

Дефицит андрогенов у женщин в урогинекологической практике: патофизиология, клинические «маски» и фармакотерапия с применением трансдермальных форм тестостерона

К.М.Н. И.А. ТЮЗИКОВ¹, д.м.н., проф. С.Ю. КАЛИНЧЕНКО², к.м.н. С.С. АПЕТОВ²

¹Медицинский центр диагностики и профилактики (Ярославль); ²кафедра эндокринологии Российского университета дружбы народов, Москва

Androgen deficiency in women in urogynecologic practice: Pathophysiology, clinical «masks», and pharmacotherapy using transdermal testosterone formulations

I.A. TYUZIKOV¹, S.YU. KALINCHENKO², S.S. APETOV²

¹Medical Center of Diagnosis and Prevention, Yaroslavl; ²Department of Endocrinology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

В статье на основе современных источников литературы и собственных данных рассматриваются клинико-патофизиологические корреляции, составляющие суть одной из наиболее сложных, наименее изученных и потому противоречивых проблем женского здоровья — андрогенного дефицита у женщин. При точно установленной роли эстрогенов и гестагенов в нормальной и возрастной эндокринологии у женщины роль мужских половых гормонов у женщин продолжает оставаться полем для научных дискуссий. В статье проведен анализ имеющихся рекомендаций ведущих мировых, европейских и российских научных сообществ по вопросу дефицита андрогенов у женщин, с учетом которого, не претендуя на всестороннюю оценку роли андрогенов у женщин, авторы представляют собственную точку зрения о необходимости переоценки роли андрогенов в жизни женщин с позиций, прежде всего, гинекологических и урологических аспектов проблемы. Как показывает мировой опыт, наиболее безопасными и эффективными формами андрогенов для женщин оказались трансдермальные гели. В статье рассмотрены практические вопросы фармакотерапии дефицита андрогенов у женщин в урогинекологической практике.

Ключевые слова: женщина, дефицит андрогенов, гель тестостерона, гинекология, урология, фармакотерапия.

Based on current literature sources and their findings, the authors consider clinical and pathophysiological correlations that are the essence of one of the most complex, less studied and therefore controversial female health problems — androgen deficiency in women. The role of estrogens and gestagens in the normal and developmental endocrinology of women has been exactly determined whereas that of male sex hormones in women remains a matter of research debate. The paper analyzes the available guidelines of the leading world, European, and Russian research communities on female androgen deficiency, in terms of which the authors give their viewpoint that the role of androgens in women's life should be reassessed in the context of above all gynecological and urological aspects of the problem, without having a claim on the comprehensive estimation of the implication of androgens in women. As shown by the world experience, transdermal gels are the safest and most effective androgen formulations for women. The paper considers the practical issues of pharmacotherapy for androgen deficiency in women in urogynecologic practice.

Key words: women, androgen deficiency, testosterone gel, gynecology, urology, pharmacotherapy.

В течение последних 20—30 лет наметились негативные тенденции в состоянии здоровья мировой популяции людей, существенным образом отразившиеся на мировой демографии и продолжительности качественной жизни человека. Достижения научно-технического и интеллектуального прогресса в медицине, биологии, геронтологии, биохимии и других естественно-научных отраслях знаний «не успевают» в борьбе за качественное старение человека с «безмолвной неинфекционной эпидемией XXI века», главными действующими агентами которой являются ожирение, сахарный диабет, остеопороз, депрессии, хроническая боль и т.д., кардинально влияющие не только на разные составляющие здоровья человека (психосо-

матические, сексуальные, репродуктивные и социальные), но в результате резко снижающие продолжительность качественной жизни мужчин и женщин. Гендерные аспекты современной патологии и демографии неразрывно связаны с гендерными биологическими различиями представителей обоих полов, среди которых традиционно рассматриваются половые гормоны. Вопросами женского здоровья медицина занимается очень давно, но и сегодня мы не можем уверенно сказать, что все проблемы женского здоровья успешно решены. Физиологическое старение у обоих полов сопровождается прогрессирующим дефицитом практически всех гормонов, а инволютивные изменения приводят к снижению репродуктивного потенциа-

