

# Дефицит андрогенов у женщин в постменопаузе – миф или реальность?

П.Н. Веропотвелян<sup>1</sup>, Н.П. Веропотвелян<sup>1</sup>, И.В. Гужевская<sup>2</sup>

<sup>1</sup>»Республиканский центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Рассмотрено множество публикаций, посвященных современным данным о частоте, патогенезе, диагностике дефицита андрогенов у женщин в постменопаузе. Актуальность данной проблемы неоспорима. В статье проведен анализ имеющихся рекомендаций ведущих мировых, европейских научных сообществ по вопросу дефицита андрогенов у женщин.

Авторы представляют свою точку зрения о роли андрогенов в жизни женщин – прежде всего, гинекологических и урологических аспектов проблемы.

**Ключевые слова:** дефицит андрогенов, тестостерон, ДГЭА, гинекология, урология.

Как отмечает A. Sinha, A. Ewies [1], 55% населения в мире составляют женщины. По данным ООН насчитывается более 350 млн женщин в возрасте 60 лет и старше. По мере увеличения продолжительности жизни населения земного шара увеличивается и длительность менопаузы у женщин. Проведенные подсчеты свидетельствуют, что к 2030 г. достигнут менопаузы 1,2 млрд женщин. Тем не менее, несмотря на достижения научно-технической и интеллектуальной революции в здравоохранении, «не успевают» в борьбе за качественное старение человека с «нашествием эпидемии XXI столетия» такие заболевания, как: сахарный диабет, остеопороз, депрессия, хроническая боль и многие другие, существенно влияющие не только на разные составляющие здоровья человека (психосоматические, сексуальные, репродуктивные и социальные), но в результате резко снижающие продолжительность качественной жизни не только мужчин, но и женщин.

Гендерные аспекты современной патологии и демографии неразрывно связаны с гендерными биологическими различиями мужчин и женщин, среди которых традиционно рассматриваются половые гормоны. Практически прогрессирующий дефицит всех гормонов сопровождается физиологическим старением у обоих полов, а инволютивные изменения приводят к снижению репродуктивной функции клеток человеческого организма, которая ускоряет процессы клеточной смерти, а вместе с ними – старение и смерть человека.

В. Радзинский и соавторы [2] информируют, что к концу XX столетия женщины уже почти треть своей жизни проводили в состоянии дефицита половых гормонов. С 2005 г. в мире уже нет ни одной страны, где бы мужчины жили дольше женщин, а в России средняя продолжительность жизни женщины составляет 76,1 года, что почти на 13 лет больше, чем у мужчин (64,3 года).

По мнению K. Yoshimura и соавторов [3], по оптимистичному варианту средняя продолжительность жизни женщин к 2050 г. увеличится до 84,5 года, по пессимистичному – практически останется на том же уровне. Но в то же время в любом случае доля пожилых женщин будет лишь увеличиваться. Такая тенденция будет характерна для многих стран Европы и Америки.

В повседневной жизни человека сложилось такое мнение, что женские гормоны не нужны мужчинам, а соответственно мужские не нужны женщинам. Тем не менее андрогены у женщин являются важными половыми гормонами, которые необходимы для развития репродуктивной функции и обеспечения гормонального гомеостаза.

У женщин синтез и метаболизм андрогенов тесно связан яичниками, надпочечниками и периферическими тканями, которые принимают активное участие в их биотрансформации. У женщин андрогены, как и у мужчин, представлены дегидроэпиандростерона сульфатом (ДГЭА-С), дегидроэпиандростероном (ДГЭА), андростендионом, тестостероном и 5 $\alpha$ -дигидротестостероном (5 $\alpha$ -ДГТ), но в то же время в отличие от мужчин, концентрация первых трех гормонов у женщин выше, чем концентрация двух последних. H. Burger, M. Papalia [4] и соавторы в исследованиях показали, что у женщин секреция андрогенов в надпочечниках регулируется аденокортикотропным гормоном (АКТГ), а в яичниках – лютеинизирующим гормоном (ЛГ), наряду с другими интрагандулярными аутопаракринными механизмами.

H. Maia и соавторы, T. Villiers и соавторы [5, 6] отмечают, что около 25% андрогенов образуется в яичниках, 25% – в надпочечниках, остальные синтезируются в периферических тканях также у женщин. Авторы отмечают, что после наступления менопаузы основным местом синтеза андрогенов становятся яичники. Как известно, андрогены регулируют развитие, рост и поддержание вторичных половых признаков. Андрогены у женщин оказывают на органы как прямое, так и опосредованное эстрогенами действие.

Многие исследователи отмечают, что вызванный любой дисбаланс биосинтеза или метаболизма андрогенов может оказывать негативное влияние как в целом на состояние женского здоровья, так и на отдельные его компоненты и общее качество жизни [2, 7, 8].

H. Burger, M. Papalia [4] сообщают, что на данный период времени не существует четкого и общепринятого определения понятия «андрогенный дефицит у женщин» по аналогии с таковым у мужчин.

Конверсия тестостерона (Т) в более активный периферический метаболит дигидротестостерон происходит внутриклеточно, в периферической крови концентрация последнего минимальна и его определение неинформативно. В норме концентрация Т в крови у женщин низкая и не превышает 7% от его содержания в крови мужчин, что значительно затрудняет его количественное определение.

