БАЙРАМОВА, к.м.н., С.М.КУЛИКОВ,  
ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова» Минздравсоцразвития России,  
Гематологический научный центр РАМН, Москва

# Эпидемиологические аспекты и факторы риска

## РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

**Цель статьи** — анализ данных о распространенности ХРВК, его возрастных особенностях, зависимости частоты перехода острого ВВК в ХРВК от основных факторов риска, социально-демографических характеристик.

**Материал и методы:** в предварительной фазе обследованы 35 869 женщин, из которых отобраны в основную фазу 13 866 с подтвержденным диагнозом ВВК (бактериоскопическим и культуральным методом). 13 473 женщины дали свое согласие на участие в интервьюировании гинекологом, которое проводилось с помощью анкеты.

**Результаты:** диагноз ХРВК установлен у 17,3% обследованных женщин, преимущественно репродуктивного возраста. Выявлен риск перехода ВВК в ХРВК при сахарном диабете (OR 7,7 (3,2—18,3,  $p \leq 0,0001$ )), патологии щитовидной железы (OR 8,6 (4,3—17,5,  $p \leq 0,0001$ )), частых простудных заболеваниях (OR 7,9 (3,9—16,4,  $p \leq 0,0001$ )), ОРВИ, гриппе (OR 14,2 (4,4—45,7,  $p < 0,0001$ )), приеме антибиотиков (OR 5,0 (1,5—16,9,  $p = 0,0001$ )).

**Заключение:** ведущими факторами развития ХРВК являются эндогенные состояния и экзогенные факторы, приводящие к снижению адаптационных способностей организма.

*Ключевые слова:* вульвовагинальный кандидоз, патологии шейки матки, репродуктивный возраст, гинекологическое обследование, вульвовагинит

**Х**ронический рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз (ХРВК) — распространенное заболевание, длительное течение которого сопровождается выраженными клиническими проявлениями, а малоэффективное применение различных лекарственных средств, отсутствие желаемого эффекта от проводимой терапии приводят к развитию у больных психосоматических нарушений и оказывают неблагоприятное воздействие на состояние организма в целом, снижая качество жизни пациенток.

Изучение эпидемиологической ситуации в нашей стране и за рубежом свидетельствует о высокой социальной значимости кандидозной инфекции, т.к. она играет существенную роль в развитии воспалительных процессов нижнего отдела гениталий, патологии шейки матки, невынашивания беременности,

преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела [2].

Ежегодно заболеваемость ВВК как у нас в стране, так и за рубежом увеличивается [10]. В США ежегодно регистрируется около 13 млн случаев кандидозного вагинита, что составляет 10% женского населения страны. За последние годы резко возросла частота вульвовагинального кандидоза и в России. По данным ряда авторов [1, 5], ВВК занимает до 20—30% в структуре инфекций влагалища.

В то же время сведения о частоте встречаемости ВВК в настоящее время могут не отражать истинную картину и не достаточно контролироваться из-за высокого процента самолечения пациенток [12]. Кроме того, распространенность ВВК неодинакова в разных возрастных группах [9], пик ее приходится на репродуктивный возраст. Точные данные о распространенности ВВК среди женского населения могут быть получены лишь при

сплошном обследовании и являются значительно более высокими, чем регистрируются в гинекологических клиниках [10].

**■ Целью исследования явился анализ данных о распространенности ХРВК, его возрастных особенностях, зависимости частоты перехода острого ВВК в ХРВК от основных факторов риска, социально-демографических характеристик.**

Основными факторами риска развития хронического вульвовагинального кандидоза считают беременность, использование различных средств контрацепции, лечение антибиотиками и сахарный диабет. Однако у большинства женщин не удается выявить четкий предрасполагающий фактор [7]. Несмотря на то что в литературе этот вопрос широко обсуждается, в нашей стране отсутствуют масштабные эпидемиологические исследования, позволяющие выделить наиболее значимые факторы риска, знание которых позволит обосновать алгоритмы ведения данного контингента женщин.