ла клеток человеческого организма, что неизбежно ускоряет процессы клеточной смерти, а вместе с ними — старение и смерть человека. Среди ключевых гормональных факторов старения рассматривается дефицит половых гормонов у обоих полов (В.И. Дильман, 1983). Проблема возраст-ассоциированного дефицита половых гормонов у женщин по-прежнему актуальна. Если в XIX веке средняя продолжительность жизни у женщин была меньше срока наступления менопаузы, то большинство женщин просто не доживали до дефицита половых гормонов. Соответственно, проблемы лечения менопаузальных расстройств у медиков того времени просто не существовало. Однако на рубеже XIX—XX веков продолжительность жизни женщин превысила средний возраст наступления менопаузы, и эти тенденции сохранялись и на протяжении XX века, и сейчас в XXI веке. К концу XX века женщина уже почти треть своей жизни проводила в состоянии дефицита половых гормонов. С 2005 г. на земном шаре 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) [11]. Согласно прогнозу экспертов, возможно два варианта развития этих демографических событий. По оптимистичному варианту средняя продолжительность жизни женщин к 2050 г. увеличится до 84,5 года, по пессимистичному — практически останется на том же уровне [84]. Однако в любом случае доля пожилых женщин будет лишь увеличиваться. Такая тенденция характерна не только для России, но и для многих стран Евросоюза и Америки [84].

Андрогены и женщина

Так сложилось исторически, что деление половых гормонов только на мужские и женские сформировало точку зрения ни у одного поколения врачей, что женские гормоны не нужны мужчинам, а соответственно мужские гормоны не нужны женщинам. Однако андрогены у женщин — важные половые гормоны, необходимые для развития репродуктивной функции и обеспечения гормонального гомеостаза, являющиеся предшественниками эстрогенов. Синтез и метаболизм андрогенов у женщин тесно связан с яичниками, надпочечниками и периферическими тканями, которые принимают активное участие в их биотрансформации. Андрогены у женщин, как и у мужчин, представлены дегидроэпиандростерона сульфатом (ДГЭА-С), дегидроэпиандростероном (ДГЭА), андростендионом, тестостероном и 5- α -дигидротестостероном (5- α -ДГТ), однако в отличие от мужчин, концентрация первых трех гормонов у женщин выше, чем концентрация двух последних. Секрция андрогенов в надпочечниках у женщин регулируется адренокортикотропным гормоном (АКТГ), а в яичниках — лютеинизирующим гормоном (ЛГ), наряду с другими интрагландулярными аутопаракринными механизмами [25]. У женщин около 25% андрогенов образуется в яичниках, 25% — в надпочечниках, остальные синтезируются в периферических тканях. Считается, что после наступления менопаузы основным местом синтеза андрогенов становятся яичники [21, 34, 46, 78]. Циркулирующий в крови тестостерон у женщин функционирует как прогормон, способный к конверсии в 5- α -ДГТ или 17 β -эстрадиол в тканях-мишенях. Кроме того, тестостерон может синтезироваться в тканях-мишенях «по требованию». Андрогены регулируют развитие, рост и поддержание вторичных половых

признаков, а также модулируют физиологические функции через андрогеновые рецепторы, представленные у женщин во многих органах и тканях, включая ЦНС, костную ткань, молочную железу, скелетные мышцы, жировую ткань, мочеполовую систему. Андрогены у женщин оказывают на органы как прямое, так и опосредованное эстрогенами действие. Поэтому 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 [1, 2, 4—9, 11].

Андрогенный дефицит у женщин: миф или реальность?

В настоящее время не существует четкого и общепринятого определения понятия «андрогенный дефицит у женщин» по аналогии с таковым у мужчин [25]. Сложности изучения этого аспекта гендерной эндокринологии связаны с рядом причин. Прежде всего плазменный уровень тестостерона у женщин гораздо ниже, чем у мужчин. Возможности точного и адекватного определения уровня общего тестостерона 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 терцилях нормального диапазона уровня общего тестостерона, свойственного женщинам. Более того, плазменный уровень тестостерона 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) [33, 73]. Поэтому точное определение уровня общего тестостерона у женщин в настоящее время невозможно, а значит невозможно объективно оценить взаимосвязь между уровнем общего тестостерона и возможными клиническими проявлениями, в том числе на фоне физиологического старения.

Согласно рекомендациям Международного Общества по изучению менопаузы (2011), решение методологических проблем точного определения уровня андрогенов у женщин (как и у мужчин) может быть связано с широким внедрением в клиническую практику более объективных масс-спектрометрических методов определения низких уровней плазменного тестостерона (метод мультистероидного анализа) [44, 73]. Несмотря на то что в настоящее время не существует какого-либо установленного определения андрогенного дефицита у женщин, которое можно было бы использовать в клинической работе, исследования в данном направлении все-таки проводятся. Европейское эндокринологическое общество (2006) считает, что эти мероприятия необходимы, чтобы установить вполне определенное с клинической точки зрения определение соответствующего синдрома дефицита андрогенов у женщин, которое было бы основано на измеримых лабораторных параметрах низких уровней тестостерона и конкретных клинических эффектах женской андрогенной недостаточности [80].