Прежде всего плазменный уровень Т у женщин гораздо ниже, чем у мужчин. Возможности точного и адекватного определения уровня общего Т крови даже у мужчин на основе рекомендованного для широкого клинического использования радиоиммунного анализа на практике реализуются с помощью непростого лабораторного теста, имеющего высокий уровень погрешности, особенно в нижних терциях нормального диапазона уровня общего Т, свойственного женщинам. Более того, как указывают D. Sturdee, A. Pines [10], плазменный уровень Т может не соответствовать у женщин его истинной концентрации в клетках органов-мишеней с учетом наличия механизмов его внутриклеточного синтеза из надпочечниковых и яичниковых прогормонов, а также из-за связывания в крови глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС).

В связи с чем точное определение уровня общего Т у женщин на данном этапе не представляется возможным, а следова-

тельно, нет возможности объективно оценить связь между уровнем общего Т и возможными клиническими проявлениями, в том числе на фоне физиологического старения.

Авторы [10] приводят рекомендации Международного общества по изучению менопаузы, решение методических проблем точного определения уровня андрогенов у женщин (как и у мужчин), возможно, связано с широким внедрением в клиническую практику более объективных масс-спектрометрических методов определения низких уровней плазменного тестостерона (метод мультигормонального анализа).

Несмотря на то что в данный период не существует какого-либо установленного определения андрогенного дефицита у женщин, которое можно было бы использовать в клинической работе, в то же время исследования в этом направлении все-таки проводятся.

М. Kushnir, M. Wierman и соавторы [11, 12] информируют, что **Европейская эндокринологическая ассоциация (2006) считает, что эти мероприятия необходимы, чтобы установить вполне четкое с клинических подходов определение соответствующего синдрома дефицита андрогенов у женщин, которое было бы основано на лабораторных параметрах низких уровней тестостерона и конкретных клинических эффектах женской андрогенной недостаточности.**

По мнению С. Калининко, С. Апетова, проведенные исследования [13] и данные литературы позволяют дополнительно включить в список потенциальных эндокринологических нарушений с дефицитом андрогенов у женщин еще крайне актуальные в настоящее время заболевания, а именно: ожирение (Т у мужчин и женщин является жиросжигающим гормоном). М. Notelovitz (2012), С. Калининко, С. Апетов (2010), L. Moberg и соавторы (2013) [14, 15, 16] считают, что нужно исследовать при остеопорозе, так как андрогены и эстрогены функционируют в отношении костного метаболизма как синергисты.

Исследования В. Радзинского и соавторов (2010) [2] показали, что при онкологической патологии дефицит половых гормонов ассоциирован с инсулинорезистентностью (инсулин – известный мощный митоген) и ожирением – основными доказанными причинами повышенного риска развития рака различной локализации как у мужчин, так и у женщин.

N. Grabe и соавторы (2013) [19] отмечают, что за последние более 10 лет на основании данных Европейской ассоциации урологов ведение пациенток с урологическими инфекциями рассматривалось у женщин данной группы как терапия первой линии и определенная альтернатива антибиотикам. Тем не менее, авторы [19] сообщают, что опубликованные в 2013 г. новые рекомендации по урологическим инфекциям Европейской ассоциации урологов содержат существенные коррективы, казались бы, неизбежного подхода к пациенткам с рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей (ИНМП) в постменопаузе исключительно как к женщинам с урогенитальным дискомфортом. Согласно мнению этих же исследователей [19] в настоящее время эстрогены (в том числе вагинальные) могут быть назначены для профилактики ИНМП, но результаты их применения для лечения очень противоречивы.

K. Margo, R. Winn [20] отмечают, что несмотря на неопределенность самого понятия (андрогенный дефицит у женщин), в ряде рекомендаций европейских научных обществ приводится перечень состояний, которые у пациенток могут ассоциироваться с андрогенной недостаточностью, при этом нужно оценить уровень андрогенов, даже при существующих недостатках лабораторного определения низких уровней общего Т в сыворотке, и обнаружить потенциальные позитивные моменты и риски терапии – это: период хирургической менопаузы независимо от возраста пациентки; гипопитуитаризм, возможно, точно неизвестно, использовать ли андрогены или надпочечниковые гормоны; нервная анорексия и угнетение гипоталамо-гипофизарной системы; первичная надпочечниковая недостаточ-

ность при интактных яичниках (для ДГЭА); синдром полной андрогенной резистентности; ВИЧ-инфекция и низкая масса тела; использование глюкокортикоидов и оральных контрацептивов, вызывающих угнетение синтеза эндогенных андрогенов, дополнительная парадигма для оценки проявлений андрогенного дефицита у пациенток [12, 20, 21].

### Как быть – лечить или не лечить дефицит андрогенов у пациенток?

Как высказывается И. Тюзиков и С. Калининко [9], сегодня мы постепенно, маленькими шажками, только начинаем подходить к проблеме под названием «андрогенный дефицит у женщин». S. Davis (2013), I. Moberg и соавторы (2013), R. Wildman и соавторы (2013) [21–23] считают, что, возможно, потребуется еще какое-то время для переосмысления роли андрогенов в жизни женщины и дальнейшего изучения метаболизма андрогенов у женщин.

M. Wierman и соавторы [12] указывают на то, что Европейская эндокринологическая ассоциация рекомендует широко назначать андрогены в форме геля у пациенток после овариэктомии, независимо от того, получают они эстрогеновые препараты или нет. L. Nachtigall и соавторы (2011) [24] рекомендуют трансдермальный гель Т в дозе 300 мг/сут, который вызывает у пациентки улучшение сексуального состояния и улучшает оргазм независимо от уровня у них женских половых гормонов.

W. Somboonporn [26] изучено множество публикаций по клиническому применению геля тестостерона у пациенток, включавших Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group Trials Register (2008), The Cochrane Library (2008), MEDLINE (1966–2008), EMBASE (1980–2008), Biological Abstracts (1969–2008), PsycINFO (1972–2008), CINAHL (1982–2008), позволил выявить 35 исследований подобного рода с общим количеством пациенток 4768 [69].