Целью исследования явился анализ данных о распространенности ХРВК, его возрастных особенностях, зависимости частоты перехода острого ВВК в ХРВК от основных факторов риска, социально-демографических характеристик.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящем исследовании приняли участие 315 врачей-гинекологов из различных регионов Российской Федерации.

Исследование выполнено при поддержке фирмы Pfizer (координатор исследования — руководитель научно-поликлинического отделения ФГУ «НЦ АГиП им. В.И.Кулакова» Минздравсоцразвития России профессор В.Н.Прилепская).

В соответствии с поставленными задачами была разработана специальная карта, состоящая из нескольких разделов: общая часть включала медико-социальный и общий анамнез женщин; специальная часть — паритет беременности и родов, методы контрацепции, перенесенные гинекологические заболевания, в т.ч. ВВК, обследование и лечение.

Дизайн исследования был следующим. Параллельно проводили две фазы исследования — предварительная фаза (А) и основная фаза (Б).

В предварительной фазе происходили формирование группы потенциальных участников исследования и отбор из них тех, кто отвечает определенным критериям:

- пациентка пришла на обычный прием к врачу-гинекологу без специального приглашения принять участие в исследовании;
- это первый по данному эпизоду ВВК визит к врачу-участнику данного исследования;
- предварительный диагноз: вульвовагинит, который ставится после клинического обследования пациентки.

Проводили гинекологический осмотр, микробиологическое обследование (микроскопия вагинального мазка + культуральный метод).

Основная фаза исследования включала пациенток, отвечающих следующим критериям:

- пациентка включена в протокол предварительной фазы (А);
- пациентка не беременна на момент исследования;
- диагноз ВВК подтвержден методами микробиологического анализа;
- пациентка дала информированное согласие на интервьюирование, т.е. участие в исследовании, и подписала информированное согласие.

В предварительной фазе обследованы 35 869 женщин (в т.ч. беременные), из которых отобраны в основную фазу 13 866 (38,7%) пациенток. Из этой группы 13 473 женщины дали свое согласие на

участие в исследовании.

Женщин, соответствовавших критериям отбора и давших согласие на участие в исследовании, интервьюировал врач-гинеколог. Пациентка отвечала на следующие вопросы:

- возраст;
- профессия;
- менархе;
- начало половой жизни;
- количество половых партнеров;
- количество половых контактов (в неделю);
- возраст вступления в брак;
- беременности в анамнезе;
- количество родов;
- количество аборт или выкидышей;
- в каком возрасте впервые были эпизоды ВВК (указывается текущий возраст, если первый эпизод ВВК);
- сколько раз за последние 12 месяцев были эпизоды ВВК (включая текущий);
- сопутствующие хронические заболевания органов и систем.

Статистическая обработка полученных результатов (описательная статистика, однофакторный дисперсионный анализ, многофакторный логистический анализ) проведена в лаборатории биостатистики

Гематологического научного центра РАМН (руководитель — к.т.н. С.М.Куликов).

Полученные цифровые данные обрабатывали с помощью метода вариационной статистики, позволяющей вычислить необходимые параметры для определения достоверной значимости результатов исследования.

Среднюю статистическую величину  $M$ , среднеквадратическое отклонение  $G$ , ошибку средней  $m$  и коэффициенты корреляции  $r$  вычисляли на компьютере ИВС/PC Pentium с использованием пакета прикладных программ для статистической обработки «Excel» версия 7.0, раздел «Анализ данных», подраздел «Описательная статистика».