Данные литературы и наш собственный клинический опыт позволяют дополнительно включить в список потенциальных эндокринологических нарушений с дефицитом андрогенов у женщин еще крайне актуальные в настоящее время заболевания, а именно:

— ожирение (тестостерон у мужчин и женщин является жиросжигающим гормоном) [6];

— остеопороз (андрогены и эстрогены функционируют в отношении костного метаболизма как синергисты) [4, 10, 53, 60];

— онкологические заболевания (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 женщин) [5, 11, 17];

— симптомы нижних мочевых путей (СНМП), никтурия и рецидивирующие инфекции нижних мочевых путей (ИНМП) (андрогензависимая NO-дилатация и секреция миоуретелия у женщин, роль андрогенов в секреции натрийуретического пептида у женщин) [9, 42, 45, 55, 66].

В настоящее время более доказательной и, соответственно, наиболее изученной и более адаптированной к эндокринологической и гинекологической практике является тема дефицита женских половых гормонов — эстрогенов и гестагенов. В течение всего периода публикаций Европейским обществом урологов своих рекомендаций по ведению больных с урологическими инфекциями (более 10 лет) эстрогены рассматривались у женщин данной клинической группы как терапия первой линии и определенная альтернатива антибиотикам [37]. Однако опубликованные в 2013 г. новые рекомендации по урологическим инфекциям Европейского общества урологов содержат существенные коррективы, казалось бы, незыблемого подхода к женщинам с рецидивирующими ИНМП в постменопаузе исключительно как к пациентам с урогенитальными проявлениями возраст-ассоциированной эстрогеновой недостаточности [37]. В их свете в настоящее время эстрогены (в том числе, вагинальные) могут быть назначены для профилактики ИНМП, но результаты их применения для лечения очень противоречивы [37]. Несмотря на существующую неопределенность самого понятия «андрогенный дефицит у женщин», тем не менее в ряде рекомендаций европейских научных обществ приводится перечень состояний, которые у женщин могут ассоциироваться с андрогенной недостаточностью, и при которых необходимо оценить уровень андрогенов, даже при существующих недостатках лабораторного определения низких уровней общего тестостерона в плазме, и выявить потенциальные позитивные моменты и риски терапии андрогенами:

— хирургическая менопауза независимо от возраста женщины;

— гипопитуитаризм, хотя точно неизвестно, использовать ли андрогены или надпочечниковые прогормоны;

— нервная анорексия и угнетение гипоталамо-гипофизарной системы;

— первичная надпочечниковая недостаточность 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 женщин [48, 52, 80].

Дефицит андрогенов у женщин: лечить или не лечить?

Сегодня мы постепенно, маленькими шажками, только начинаем подходить к проблеме под названием «ан-

дрогенный дефицит у женщин». Очевидно, потребуется еще какое-то время для переосмысления роли андрогенов в жизни женщины и дальнейшего изучения метаболизма андрогенов у женщин [32, 53, 73, 81]. В 2006 г. Европейское эндокринологическое общество рекомендовало использование андрогенов в виде геля у женщин после овариэктомии, независимо от того, назначаются им одновременно препараты эстрогенов или нет [80]. Назначение трансдермального геля тестостерона в дозе 300 мг/сут приводит к достоверному повышению сексуального желания и улучшению оргазма у женщин, независимо от уровня у них женских половых гормонов [31, 56].

Согласно Российским рекомендациям по менопаузе (2009), заместительная гормональная терапия (ЗГТ) андрогенами рекомендуется женщинам с клиническими признаками и симптомами дефицита андрогенов, а именно: снижением либидо, энергии, качества жизни и ухудшением общего самочувствия после исключения других возможных причин для развития этих нарушений [12]. Эта терапия особенно показана женщинам после двусторонней овариэктомии, поскольку у них теряется 25% андрогенов, образующихся в яичниках.