Продолжительность терапии Т в среднем составила от 6 до 24 мес. Представленные публикации дают хорошую доказательную базу для применения Т как компонента заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у пациенток в постменопаузе с позитивными эффектами в отношении сексуальной функции. Тем не менее нельзя забывать, что комбинированная терапия ассоциирована с повышенным риском нарушений роста волос, акне и уменьшением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

Исследователи [26] считают, что побочные реакции могут варьировать в зависимости от дозы и формы препарата Т. Продолжительные эффекты лечения андрогенами у пациенток остаются неизвестными. Но в то же время 4-летнее использование геля Т в суточной дозе 300 мкг у 1094 пациенток с отсутствием либидо после хирургической менопаузы показало не только эффективность данной терапии, но и отсутствие негативного влияния андрогенов на гематологические показатели крови, липидный состав крови, почечную и печеночную функции, свертывающую систему крови.

Согласно последнему (2013) Мировому Консенсусу по ЗГТ в менопаузе отсутствие доказательных данных об эффективности и безопасности долгосрочной ЗГТ андрогенами у пациенток не позволило мировым экспертам однозначно высказаться на этот счет, они обошли стороной вопрос об андрогензаместительной терапии в арсенале современных средств коррекции женской менопаузы.

### Как быть, чем лечить если у пациентки диагностирован андрогенный дефицит?

D. Scurdee, A. Pines [10] указывают, что в последнее время у пациенток с признаками дефицита андрогенов широко используют кремы с андрогенами и, кроме того, применяют пластырь с Т, лицензированный для женщин с хирургической менопаузой. В Америке и в ряде стран Европы пациенткам со сниженным

либидо давно рекомендуют гели Т, а также гель-ДГЭА (для пациенток с надпочечниковой недостаточностью). Целесообразно отметить, что большинство клинических исследований проведено именно с использованием трансдермальных форм Т.

В. Chudakov и соавторы [27] сообщают, что несмотря на то что многочисленные эффекты применения препаратов Т у пациенток по-прежнему остаются неизученными, имеющийся зарубежный опыт применения трансдермальных форм Т у пациенток короткими курсами позволяет утверждать, что андрогензаместительная терапия у пациенток с дефицитом андрогенов дает право на применение по показаниям решить те проблемы, которые нередко не способна решить стандартная эстрогензаместительная терапия.

J. Stahlman и соавторы [28], а также фармакокинетика и фармакодинамика трансдермальных форм тест-препаратов короткого действия позволяют поддерживать физиологически необходимый уровень Т в крови у пациенток и поэтому хорошо управляемы в клинике.

В проведенном обзоре литературы И. Тюзиков, С. Калининко, С. Апетов [9] отмечают, что еще в 1998 г. D. Gruber и соавторы доказали эффективность и безопасность геля Т при лечении им в течение 6 мес 39 женщин в менопаузе (возраст  $51,4 \pm 2,24$  года) с избыточной массой тела. По окончании курса терапии наиболее выраженное достоверное снижение массы тела достигнуто по сравнению с группой плацебо (с  $68,0 \pm 13,1$  до  $65,4 \pm 11,8$  кг). В этой же группе по сравнению с женщинами, получавшими плацебо, достигнуты лучшие результаты по снижению объема абдоминальной жировой ткани (с  $37,3 \pm 11,2$  до  $35,1 \pm 9,7\%$ ), жировой ткани в ягодично-бедренной области (с  $46,3 \pm 6,6$  до  $45,4 \pm 7,7\%$ ), общей жировой массы (с  $38,2 \pm 7,9$  до  $36,1 \pm 8,6\%$ ) и индекса массы тела (с  $24,8 \pm 4,3$  до  $23,7 \pm 3,8$ ) соответственно. При этом никакого влияния на параметры липидного обмена у женщин, получавших андроген-гель, не выявлено, хотя уровень общего Т у них в процессе лечения достоверно повысился (с  $0,29 \pm 0,24$  до  $0,72 \pm 0,17$  нг/мл).

Авторы сделали заключение, что местная терапия андрогенами у женщин в менопаузе благоприятно отражается на параметрах жирового обмена и массы тела, но в отличие от системной терапии мужскими половыми гормонами лишена влияния на липидный состав крови. По мнению авторов, жировая ткань в ягодичной области наименее чувствительна к липолитическим эффектам андрогенов.

Интересное исследование провел К. Miller и соавторы [21], которые позволили высказать гипотезу, что уровень андрогенов в сыворотке крови у пациенток снижается при гипопитуитаризме.

У пациенток приобретенный гипопитуитаризм характеризуется центральным (вторичным) гипогонадизмом и/или снижением функции надпочечников, поэтому может оказывать влияние на продукцию андрогенов у них.

Авторы [21] для подтверждения гипотезы у 55 пациенток с гипопитуитаризмом и у 92 здоровых женщин группы сравнения определяли уровень андрогенов.

Основная исследуемая группа была разделена на подгруппы:

- 1) пациентки моложе 50 лет, не получавшие эстрогены;
- 2) пациентки моложе 50 лет, получавшие эстрогены;
- 3) пациентки старше 50 лет, не получавшие эстрогены;
- 4) пациентки старше 50 лет, получавшие эстрогены.