**■ В предварительной фазе обследованы 35 869 женщин (в т.ч. беременные), из которых отобраны в основную фазу 13 866 (38,7%) пациенток.**

**■ Исследование выполнено при поддержке фирмы Pfizer (координатор исследования — руководитель научно-поликлинического отделения ФГУ «НЦ АГиП им. В.И.Кулакова» Минздравсоцразвития России профессор В.Н.Прилепская).**



Для определения достоверности различий между выборками использовали критерий Стьюдента для несвязанных совокупностей. Различия между сравниваемыми величинами признавали статистически достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Женщины, обратившиеся с симптомами вульвовагинита (фаза А, без учета беременных), распределились по диагнозам следующим образом (табл. 1).

Из данных таблицы видно, что в 74,1% случаев был выявлен ВВК и ВВК в сочетании с другими инфекциями.

Из I группы была отобрана II группа (основная), состоящая из 13 473 женщин с верифицированным ВВК. 95,0% этих пациенток проживали в городских поселениях, 5,0% — в сельской местности.

Возрастная структура изучаемой группы женщин представлена в таблице 2.

Данные таблицы свидетельствуют, что около половины (45,2%) пациенток с ВВК находились в активном репродуктивном возрасте 20—29 лет. По мере увеличения возраста доля женщин с ВВК уменьшается.

Более половины женщин (55,0%) были служащими, каждая 5-я — работающая, каждая 10-я — домохозяйка, каждая 12-я — учащаяся школы или вуза, каждая 15-я — безработная.

Около половины пациенток имели высшее образование, несколько меньше (39,8%) — среднее специальное.

Семейное положение изучаемых женщин показало, что более половины пациенток (54,8%) состояли в браке, треть — не были замужем (33,7%); на долю вдов и разведенных приходилось около 10% (2,4 и 8,8% соответственно).

Анализ репродуктивной функции изучаемых женщин показал, что возраст менархе не отличался от среднепопуляционного —  $12,98 \pm 0,01$  года; половую жизнь пациентки начали в 18,8 года, в среднем указывали на 3 половых партнера, 2—3 контакта в неделю. В среднем женщины имели 2 беременности, которые в полтора раза чаще заканчивались абортами и выкидышами, чем родами.

Первые эпизоды ВВК возникли в  $23,2 \pm 0,06$  года, за год пациентки имели в среднем 2,1 эпизода ВВК. Далее мы про-

Таблица 1. Распределение пациенток по диагнозам (фаза А, без учета беременных)

| Диагноз                                     | Абс.   | %    |
|---------------------------------------------|--------|------|
| ВВК, в т.ч. ХРВК                            | 11 353 | 39,3 |
| ВВК и бактериальный вагиноз                 | 5663   | 19,6 |
| ВВК и ИППП                                  | 4392   | 15,2 |
| Бактериальный вагиноз                       | 5040   | 17,5 |
| Другие неинфекционные заболевания влагалища | 2420   | 8,4  |
| Итого                                       | 28 868 | 100  |

Таблица 2. Возрастная структура женщин с ВВК

| Возрастные группировки (лет) | Число женщин | %     |
|------------------------------|--------------|-------|
| <20                          | 1679         | 12,5  |
| 20—29                        | 6084         | 45,2  |
| 30—39                        | 3280         | 24,3  |
| 40—49                        | 1644         | 12,2  |
| > 50                         | 786          | 5,8   |
| Итого                        | 13 473       | 100,0 |

Таблица 3. Распределение пациенток с эпизодами ВВК в зависимости от поставившего диагноз ВВК

| Кто поставил диагноз             | Эпизод 1 (% к итогу) | Эпизод 2 (% к итогу) |
|----------------------------------|----------------------|----------------------|
| Врач-исследователь               | 95,2                 | 23,4                 |
| Другой гинеколог                 | 2,2                  | 41,8                 |
| Врач другой специальности        | 0,4                  | 5,0                  |
| Знакомая                         | 0                    | 1,6                  |
| Сама пациентка (самодиагностика) | 2,2                  | 28,2                 |
| Итого                            | 100,0                | 100,0                |

вели сравнительный анализ распределения пациенток с эпизодами ВВК в зависимости от того, кто поставил диагноз (табл. 3).