Опубликованный в 2010 г. аналитический обзор по клиническому применению геля тестостерона у женщин, включавший 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 женщин 4768 [69]. Средняя продолжительность терапии тестостероном составила 6 мес (колебания 1,5—24 мес). Большинство исследований были рандомизированными и выполненными на высоком методологическом уровне. Авторы обзора пришли к выводу, что имеется хорошая доказательная база для использования тестостерона как компонента ЗГТ у женщин в постменопаузе с позитивными эффектами в отношении сексуальной функции. Однако комбинированная терапия ассоциирована с повышенным риском нарушений роста волос, акне и уменьшением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Эти побочные эффекты могут варьировать в зависимости от дозы и формы препарата тестостерона. Долгосрочные эффекты терапии андрогенами у женщин остаются неизвестными [69]. Однако анализ результатов 4-летнего использования геля тестостерона в суточной дозе 300 мкг у 1094 женщин со снижением полового влечения на фоне хирургической менопаузы продемонстрировал не только эффективность такой терапии, но и отсутствие негативного влияния андрогенов на гематологические показатели крови, липидный состав крови, почечную и печеночную функции, свертывающую систему крови. Только 3 (0,27%) случая инвазивного рака молочной железы были установлены в течение 4 лет терапии тестостероном [56]. В 2011 г. Международное общество по изучению менопаузы (IMS) опубликовало свои рекомендации, в которых также предлагает назначение андрогенов женщинам после билатеральной овариэктомии, при гипопитуитаризме и при сниженном сексуальном желании (гель тестостерона), а также при надпочечниковой недостаточности (препараты ДГЭА) [73]. Тем не менее, судя по последнему Мировому Консенсусу по ЗГТ в менопаузе (2013), отсутствие доказательных данных об эффективности и безопасности долгосрочной ЗГТ андрогенами у женщин не позволило мировым экспертам однозначно

высказаться на этот счет, и они обошли стороной вопрос об андрогензаместительной терапии в арсенале современных средств коррекции женской менопаузы [78].

Андрогенный дефицит у женщин: чем лечить?

В последнее время у женщин с проявлениями дефицита андрогенов в клинической практике все чаще применяются кремы с андрогенами, а также предложен пластырь с тестостероном, лицензированный для женщин с хирургической менопаузой [73]. В ряде стран Европы и США уже давно у женщин, предъявляющих жалобы на снижение либидо, применяют гели тестостерона, а также ДГЭА-гель (для пациенток с надпочечниковой недостаточностью). Считается, что в нашей стране пока не зарегистрированы препараты для терапии андрогенного дефицита у женщин, хотя такое показание в рамках комбинированной терапии климактерического синдрома имеется в официальной инструкции к смеси эфиров тестостерона, который долгие десятилетия используется в клинической практике России. Однако большинство клинических исследований проведено именно с трансдермальными формами тестостерона. Несмотря на то что долгосрочные эффекты применения препаратов тестостерона у женщин по-прежнему остаются практически не изученными, имеющийся зарубежный опыт применения трансдермальных форм тестостерона у женщин короткими курсами позволяет утверждать, что андрогензаместительная терапия у женщин с дефицитом андрогенов, назначенная по показаниям, позволяет решить те проблемы, которые нередко не способна решить стандартная эстрогензаместительная терапия [27]. Кроме того, фармакокинетика и фармакодинамика трансдермальных форм тест-препаратов короткого действия позволяют поддерживать физиологически необходимый уровень тестостерона в крови у женщин и поэтому «хорошо управляемы в клинике» [70, 71].

Еще в 1998 г. D. Gruber и соавт. доказали эффективность и безопасность геля тестостерона при лечении им в течение 6 мес 39 женщин в менопаузе (возраст $51,4 \pm 2,24$ года) с повышенной массой тела. По окончании курса терапии наиболее выраженное достоверное снижение массы тела достигнуто в группе, получавшей кожную форму андрогенов, 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 пациентками, 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 пациенток, получавших андроген-гель, не выявлено, хотя уровень общего тестостерона у них в процессе лечения достоверно повысился (с $0,29 \pm 0,24$ до $0,72 \pm 0,17$ нг/мл). Авторы сделали вывод, 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 годичной области наименее чувствительна к липолитическим эффектам андрогенов.

В 2001 г. появились уникальные работы K. Miller и соавт. [52], которые высказали гипотезу, что уровень андро-

генов в плазме у женщин снижается при гипопитуитаризме. Приобретенный гипопитуитаризм у женщин характеризуется центральным (вторичным) гипогонадизмом и/или снижением функции надпочечников, поэтому может оказывать влияние на продукцию андрогенов у них. Для подтверждения гипотезы авторы определили уровень андрогенов в крови у 55 женщин с гипопитуитаризмом и у 92 женщин контрольной группы. При этом основная группа была разделена на подгруппы: 1) женщины моложе 50 лет, не получавшие эстрогены; 2) женщины моложе 50 лет, получавшие эстрогены; 3) женщины старше 50 лет, не получавшие эстрогены; 4) женщины старше 50 лет, получавшие эстрогены. Уровни в крови общего и свободного тестостерона, андростендиона и ДГЭА-сульфата оказались сниженными во всех четырех группах обследуемых женщин по сравнению с показателями в контрольной группе ($p < 0,0001$). Более того, уровни андрогенов у женщин при сочетании центрального гипогонадизма и гипoadrenalизма оказались более низкими, чем у пациенток с данными нарушениями по отдельности ($p < 0,025$). Уровень ДГЭА-сульфата у женщин при сочетании центрального гипогонадизма и гипoadrenalизма оказались более низкими, чем у пациенток с изолированным гипогонадизмом ($p < 0,0001$). Полученные данные впервые демонстрировали наличие гипоандрогенемии у женщин с гипопитуитаризмом [52].