Уровни в крови общего и свободного Т, андростендиона и ДГЭА-С оказались сниженными во всех исследуемых четырех группах пациенток по сравнению с показателями группы сравнения здоровых женщин ( $p < 0,0001$ ). И более того, у пациенток при сочетании центрального гипогонадизма и гипoadренализма уровни андрогенов оказались более низкими, чем у пациенток с данными нарушениями по отдельности ( $p < 0,025$ ). А уровень ДГЭА-С у пациенток при сочетании центрального гипогонадизма и гипoadренализма оказались более низкими, чем у женщин с изолированным гипогонадизмом ( $p < 0,0001$ ). Полу-

ченные результаты впервые проиллюстрировали наличие гипoadрогенемии у пациенток с гипопитуитаризмом.

Женщины, перенесшие двустороннюю овариэктомию, получали по 1 мг/сут на кожу или трансбуккально формы Т пропионата. Перед началом терапии исследователи [29] определяли уровень общего Т в крови испытуемых, который составлял  $16 \pm 4,0$  и  $20 \pm 6,0$  нг/дл соответственно в группах накожной и трансбуккальной терапии. При использовании буккальной формы Т пик концентрации Т в крови был достигнут спустя уже 1 ч после назначения в 1-й ( $692 \pm 236$  нг/дл) и 14-й дни ( $836 \pm 309$  нг/дл), что соответствует мужскому диапазону, и после этого круто снизился.

С. Slater и соавторы [29] показали, что в противоположность этому уровень Т в форме геля плавно достигал своего максимума ( $100 \pm 60$  нг/дл) через 18 ч после нанесения на кожу, что свидетельствует о пролонгированности эффекта данной формы Т, которая напоминает естественную фармакокинетику андрогенов у пациенток.

A. Singh и соавторы [30] проводили исследование 26 пациенток в постменопаузе на фоне терапии Т. У всех 26 пациенток, включенных в исследование, базальный уровень Т оказался ниже 33 нг/дл. Дозы геля Т составили 4,4, 8,8 и 13,2 мг Т ежедневно в течение 7 дней с последующим 7-дневным перерывом.

Первая группа состояла из 13 пациенток, не получавших эстрогенную терапию. Вторая группа – 13 пациенток, получавших постоянную эстрогенотерапию в течение 3 мес и более. Исследование продемонстрировало, что величины эстрадиола, ЛГ, ФСГ и ГСПС в плазме крови достоверно не изменялись при получении любой из назначенных доз геля Т, которые одинаково хорошо переносились пациентками. Следовательно, эффект геля Т оказался дозозависимым без негативного влияния на эстрогеновый профиль. Значит, неоспоримым преимуществом геля Т можно считать [9] его локальный косметический эффект, которого нет ни у одной другой формы Т: при накожном нанесении на живот происходит улучшение функционального состояния кожи и мышц, что сопровождается повышением тонуса мышц живота (своеобразный «эффект миолифтинга»).

### «Ширма» урогенитального андрогенного дефицита у пациенток – клиника и терапия

В последние 10–20 лет понятие «урогенитальные расстройства в постменопаузе» значительно расширилось, получило большой клинический экспериментальный материал, разработаны международные протоколы лечения пациенток, основанные на результатах доказательной медицины.

Как известно, роль эстрогеновой депривации в патогенезе урогенитальных расстройств с возникновением и прогрессированием естественной физиологической менопаузы ни у кого не вызывает сомнений. Тем не менее, при дефиците половых гормонов возникают вазомоторные, психоэмоциональные, урогенитальные нарушения, трофические изменения кожи, обменные нарушения. Необходимо отметить, что с возрастом у женщин происходит значительное снижение уровня не только эстрогенов, но и андрогенов [2].

С. Panzer, A. Guay [31] информируют, что уровень общего и свободного Т, андростендиона и ДГЭА в 45-летнем возрасте составляет в среднем 50%, в 60-летнем – около 30%, в 70-летнем – 10% от уровня этих гормонов у 20-летних женщин. **Дефицит андрогенов, которому у женщин практически не уделяется внимания, оказывает негативное влияние на все органы и системы организма, прежде всего на половую систему [9].**

Ряд исследователей [10, 12] сообщают, что при дифференциальной диагностике нарушений сексуальной функции у пациенток перед назначением ЗГТ рекомендуется исключить такие причины, как стресс, диспареуния, а также возможный дефицит андрогенов. Однако, по мнению группы авторов (И. Тюзикова, С. Калининко, С. Апетова [9]), эти три состояния у женщин могут быть патогенетически связаны между собой, по-

тому что андрогеновые рецепторы широко представлены в головном мозге (кора головного мозга, гипофиз, гипоталамус, преоптическая область, таламус, миндалина, ствол мозга, лимбическая система), поэтому любой стресс способен угнетать синтез гонадотропинов, нарушать обмен мозговых нейротрансмиттеров и стимулировать синтез пролактинина – гормона с антигонадной активностью (H. Judd, 1976).

J. Verma и соавторы [32] сообщают, что андрогеновые рецепторы в огромном количестве располагаются в женской половой системе, однако влияние андрогенов на состояние клитора и влагалища изучены недостаточно. Многие литературные данные свидетельствуют, что уровень эстрогенов в крови влияет на экспрессию андрогеновых рецепторов во влагалище у пациенток, принимающих препараты эстрогенов, плотность андрогеновых рецепторов оказывается ниже, чем у тех, кто такие препараты не получает [32]. **Авторы [32] наглядно проиллюстрировали, что плотность андрогеновых рецепторов в менопаузе существенно уменьшается.** Значит, уменьшение плотности андрогеновых рецепторов у женщин в постменопаузе в сочетании с постепенным возрастным снижением уровней андрогенов в плазме крови у них может быть причиной уменьшения андрогенчувствительности тканей влагалища. А также в генитальной системе у женщин наряду с эстрогензависимыми эффектами регуляции регионального кровообращения выявлена андрогензависимая NO-опосредованная вазодилатация. Значит, уровень эстрогенов у женщин является основным, но не единственным механизмом, обеспечивающим рост гладкомышечных клеток влагалища и клитора и, кроме того, регулирующим метаболизм соединительной ткани и синтез NO.