Результаты сравнения выявили следующее: если при первом эпизоде в 95,2% случаев диагноз устанавливал врач-исследователь и только в 2,2% — другой гинеколог и сама пациентка, то при возникновении второго эпизода наблюдалась иная закономерность — наиболее часто диагноз ставил

другой гинеколог (41,8%), увеличилась частота самодиагностики — 28,2%, и лишь 23,4% диагнозов приходилось на врача-исследователя.

Проведенное исследование позволило оценить число эпизодов ВВК за 1 год у включенных в исследование пациенток: 1 — имели 31,8% женщин, 2 — 33%, 3 — 16,9%, 4 — 17,3% обследуемых.

В зависимости от ответа на вопрос: «Сколько раз за последние 12 месяцев у обследуемой были эпизоды ВВК?» был сформирован признак «ХРВК по частоте эпизодов» (4 и более эпизода в течение 1 года), который установлен у 17,3% обследуемых.

Следует отметить, что при анкетировании обращали внимание на субъективные факторы риска возникновения текущего эпизода ХРВК. Выяснилось, что 49,8% обследуемых связывают данный эпизод с приемом антибиотиков; 45,3% женщин — со стрессом; 30,9% — с перенесенным ОРВИ, гриппом; 26,9% — с отпуском; 25,8% — со сменой полового партнера.

С помощью пошаговой логистической регрессии (SAS LOGISTIC) проводился многофакторный анализ факторов риска перехода ВВК в ХРВК, который установил, что такие признаки, как начало менструальной функции, начало половой жизни, количество беременностей, родов, выкидышей, возраст, в котором начались первые эпизоды ВВК, не имели статистически значимой связи с риском перехода ВВК в ХРВК. Ввиду множественности проверяемых гипотез пороговым был выбран уровень статистической значимости, равный 0,005.

Результаты проведенного исследования выявили статистическую связь с риском перехода ВВК в ХРВК при следующих факторах:

- среди городских жительниц переход диагностирован у 16,4%, среди сельских жительниц — у 50,0% (OR 5,1 (2,0—12,7,  $p=0,0001$ ));
- более трети (36,7%) женщин с сахарным диабетом имели переход ВВК в ХРВК и только у 7,0% пациенток без сахарного диабета выявлен переход в ХРВК (OR 7,7 (3,2—18,3,  $p\leq 0,0001$ )). Также обнаружена связь возникновения ХРВК в группе женщин с другими эндокринными заболеваниями (патология щитовидной железы и др.) — 29,7% по сравнению с женщинами без эндокринной патологии (4,7%) (OR 8,6 (4,3—17,5,  $p\leq 0,0001$ ));
- установлена связь между простудными заболеваниями и риском развития ХРВК. Так, 27,0% женщин с частыми простудными заболеваниями страдали ХРВК (OR 7,9 (3,9—16,4,  $p\leq 0,0001$ ));
- констатируется связь перехода ВВК в ХРВК в группе пациенток, принимавших антибиотики, — 14,4% (OR 5,0 (1,5—16,9,  $p=0,0001$ ));

■ среди женщин с ОРВИ, гриппом доля имевших переход ВВК в ХРВК составила 28,0%, а без ОРВИ, гриппа — 2,7% (OR 14,2 (4,4—45,7,  $p<0,0001$ ));

■ в группе женщин, у которых половой партнер не лечился, переход ВВК в ХРВК выявлен у 27,9%, в группе, где партнер лечился, — у 12,5%; в группе пациенток, не знающих, лечился партнер или нет, — у 47,4% (OR  $p=0,0041$ ).

Проведенный анализ интервьюирования пациенток с ХРВК показал, что основные ранговые места в терапии этого заболевания занимали: Дифлюкан (30,32%), Клотримазол (6,57%), Пимафуцин (6,38%), Нистатин (таблетки) (4,87%), Микосист (3,92%), Ливарол (3,59%), Бетадин (3,18%), Клион-Д (2,99%), Тержинал (2,96%) и тд.