В том же 2001 г. S. Slater и соавт. [68] провели пилотное исследование, посвященное изучению фармакокинетики кожных и буккальных форм тестостерона у женщин, перенесших двустороннюю овариэктомию. Пациентки получали по 1 мг/сут кожной или трансбуккальной форм тестостерона пропионата. Перед началом терапии уровень общего тестостерона в крови испытуемых составлял $16 \pm 4,0$ и $20 \pm 6,0$ нг/дл соответственно в группах кожной и трансбуккальной терапии. При использовании буккальной формы тестостерона пик концентрации тестостерона в крови был достигнут спустя уже 1 ч после применения в 1-й (692 ± 236 нг/дл) и 14-й дни (836 ± 309 нг/дл), что соответствует мужскому диапазону, и после этого круто снизился. В противоположность этому уровень тестостерона в форме геля плавно достигал своего максимума (100 ± 60 нг/дл) через 18 ч после нанесения на кожу, что свидетельствует о пролонгированности эффекта данной формы тестостерона, которая напоминает естественную фармакокинетику андрогенов у женщин [68]. По данным S. Davis и соавт. [29], именно гель тестостерона при лечении сексуальных нарушений у женщин в постменопаузе оказывался самой эффективной и безопасной формой препарата. О безопасности, дозозависимости эффекта геля тестостерона и отсутствии у него негативного влияния на эстрогенный статус женщины сообщают и другие исследователи [50, 58]. A. Singh и соавт. [67] провели исследование с целью оценки динамики профиля тестостерона на фоне терапии различными дозами геля тестостерона у женщин в постменопаузе. Базальный уровень общего тестостерона оказался ниже 33 нг/дл у всех 26 женщин, включенных в исследование. Дозы геля тестостерона составили 4,4, 8,8 и 13,2 мг тестостерона ежедневно в течение 7 дней с последующим 7-дневным перерывом. Обследованы 13 женщин, не получавших эстрогенотерапию (1-я группа), и 13 женщин, получавших постоянную эстрогенотерапию в течение 3 мес и более (2-я группа). Уровни эстрадиола, ЛГ, ФСГ и ГСПС в крови достоверно не изменялись при назначении любой из при-

менных доз геля тестостерона, которые одинаково хорошо переносились женщинами. Эффект геля тестостерона оказался дозозависимым без негативного влияния на эстрогеновый профиль. Предварительная эстрогенотерапия не оказывала значимого влияния на фармакокинетику геля тестостерона при коротких курсах терапии [67]. Неоспоримым преимуществом геля тестостерона можно считать его локальный косметический эффект, которого нет ни у одной другой формы тестостерона: при накожном нанесении на живот происходит улучшение функционального состояния кожи и мышц, что сопровождается повышением тонуса мышц живота (своеобразный «эффект миолифтинга»).

За рубежом существует несколько форм трансдермального тестостерона для использования у женщин. Для оценки долгосрочных эффектов такой терапии в отношении сердечно-сосудистой системы, рака молочной железы и общей безопасности было проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование BLISS (BioSante LibiGel Safety Study) [43, 79]. К сожалению, в России официально для использования у женщин не зарегистрирована ни одна трансдермальная форма тестостерона.

Гинекологические «маски» андрогенного дефицита у женщин: клинические проявления и терапия трансдермальным тестостероном

Гинекологами часто приходится иметь дело с пациентками, которые предъявляют жалобы на снижение полового влечения, стертость оргазма или неприятные ощущения в области половых органов, связанные или не связанные с сексуальной активностью. Роль эстрогеновой депривации у женщин в патогенезе урогенитальных расстройств в связи с возникновением и прогрессированием естественной физиологической менопаузы ни у кого не вызывает сомнений [3, 12–14]. Однако клиническая картина климактерического синдрома характеризуется широкой вариабельностью проявлений, поэтому не все урогенитальные расстройства в перименопаузе и менопаузе могут быть объяснены недостаточным эффектом эстрогенов [6]. С возрастом у женщин происходит значительное снижение уровня как эстрогенов, так и андрогенов [11]. Так, уровень общего и свободного тестостерона, 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 [33, 63]. Дефицит андрогенов, которому у женщин практически не уделяется внимания, оказывает негативное влияние на все органы и системы организма, прежде всего на половую систему.