J. Verma и соавторы, C. Raghunandan и соавторы [32, 54] отмечают, что при дефиците эстрогенов происходит истончение эпителия влагалища, что делает его более восприимчивым к травмам и инфекции. Тем не менее вагинальный эпителий и яичники мышей, которым вводили Т или ингибиторы ароматазы, также показали увеличение числа слоев клеток, их толщины и числа митозов.

Множество публикаций свидетельствуют, что андрогены способствуют модуляции местных сексуальных реакций у женщин со стороны влагалища, и можно предположить, что при нормальном уровне эстрогенов имеющаяся у женщин диспареуния (как и рецидивирующая ИНМП), возможно, является проявлением дефицита вазомиорелаксирующего влияния андрогенов на мочеполовую систему. Приведенные результаты исследований свидетельствуют, что диспареуния и ее влияние на женское либидо может, очевидно, рассматриваться как некая аналогия синдрома хронической тазовой боли у мужчин, способная также вызвать снижение либидо, которая индуцируется мионейроваскулярной недостаточностью предстательной железы и спазмом мышц тазового дна на фоне дефицита андрогенов [33–35].

Снижение уровня андрогенов с возрастом у женщин связано с развитием симптоматики цистоуретральной и вагинальной атрофии. Как правило, андрогены у женщин рассматривались лишь как причины различных метаболических и функциональных нарушений, но опять-таки их роль в женском организме до конца не изучена.

G. Vraunstein и соавторы [36] изучили андрогендефицитные состояния у пациенток, которые могут приводить к ухудшению качества жизни и сексуальным расстройствам. Релаксирующее действие Т на кровеносные сосуды у женщин в постменопаузе показано в исследованиях K. Yoshimura и соавторов [3], а также, что Т может влиять на вазодилатацию как эндотелийзависимым (опосредованно, через увеличение синтеза/выброса NO), так и эндотелийнезависимым путем.

Представляют интерес результаты проведенных исследований K. Miller и соавторов [37], свидетельствующие, что применение геля Т эффективно при лечении андрогенного дефицита у пациенток с гипопитуитаризмом. В течение 12 мес проводили рандомизированное двойное слепое и пла-

цебо-контролируемое исследование, в течение которого 51 пациентка получала накожный гель Т 300 мкг/сут ежедневно или плацебо. После проведенного курса лечения уровень свободного Т нормализовался у всех пациенток.

Установлено, что в группе Т увеличилась минеральная плотность костной ткани и безжировая масса тела без изменений объема жировой массы, данные изменения в группе плацебо не зарегистрированы. Необходимо отметить, что в группе пациенток, получающих Т, улучшились настроение и сексуальная функция, а также качество жизни в целом по сравнению с группой плацебо. **Впервые этим проведенным исследованием авторы [37] в 2006 г. проиллюстрировали позитивное влияние Т на минеральную плотность костной ткани, пропорции тела и психосексуальную функцию у пациенток с тяжелым андрогенным дефицитом на фоне гипопитуитаризма.**

K. Massin и соавторы применяли накожные аппликации Т, при этом основные параметры овариального ответа (количество преовуляторных фолликулов, ооцитов и эмбрионов) достоверно не отличались от параметров в группе плацебо. Авторы [38] сделали заключение, что положительные эффекты назначения андрогенов для повышения овариального ответа на ФСГ, наблюдающиеся у приматов, у человека отсутствуют. Также для улучшения репродукции другие исследователи в 2011 г. (С. Kim [39]) предварительно назначали трансдермальный гель Т в дозе 12,5 мг в течение 3 нед перед стимулирующей овуляции гонадотропинами, что также позволяет улучшить эффективность ЭКО и ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида) у пациенток репродуктивного возраста со сниженной функциональной способностью ооцитов.

По мнению А. Тихомирова, Ч. Олейник [40], несмотря на то, что заместительная эстрогенотерапия оказывает выраженное положительное влияние на клинические проявления урогенитальных атрофических изменений, у 30–40% таких пациенток системная ЗГТ неэффективна. В постменопаузе нарушенное мочеиспускание является серьезной клинической проблемой, которая в некоторых случаях приводит к потере трудоспособности. В практике чаще всего в случаях неэффективности системной ЗГТ рекомендуют дополнительную местную терапию эстриолом, основным биологическим эффектом которого является трофическое воздействие на нижние отделы урогенитального тракта. Но, несмотря на проведенную терапию, у большинства пациенток проблемы сохраняются.

Проведенные С. Калининко, С. Апетовым [13] исследования свидетельствуют, что никтурия чаще встречается у женщин с изолированным дефицитом андрогенов или со смешанной формой гормональных нарушений (одновременный дефицит эстрогенов и андрогенов). S. Witherby [41] в своих исследованиях установил, что у пациенток, перенесших мастэктомию по поводу рака грудной железы, у которых наблюдался андрогенный дефицит как эстрогенов, так и андрогенов, получавших вагинально крем с Т в сочетании с ингибиторами ароматазы, полностью исключаящими ароматизацию Т в эстрадиол.

G. Расе и соавторы [42] указывают, что у женщин при экспериментальных исследованиях (клитор, парауретральные ткани, мочеиспускательный канал, влагалище и матка) обнаружена экспрессия гена типа ФДЭ-5 и NO-синтазы, основными функциями которых являются участие в синтезе NO и регуляции NO-зависимой вазодилатации, иннервации, метаболизма и энергетического обмена органов урогенитального тракта. Проблема остается открытой, до настоящего времени механизм действия андрогенов у женщин на нижние отделы урогенитального тракта окончательно не изучен.