Следует отметить, что в динамике от эпизода к эпизоду доля назначения этих препаратов была разная. Так, если при первом эпизоде в

44,45% случаев назначался Дифлюкан, то к четвертому эпизоду его доля назначения составила 10,33%. Удельный вес других основных препаратов от эпизода к эпизоду увеличивается.

При назначении лечения наблюдалась та же закономерность, что и при постановке диагноза ВВК. На вопрос: «Кто назначил лечение при первом эпизоде ВВК?» 96,21% обследуемых ответили «врач-исследователь», 2,45% — другой гинеколог; 0,22% — врач другой специальности и 1,11% — сама пациентка. При втором эпизоде ответы были следующие: врач-исследователь — 25,08%, другой гинеколог — 41,90%, врач другой специальности — 4,13%, сама пациентка — 27,62%.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В отечественной литературе немного данных, характеризующих частоту распространения ХРВК среди популяций российских женщин. Кроме того, в нашей стране не проведены эпидемиологические исследования, которые позволили бы выделить наиболее значимые факторы риска развития ХРВК. В связи с этим представлялось целесообразным определить распространенность ХРВК, его возрастные особенности, зависимость частоты перехода острого ВВК в ХРВК от основных факторов риска, социально-демографических характеристик, а также раскрытие основных патогенетических механизмов хронизации процесса.

Суммируя результаты эпидемиологического исследования, мы показали, что диагноз ХРВК установлен у 17,3% обследованных женщин. Полученные данные подтверждают мнение ряда авторов [10, 14, 17] о том, что вульвовагиналь-

ный кандидоз в целом и рецидивирующий в частности, наряду с бактериальным вагинозом, являются одной из наиболее распространенных вагинальных инфекций у женщин репродуктивного возраста. Под нашим наблюдением находились женщины различных возрастных групп, однако ХРВК возникал наиболее часто у женщин молодого возраста, до 30 лет — около половины случаев; еще около трети — в старшем репродуктивном. Лишь незначительная доля заболевания приходилась на период после 50 лет, что согласуется с данными других исследователей [9, 10]. Таким образом, ВВК в основном страдает наиболее трудоспособная часть общества, что свидетельствует о социальной значимости этой проблемы [3]. По данным Sobel и соавт. (2003), молодой возраст женщин является одним из важных факторов риска кандидозной инфекции [15]. По-видимому, это связано с тем, что в молодом возрасте имеет место постоянная и высокая продукция эстрогенов, которые повышают содержание гликогена во влагалищном эпителии и создают благоприятные условия не только для роста лактобацилл, но и грибов. Кроме того, не исключена роль активной половой жизни и травматизации слизистых влагалища и вульвы.

Кандидоз как заболевание по праву считается оппортунистической инфекцией, поражающей иммунокомпрометированный макроорганизм [8].

Анализ анамнестических данных позволил нам выявить у женщин с ХРВК частые простудные заболевания, такие как грипп, ОРВИ, ангина, пневмония. Можно полагать, что частые инфекции в последующем могли явиться фоном для изменения резистентности и адаптационных возможностей организма в целом и репродуктивной системы.

В большинстве случаев вагинальный кандидоз является эндогенной инфекцией. Грибы рода *Candida* входят в состав нормальной микрофлоры влагалища, и 10—20% женщин являются кандидоносителями [9, 11]. Однако под воздействием определенных экзо- и эндогенных факторов кандидоносительство может переходить в клинически выраженную форму и вызывать заболевание. К таким факторам относятся, в частности, болезни обмена веществ и эндокринопатии.

Кандидозная инфекция нередко осложняет течение эндокринопатий, в частности сахарного диабета. При диабете создается состояние гипергликемии кожи и слизистых оболочек, глюкозурия, благоприятствующие развитию кандидоза. Согласно нашим данным, при сахарном диабете риск перехода ВВК в ХРВК увеличился в 7—8 раз, а при патологии щитовидной железы — в 4—5 раз.