При дифференциальной диагностике нарушений сексуальной функции у женщин перед назначением ЗГТ рекомендуется исключать такие причины, как стресс, диспареуния, а также возможный дефицит андрогенов [73, 80]. Однако мы полагаем, что эти три состояния у женщин могут быть патогенетически связаны между собой, потому что андрогеновые рецепторы, во-первых, 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 пролактина — гормона с антигонадной активностью (H. Judd, 1976).

Во-вторых, андрогеновые рецепторы в изобилии представлены в женской половой системе, хотя влияние андрогенов на состояние клитора и влагалища изучены недостаточно [23]. Вместе с тем хорошо известно, что гемодинамика половых органов во время сексуального возбуждения регулируется за счет синергизма эстрогенов и андрогенов (P. Sargol, 1999). Слизистая оболочка влагалища во время возбуждения выделяет муцин и вагинальный трансудат (эстрогензависимая функция), секреция которых является у женщин андрогензависимой (T. Kennedy, D. Armstrong, 1976; A. Soufla и соавт., 1998). Известно также, что уровень эстрогенов в крови влияет на экспрессию андрогеновых рецепторов во влагалище: у женщин, получающих препараты эстрогенов, плотность андрогеновых рецепторов оказывается ниже, чем у тех, кто такие препараты не получает [23]. При этом показано, что плотность андрогеновых рецепторов в менопаузе существенно уменьшается. Следовательно, уменьшение плотности андрогеновых рецепторов у женщин в постменопаузе в сочетании с постепенным возрастным снижением уровня андрогенов в сыворотке крови у них может быть причиной уменьшения андрогеночувствительности тканей влагалища [23].

Кроме того, в женской половой системе наряду с эстрогензависимыми эффектами регуляции регионарного кровообращения выявлена андрогензависимая NO-опосредованная вазодилатация. Таким образом, уровень эстрогенов у женщин является основным, но не единственным механизмом, обеспечивающим рост клеток гладкой мускулатуры влагалища и клитора, а также регулирующий метаболизм соединительной ткани и синтез оксида азота. При дефиците эстрогенов происходит истончение эпителия влагалища, что делает его более восприимчивым к травмам и инфекции. Однако вагинальный эпителий и яичники мышей, которым вводили тестостерон или ингибиторы ароматазы, также демонстрировали увеличение числа слоев клеток, их толщины и числа митозов [23, 65].

Андрогены усиливают экспрессию NO-синтазы и регулируют активность L-аргиназы (основного биохимического конкурента NO-синтазы в процессе гидролиза L-аргинина как субстрата для синтеза NO) в проксимальном отделе влагалища, что может проявляться в облегчении релаксации гладких мышц влагалища [74]. Эстрогены, с другой стороны, снижают активность NO-синтазы и повышают активность L-аргиназы, что может привести к относительному дефициту оксида азота и ослаблению релаксации вагинальной ткани [74]. Таким образом, андрогены способствуют модуляции местных сексуальных реакций у женщин со стороны влагалища, и можно предположить, что при нормальном уровне эстрогенов имеющаяся у женщины диспареуния (как и рецидивирующая ИНМП) может быть проявлением дефицита вазомиорелаксирующего влияния андрогенов на мочеполовую систему. В этом смысле диспареуния и ее влияние на женское либидо может, очевидно, рассматриваться как некая аналогия синдрома хронической тазовой боли у мужчин, способной также вызвать снижение либидо, которая индуцируется мионейроваскулярной недостаточностью предстательной железы и спазмом мышц тазового дна на фоне дефицита андрогенов [15, 16, 18, 19].

Возрастное снижение уровня андрогенов у женщин коррелирует с развитием симптоматики цистоуретральной и вагинальной атрофии. До последнего времени ан-

дрогены у женщин рассматривались лишь как причина различных метаболических и функциональных нарушений, однако их роль в женском организме по-прежнему до конца не изучена. На примере синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) хорошо известно, что повышенный уровень андрогенов часто коррелирует с ановуляцией, бесплодием, а также нарушениями жирового и углеводного обмена. В то же время антиандрогенная терапия не решила этих проблем (A. Lasco и соавт., 1995).

В последнее десятилетие активно стали изучаться андрогендефицитные состояния у женщин, которые могут приводить к ухудшению качества жизни и сексуальным расстройствам [24].