R. Nappi, S. Davis (2012) [44] отмечают, что для терапии урогенитальных расстройств более эффективно применение ДГЭА и Т. В изученном нами множестве публикаций об эффективности терапии при СНМ трансдермальным Т значительно малочисленны, практически нет. У пациенток с СНМ лечение андро-

генами может незначительно снизить частоту эпизодов, но в целом существенно не влияет на проявления этого заболевания.

В практической работе, принимая во внимание ключевой вклад половых гормонов в терапию пациенток с нарушением мочеиспускания и никтурией, мы придерживаемся рекомендаций исследователей [9], что несмотря на подтверждение дефицита андрогенов, пациентки не должны получать препараты с антиандрогенными свойствами. Это связано с тем, что ряд жалоб (ожирение, сексуальные расстройства, мышечная гипотония, никтурия и др.), обусловленных дефицитом андрогенов, могут только усугубиться. Тем не менее при сохранении секреции андрогенов назначение препаратов с андрогенной активностью может привести к нежелательным явлениям андрогенизации: рост волос на лице, повышенная сальность кожи, чрезмерно повышенное либидо, увеличение мышечной массы [9].

Пациенткам с никтурией при дефиците андрогенов необходимо подбирать препараты для проведения ЗГТ с минимальным негативным влиянием на андрогеновый статус. D. Newman и соавторы (2013) [45] считают, что у женщин в постменопаузе с никтурией может соперничать только одно заболевание – это недержание мочи с пролапсом тазовых органов или без него, частота которого достоверно увеличивается с возрастом.

X. Same и соавторы (2013) [46] пациенткам для лечения легкой степени недержания мочи длительное время назначают препараты эстрогенового ряда интравагинально, которые в большинстве случаев оказываются неэффективны. Это дает право усомниться в эстрогендефицитной природе данной патологии.

Результаты публикаций свидетельствуют, что выявленная экспрессия андрогеновых рецепторов в мышцах тазового дна, шейке мочевого пузыря, нейронах тазовых органов, мочеиспускательном канале у женщин позволяет предполагать у них активное участие андрогенов в обеспечении тонуса и силы мышечного каркаса тазовых органов. Это подтверждают D. Monks и соавторы [47] в своих исследованиях, что в мышце-леваторе ануса у крыс плотность андрогеновых рецепторов оказалась существенно больше, чем в любой другой ее скелетной мышце.

A. Ewies и соавторы [48] отмечают, что плотность андрогеновых рецепторов в мышечных и соединительнотканых структурах у пациенток без пролапса матки оказалась в 3,57 раза выше по сравнению с пациентками с генитальным пролапсом. Результаты УЗИ свидетельствуют, что у пациенток с недержанием мочи концентрация андрогенов в моче положительно коррелирует со степенью опущения шейки мочевого пузыря [49].

Некоторые исследователи [5] рекомендуют лечение Т с целью

профилактики пролапса половых органов у пациенток в постменопаузе за счет увеличения мышечной массы и силы мышц тазового дна и замедления деградации коллагена в связочном аппарате органов малого таза. Влагалищное применение Т имеет свои преимущества, одним из которых является высокая концентрация Т в тазовой области при его введении через слизистую оболочку влагалища. Авторы [50] считают, что часть этого Т может действовать через рецепторы к андрогенам, стимулирующим синтез белка, и приводить к увеличению массы мышц тазового дна.

М. Но и соавторы [50] считают, что дистрофические изменения тазовых мышц и связок являются причиной старения и дефицита половых гормонов, которые служат основным механизмом, лежащим в основе недержания мочи у пациенток.

Работы T. Ishikawa и соавторов [51] указывают, что Т, кроме того, оказывает противовоспалительный эффект, так как подавляет действие протеолитических ферментов (таких, как металлопротеиназа), связанных с деградацией коллагена.

M. Alperin, P. Moale [52] высказывают мнение, что этот фермент вовлечен в механизм развития пролапса внутренних половых органов, вагинальное применение Т может оказаться эффективным способом профилактики данной патологии.

Согласно данным литературы, андрогены являются признанными в качестве важного компонента поддержания сексуального здоровья женщин и общего их благополучия. А также исследователи подтверждают положительное влияние андрогенов на метаболический обмен у женщин.

Таким образом такие же положительные результаты рассматриваются в статье R. Glaser [53], опубликованной в 2013 г., в которой опровергают общие мифы и неправильные представления о Т у женщин. Авторы представляют свидетельства о позитивных и безопасных воздействиях андрогенов на состояние женщин, что Т является самым универсальным и биологически активным половым гормоном у женщин. Т важен для физического и психического здоровья женщин и имеет многие другие положительные качества.

Однако несмотря на это, необходимы дополнительные фундаментальные исследования и клинические испытания с целью оценки всесторонней роли андрогенов у женщин в пре- и постменопаузе. Безусловно, нет сомнений, что в ближайшие годы исследователи получат новые современные сведения о влиянии андрогенов не только на качество сексуального здоровья женщин, но также положительное влияние на мышцы тазового дна и половых путей, СНМ/никтурию, костно-мышечную и сердечно-сосудистую систему, липидный и углеводный обмен и др.

### Дефіцит андрогенів у жінок у постменопаузі – міф або реальність?

**П.М. Веропотвелян, М.П. Веропотвелян, І.В. Гужевська**

Розглянута велика кількість публікацій, що присвячені сучасним даним про частоту, патогенез, діагностику дефіциту андрогенів у жінок у постменопаузі. Актуальність даної проблеми не викликає сумніву. У статті проведений аналіз рекомендацій ведучих світових, європейських наукових спільнот з питання дефіциту андрогенів у жінок.