Хотя антибактериальные препараты считаются одним из основных факторов риска возникновения кандидоза, они обычно выступают как предрасполагающий фактор только на фоне существующего кандидоносительства, и их влияние кратковременно, т.е. ассоциация с заболеванием существует только при недавнем приеме антибиотиков [6].

Рядом авторов показано, что после антибиотикотерапии инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), в 5,3—14,4% диагностируется вульвовагинальный кандидоз [4]. В нашем исследовании антибактериальная терапия в анамнезе ассо-

циировалась с пятикратным риском перехода ВВК в хронический процесс.

Значение полового пути передачи при ВВК невелико, хотя его возможность не отрицается. Промискуитет не сопровождается повышением частоты колонизации или инфекции по сравнению с моногамными отношениями. Число эпизодов вагинального кандидоза не зависит ни от числа половых партнеров, ни от частоты коитусов [16]. Хотя половому пути передачи кандидозной инфекции придается небольшое значение, нами отмечено, что в группе женщин, у которых половой партнер не лечился или таких сведений не имелось, переход ВВК в ХРВК выявлен в 2—4 раза чаще. Кроме того, обращало на себя внимание семейное положение: ХРВК чаще имел место среди разведенных женщин, вдов, проживающих отдельно, по сравнению с состоящими в браке. Возможно, женщины вне брака больше подвержены случайным половым контактам, чем имеющие постоянного партнера. Исследования, проведенные в Швеции, где было обследовано 219 сексуально активных женщин, показали, что в 42% случаях, по данным клинико-лабораторных исследований, диагностирован ВВК [13]. При этом положительные результаты культурального исследования и наличие в анамнезе рецидивирующего ВВК ассоциировались у данного контингента женщин с болью в области вульвы при половых контактах. Кроме того, с более высокой заболеваемостью ассоциируются частые орально-генитальные контакты (источником возбудителя служит полость рта партнера). Элиминация *Candida* spp. в полости рта и на слизистой полового члена партнера приводит к меньшей частоте рецидивов.

Также, по нашим данным, ХРВК чаще имел место среди жительниц села. Этот факт, по-видимому, можно связать с меньшей доступностью гинекологической помощи в сельской местности и более частыми попытками самолечения. Тенденция к самолечению пациенток при повторных рецидивах ВВК отмечена у каждой четвертой женщины, что, безусловно, не может не отразиться на последующей эффективности терапии и формировании устойчивых штаммов *Candida*.

Проведенный эпидемиологический анализ применения противогрибковых препаратов показал, что наиболее часто используемым препаратом при лечении ХРВК был Дифлюкан (у трети женщин), значительно реже использовали такие препараты, как Клотримазол, Пимафуцин, Нистатин и др.

Следует отметить, что схемы терапии, позволяющие «излечиться» навсегда всем пациентам с ХРВК, на настоящее время не определены. А зачастую назначение терапии с использованием кратковременных схем местных или системных антимикотиков в лечении ХРВК демонстрирует временное улучшение состояния пациентки, но, к сожалению, не влияет на частоту рецидивов заболевания. Поэтому целесообразно назначение противорецидивной терапии. Так, помимо назначения флуконазола в дозе 150 мг однократно при обострении эпизода ВВК, в последующем целесообразно использование более продолжительной схемы поддерживающей противорецидивной терапии



Представительство корпорации Пфайзер Зяч. Сн. Пк. Корпорейшн (США),  
109147 г. Москва, Таганская ул. 17-23. Тел.: (495) 258 55 85, факс: (495) 258 55 38  
[www.diflucan.ru](http://www.diflucan.ru)



ЧЕМ ДОЛЬШЕ НЕТ МОЛОЧНИЦЫ,  
ТЕМ ДОЛЬШЕ У ВАС  
ЦВЕТУЩЕЕ НАСТРОЕНИЕ

**ДИФЛЮКАН®**  
Радость вместо молочницы. Надолго



флуконазолом (оригинальный препарат — Дифлюкан) с целью уменьшения частоты рецидивов заболевания.