M. Pessina и соавт. [64] установили, что кровоснабжение влагалища у крыс значительно улучшалось после введения эстрадиола, но не тестостерона, в то время как под действием тестостерона происходили значительное восстановление и миелинизация атрофированных нервных волокон, чего не отмечалось в ответ на введение эстрадиола. В противоположность этому A. Traish и соавт. [75] установили, что введение тестостерона крысам после овариэктомии приводило к улучшению кровоснабжения влагалища, при этом уровень эстрадиола не увеличивался даже при супрафизиологических концентрациях, что свидетельствовало об отсутствии ароматизации тестостерона и воздействии его непосредственно на андрогеновые рецепторы слизистой оболочки нижних отделов уrogenитального тракта. Наряду с этим существуют клинические исследования, которые указывают на релаксирующее действие тестостерона на кровеносные сосуды у женщин в постменопаузе, при этом показано, что тестостерон может влиять на вазодилатацию как эндотелийзависимым (опосредованно, через увеличение синтеза/выброса оксида азота), так и эндотелийнезависимым путем [83].

В одно из клинических исследований вошли женщины в менопаузе, использовавшие трансдермальную терапию эстрогенами, по крайней мере, в течение 8 нед и сообщавшие о низком сексуальном удовлетворении (по сексуальной саморейтинговой шкале Sabbatsberg [SSS]) на фоне уровня общего тестостерона крови менее 1,2 нмоль/л [30]. Им назначалась терапия тестостероном в форме геля (0,5% гель суммарной дозой 2 мг) в сочетании с 2,5 мг/сут летрозола или с таблеткой плацебо. Сексуальная функция, выраженность депрессии оценивались в начале терапии и через 4, 8 и 16 нед от начала ее проведения. В первый этап исследования была включена 81 женщина, но только по 30 пациенток в каждой группе закончили исследование. Таким образом, в окончательный анализ были включены только 60 женщин. Уровни общего и свободного тестостерона увеличились в обеих группах без различия между ними. К 16-й неделе терапии уровни эстрадиола, ГСПС, триглицеридов, липопротеинов А и С-реактивного белка не отличались от исходного и между группами. Существенное улучшение сексуальной функции наблюдалось у всех женщин к концу 16-недельного курса терапии накожным тестостероном в обеих группах. Ни о каких неблагоприятных эффектах такой терапии не сообщалось. Авторы сделали заключение, что улучшение сексуальной функции и настроения у женщин в менопаузе было связано с повышением уровней фракций тестостерона на фоне геля тестостерона. Как показало исследование, назначение летрозола (ингибитора ароматазы) не влияло ни на один из полученных результатов. Кратковременная трансдермальная терапия тестостероном не изменяла

уровни триглицеридов, липопротеина А и С-реактивного белка в плазме крови [30].

В 2006 г. опубликовано еще одно исследование K. Miller и соавт. [51], посвященное оценке эффективности и безопасности применения геля тестостерона при лечении андрогенного дефицита у женщин с гипопитуитаризмом. Исследование проводилось в течение 12 мес (51 женщина) и было рандомизированным двойным слепым и плацебо-контролируемым, в ходе исследования женщины получали накожный гель тестостерона 300 мкг/сут ежедневно или плацебо. По окончании курса терапии уровень свободного тестостерона нормализовался у всех женщин. В группе тестостерона увеличилась минеральная плотность костной ткани и безжировая масса тела без изменений объема жировой массы, данные изменения в группе плацебо отсутствовали. Кроме того, в группе получающих тестостерон достоверно улучшились показатели настроения и сексуальной функции также, как и качество жизни в целом по сравнению с группой плацебо. Данное исследование впервые продемонстрировало позитивное влияние тестостерона на минеральную плотность костной ткани, пропорции тела и психосексуальную функцию у женщин с тяжелым андрогенным дефицитом на фоне гипопитуитаризма [51].

V. Chudakov и соавт. [27] 10 женщинам в пременопаузе со сниженным половым влечением 2 раза в неделю в течение месяца назначали гель тестостерона за 4–8 ч перед планируемым половым актом. Второй месяц все они использовали плацебо. Такой временной промежуток был выбран потому, что при накожном применении тестостерона пик его концентрации в крови возникает примерно в указанное время. Оценка эффективности терапии по требованию, оцененная по шкале сексуальной дисфункции Arizona Sexual Experiences Scale for females and the clinician-rated Sexual Function Questionnaire (SFQ-V1), после 1-го и 2-го месяца лечения показала, что все 10 пациенток закончили лечение и все отметили улучшение сексуальной возбудимости в 1-й месяц терапии, когда они получали гель тестостерона по требованию по сравнению со 2-м месяцем терапии, когда они получали плацебо [27]. Аналогичные данные приводит и S. Kingsberg и соавт. [41].