Автори наводять свою точку зору про роль андрогенів у житті жінок – насамперед, гінекологічних та урологічних аспектів проблеми.

**Ключові слова:** дефіцит андрогенів, тестостерон, ДГЕА, гінекологія, урологія.

### Androgen deficiency in postmenopausal women: is it a myth or reality?

**P.N. Veropotvelyan, N.P. Veropotvelyan, I.V. Guzhevskaya**

We have considered many publications devoted to modern data concerning pathogenesis frequency, diagnostics and androgen deficiency in postmenopausal women. The urgency of this problem is undeniable. This article contains an analysis of existing recommendations made by leading world and European scientific communities regarding androgen deficiency in women.

The authors present their standpoint on the role of androgens in woman life, especially on gynecological and urological aspects of this problem.

**Key words:** androgen deficiency, testosterone, DHEA, gynecology, urology.

### Сведения об авторах

**Веропотвелян Петр Николаевич** – Республиканский центр медицинской генетики и пренатальной диагностики, 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

**Веропотвелян Николай Петрович** – Республиканский центр медицинской генетики и пренатальной диагностики, 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-49-30

**Гужевская Ирина Витальевна** – Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 394-95-50. E-mail: gujevskaja.i@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Sinha A., Ewies A.A. Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric*. 2013; 16 (3): 305–12.
- Радзинский В.Е., Калинин С.Ю., Алетов С.С. Терапия андрогенами в гинекологической практике. *Вестн РУДН* 2010; 6: 196–204.
- Yoshimura K., Terada N., Matsui Y. Prevalence and risk factors for nocturia: analysis of a health screening program. *Int J Urol* 2004; 11: 282.
- Burger H.G., Papalia M. A clinical update on female androgen insufficiency - testosterone testing and treatment in women presenting with low sexual desire. *Sexual Health* 2006; 3: 73–78.
- Maia H., Casoy J., Valente J. Testosterone replacement therapy in climacteric: benefits beyond sexuality. *Gynecol Endocrin* 2009; 25: 1: 12–20.
- Villiers T.J., deGass M.L.S., Haines C.J. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric* 2013; 16: 203–204.
- Алетов С.С., Калинин С.Ю., Аграфнова А.В., Сотникова Л.С. Влияние терапии половыми гормонами на состояние молочных желез у женщин с дефицитом андрогенов и фиброзно-кистозной болезнью. *Гинекология* 2012; 3: 58–61.
- Калинин С.Ю., Алетов С.С., Греков Е.А., Тишова Ю.А. Влияние женской андрогенной недостаточности и ее коррекции на нарушение мочеиспускания у женщин в постменопаузе. *Леч врач* 2012; 3: 20–24.
- Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Алетов С.С. Дефицит андрогенов у женщин в урологической практике: патофизиология, клинические «маски» и фармакотерапия с применением трансдермальных форм тестостерона. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2014; 1; 14: 33–43.
- Sturdee D.W., Pines A. On behalf of the International Menopause Society Writing Group Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011; 14: 302–320.
- Kushnir M.M., Rockwood A.L., Roberts W.L. Performance characteristics of a novel tandem mass spectrometry assay for serum testosterone. *Clin Chem* 2006; 52: 120–128.
- Wierman M.E., Basson R., Davis S.R. Androgen Therapy in Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006; 91: 10: 3697–3716.
- Калинин С.Ю., Алетов С.С. Индивидуализация выбора заместительной гормональной терапии с учетом разных типов климактерических расстройств (с преимущественным дефицитом эстрогенов и андрогенов, по смешанному типу). *Consilium Medicum* 2012; 14: 6: 80–84.
- Notelovitz M. Androgen effects on bone and muscle. *Fertil Steril* 2002; 77: 4: 34–41.
- Калинин С.Ю., Алетов С.С. Роль андрогенов у женщин: что мы знаем? *Леч врач* 2010; 8: 78–83.
- Moberg L., Nilsson P.M., Samsioe G., Borgfeldt C. Low androstenedione/sex hormone binding globulin ratio increases fracture risk in postmenopausal women. *The Women's Health in the Lund Area study*. *Maturitas* 2013; 75: 3: 270–275.
- Kokot-Kierepa M., Bartuzi A., Kulik-Rechberger B., Rechberger T. Local estrogen therapy - clinical implications – 2012 update. *Ginekol Pol* 2012; 83: 10: 772–777.
- Lin E., McCabe E., Newton-Cheh C. Effects of transdermal testosterone on natriuretic peptide levels in women: a randomized placebo-controlled pilot study. *Fertil Steril* 2012; 97: 2: 489–493.
- Grabe M., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H. Guidelines on urological infections. *EAU* 2013.
- Margo K., Winn R. Testosterone treatments: why, when, and how? *Am Fam Phys* 2006; 73: 9: 1591–1598.
- Miller K.K., Sessimo G., Schiller A. Androgen deficiency in women with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 86: 2: 561–567.
- Davis S.R. Androgen therapy in women, beyond libido. *Climacteric* 2013; 16: Suppl 1: 18–24.
- Wildman R.P., Wang D., Fernandez I. Associations of testosterone and sex hormone binding globulin with adipose tissue hormones in midlife women. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: 3: 629–636.
- Nachtigall L., Casson P., Lucas J. Safety and tolerability of testosterone patch therapy up to 4 years in surgically menopausal women receiving oral or transdermal estrogen. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27: 39–48.
- Rosner W., Auchus R.J., Azziz R., Sluss P.M., Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2: 405–413.