Таким образом, вульвовагинальный кандидоз в целом и рецидивирующий в частности являются одной из наиболее распространенных вагинальных инфекций у женщин репродуктивного возраста.

Ведущими факторами хронизации процесса являются: сахарный диабет, патология щитовидной железы, прием ан-

тибиотиков, простудные заболевания и ОРВИ, приводящие к снижению адаптационных способностей организма.

Наряду с указанными факторами риска, увеличивающаяся тенденция к самодиагностике и самолечению, несистемный и неконтролируемый прием препаратов и особенности полового поведения вносят дополнительный вклад в развитие ХРВК в современных условиях.

Р

# ЛИТЕРАТУРА

1. Анкирская А.С. Некоторые аспекты лечения урогенитального кандидоза/Анкирская А.С. [и др.]/Вест. Росс. ассоц. акуш.-гинекол. — 2000. — №1. — С. 106—109.
2. Боровиков И.О. Прегравидарная подготовка женщин с рецидивирующим вульвовагинальным кандидозом с использованием топической иммуномодулирующей терапии//Российский вестник акушера-гинеколога — 2007. №6. — С. 59—64.
3. Вагинальный кандидоз. Под ред. Прилепской В.Н., М., 1997.
4. Дядькин В.Ю., Глузгольд И.З., Халевина Е.И. Опыт применения Флюмикона в терапии больных вагинальным кандидозом/Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2005, Т. 4. №5—6. С. 116—119.
5. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.А. Грибковые инфекции//Руководство для врачей. М. — ООО «Бинном-пресс», — 2003. — 440 с.
6. Eckert L.O., Hawes S.E., Stevens C.E., Koutsky L.A., Eschenbach D.A., Holmes K.K. Vulvovaginal candidiasis; clinical manifestations, risk factors, management algorithm//Obstet Gynecol 1998;92: 757—765.
7. Gilbert G., Donders G. et al. Self-elimination of risk factors for recurrent vaginal candidosis, 2009, Mycoses 54, 39—45.
8. Jack D. Sobel, Management of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Unresolved Issues, Current Infectious Disease Reports 2006, 8: 481—486.
9. Jack D. Sobel, Vulvovaginal candidosis, Lancet 2007; 369: 1961—71.
10. Jacqueline M. Achkar et al. Candida Infections of the Genitourinary Tract, Clin Microb Rev, Apr. 2010, p. 253—273.
11. Pappas P. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin. Infect. Dis.48: 503—535.
12. Per-Anders Mardh et al. Usage of antifungal drugs for therapy of genital Candida infections, purchased as over-the-counter products or by prescription: Factors that may have influenced the marked changes in sales volumes during the 1990s, Infect Dis Obstet Gynecol 2004; 12: 99—108.
13. E.Rylander, A.-L.Berglund, C.Krassny, B.Petrini. Vulvovaginal candida in a young sexually active population: prevalence and association with oro-genital sex and frequent pain at intercourse.Sex.Transm.Infect.2004; 80: 54—57.
14. Sherrard J., Donders G., White D. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge, 2011, epub ahead of print, URL:http://www.iusti.ru.
15. Sobel J.D. Fluconazol susceptibility of vaginal isolates obtained from women with complicated Cand. vaginitis: clinical implications/J.D.Sobel et al./Antimicrob. Agents Chemother. — 2003. — Т. 47. — №1. — P. 34—38.
16. Stamm, W.E. Evaluating Guidelines/W.E.Stamm//Clinical Infectious Diseases — 2007. — 44. — P. 775—6.
17. Workowski K.A., Berman S. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. MMWR. 2010. 59 (RR12). P. 1—110. URL: http://www.cdc.gov/mmwr.