- Somboonporn W., Bell R.J., Davis S.R. Testosterone for peri and postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; Issue 4: Art. No: CD004509. DOI: 10.1002/14651858. CD004509.pub2.
- Chudakov B., Ben Zion I.Z., Belmaker R.H. Transdermal testosterone gel pm application for hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women: a controlled pilot study of the effects on the arizona sexual experiences scale for females and sexual function questionnaire. *J Sex Med* 2007; 4: 1: 204–208.
- Stahlman J., Britto M., Fitzpatrick S. Effect of application site, clothing barrier, and application site washing on testosterone transfer with a 1.62% testosterone gel. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 2: 281–290.
- Slater C.C., Souter I., Zhang C. Pharmacokinetics of testosterone after percutaneous gel or buccal administration. *Fertil Steril* 2001; 76: 1: 32–37.
- Singh A.B., Lee M.L., Sinha-Hikim I. Pharmacokinetics of a testosterone gel in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006; 91: 1: 136–144.
- Panzer C., Guay A. Testosterone replacement therapy in naturally and surgically menopausal women. *J Sex Med* 2009; 6: 8–18.
- Berman J., Almeida F., Jolin J. Correlation of androgen receptors, aromatase, and 5-alpha reductase in the human vagina with menopausal status. *Fertil Steril* 2003; 79: 4: 925–931.
- Тюзиков И.А., Калинин С.Ю. Гормонально-метаболическая концепция патогенеза заболеваний предстательной железы. *Вестн Авиценны* 2012; 51: 2: 174–181.
- Тюзиков И.А., Мартов А.Г. Клинико-экспериментальное обоснование стрессовых механизмов патогенеза абактериального хронического простатита. *Врач-аспирант* 2012; 51: 2: 202–207.
- Тюзиков И.А., Фомин А.М., Калинин С.Ю., Мартов А.Г. Системные механизмы патогенеза заболеваний предстательной железы (литературный обзор). *Андрол и генит хир* 2012; 2: 4–12.
- Braunstein G.D., Sundwall D.A., Kate M. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: randomized placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1582–1589.
- Miller K.K., Biller B.M., Beauregard C. Effects of testosterone replacement in androgen-deficient women with hypopituitarism: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006; 91: 5: 1683–1690.
- Massin N., Cedrin-Durnerin I., Coussieu C. Effects of transdermal testosterone application on the ovarian response to FSH in poor responders undergoing assisted reproduction technique – a prospective, randomized, double-blind study. *Hum Reprod* 2006; 21: 5: 1204–1211.
- Kim C.H., Howles C.M., Lee H.A. The effect of transdermal testosterone gel pretreatment on controlled ovarian stimulation and IVF outcome in low responders. *Fertil Steril* 2011; 95: 2: 679–683.
- Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Уrogenитальные расстройства в постменопаузе и заместительная гормонотерапия. *Леч врач* 2003; 7: 15–19.
- Wetherby S. Efficacy and safety of topical testosterone for atrophic vaginitis in breast cancer patients on aromatase inhibitors: a pilot study. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106: abstract 60–86.
- Pace G., Palumbo P., Miconi G. PDE-5 and NOS II mRNA expression in menopausal women: a molecular biology study. *World J Urol* 2011; 29: 2: 243–248.
- Mammadov R., Simsir A., Tuglu I. The effect of testosterone treatment on urodynamic findings and histopathomorphology of pelvic floor muscles in female rats with experimentally induced stress urinary incontinence. *Int Urol Nephrol* 2011; 43: 4: 1003–1008.
- Nappi R.E., Davis S.R. The use of hormone therapy for the maintenance of uroynecological and sexual health post WHI. *Climacteric* 2012; 15: 3: 267–274.
- Newman D.K., Cardozo L., Sievert K.D. Preventing urinary incontinence in women. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013; 25: 5: 388–389.
- Game X., Rischmann P., Arnal J.F., Malavaud B. Nitric oxide pathway and female lower urinary tract. *Physiological and pathophysiological role*. *Prog Urol* 2013; 23: 11: 926–935.
- Monks D., O'bryant E., Jordan C. Androgen receptor immunoreactivity in skeletal muscle: enrichment at the neuromuscular junction. *J Comp Neurol* 2004; 473: 59–72.
- Ewies A., Thompson J., Al-Azzawi F. Changes in gonadal steroid receptors in the cardinal ligaments of prolapsed uteri; immunohistomorphometric data. *Hum Reprod* 2004; 19: 1622–1628.
- Bai S., Jung B., Chung B. Relationship between urinary profile of the endogenous steroids and postmenopausal women with stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 2003; 22: 198–205.
- Ho M.H., Bhatia N.N., Bhasin S. Anabolic effects of androgens on muscles of female pelvic floor and lower urinary tract. *Curr Opin Obstet Gynec* 2004; 16: 5: 405–409.
- Ishikawa T., Harada T., Kubota T., Aso T. Testosterone inhibits matrix metalloproteinase-1 production in human endometrial stroma cells in vitro. *Reprod* 2007; 133: 6: 1233–1239.
- Alperin M., Moale P.A. Remodeling of vaginal connective tissue in patients with prolapse. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18: 5: 544–550.
- Glaser R., Dimitrakakis C. Testosterone therapy in women: Myths and misconceptions. *Maturitas* 2013; pii: S0378-5122: 13:0012-1. doi:10.1016/j.maturitas.2013.01.003.
- Raghuandan C., Agrawal S., Dubey P. A comparative study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal women. *J Sex Med* 2010; 7: 3: 1284–1290.

Статья поступила в редакцию 29.05.2014