В двойном слепом рандомизированном перекрестном исследовании приняли участие 53 женщины в менопаузе, которые получали 10 мг/сут геля тестостерона (основная группа) или плацебо (контроль). Длительность терапии составила 6 мес [57, 58]. В основной группе к концу терапии отмечено достоверное улучшение таких параметров, как частота сексуальной активности и оргазма, частота сексуальных фантазий и удовлетворения, повышение интереса к сексуальной стороне жизни по сравнению с группой плацебо. На фоне терапии уровень тестостерона в крови повысился более чем в 10 раз, в то время как уровень 5- α -ДГТ увеличился только в 2 раза. Уровень эстрогенов существенно не изменился. Уровни печеночных ферментов, общего холестерина, триглицеридов, ЛПВП и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) не претерпели достоверного и существенного изменения на фоне всего курса терапии гелем тестостерона. Толщина эндометрия также достоверно не изменилась в течение 6 мес терапии. Уровни гемоглобина и эритропоэтина оставались неизменными. Серьезных побочных эффектов терапии не отмечено. Трансдермальные формы тестостерона являются эффективным средством терапии женских сексуальных дисфункций, ассоциированных с менопаузой [57, 58].

В последнее время в литературе стали появляться данные, свидетельствующие о возможности применения накожных форм тестостерона в решении вопросов женской репродукции. Из экспериментальных работ известно, что у приматов андрогены могут играть синергическую роль вместе с ФСГ в развитии ранней фолликулярной фазы, которая является критическим периодом в протоколе вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у человека (V. Hansson и соавт., 1975). Для изучения данного аспекта было проведено исследование у 49 женщин с недостаточным эффектом в отношении овариальной стимуляции и сниженным овариальным резервом [49]. Женщины были рандомизированы: 1-я группа ($n=24$) получала накожные формы тестостерона, 2-я группа ($n=25$) получала плацебо в течение 15 дней перед лечением препаратами ФСГ в аналогичных дозах в цикле экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Использование геля тестостерона сопровождалось значительным повышением уровня тестостерона в плазме крови, но не привело к достоверному увеличению фолликулов. В дальнейшем после применения накожных аппликаций тестостерона основные параметры овариального ответа (количество преовуляторных фолликулов, ооцитов и эмбрионов) достоверно не отличались от параметров в группе плацебо. Таким образом, авторы сделали вывод, что положительные эффекты назначения андрогенов для повышения овариального ответа на ФСГ, наблюдающиеся у приматов, у человека отсутствуют [49].

По данным других авторов [40], предварительное назначение трансдермального геля тестостерона в дозе 12,5 мг в течение 21 дня перед стимуляцией овуляции гонадотропинами также позволяет улучшить эффективность ЭКО и ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида) у женщин репродуктивного возраста со сниженной функциональной способностью ооцитов.

Урологические «маски» андрогенного дефицита у женщин: клинические проявления и терапия трансдермальным тестостероном

Результаты исследований показывают, что половые гормоны способны модулировать функции нейрорецепторного аппарата мочевого пузыря как у мужчин (андрогены), так и у женщин (эстрадиол, прогестерон, андрогены). При этом у женщин эффекты эстрадиола опосредуются α -адренорецепторами, а прогестерона — β -адренорецепторами [20]. Эстрогены оказывают трофическое действие на ткани мочевой системы, главным образом, за счет активации синтеза синтазы оксида азота (NO-синтазы) — основного эндогенного вазодилатора [55]. Несмотря на то что эстрогензаместительная терапия оказывает выраженное положительное влияние на клинические проявления урогенитальных атрофических изменений, у 30—40% таких больных системная ЗГТ неэффективна [13]. Это требует поиска новых методов лечения нарушений мочеиспускания у женщин в постменопаузе, поскольку нарушения мочеиспускания — серьезная клиническая проблема и важная причина, приводящая к потере трудоспособности. При неэффективности системной ЗГТ обычно назначают дополнительную местную терапию эстриолом, основным биологическим эффектом которого является трофическое воздействие на нижние отделы урогенитального тракта. Однако даже при таком подходе у значительного числа пациенток проблемы сохраняются. Недавние исследования показывают, что ник-

турия чаще встречается у женщин с изолированным дефицитом андрогенов или со смешанной формой гормональных нарушений (одновременный дефицит эстрогенов и андрогенов) [6].

В последнее десятилетие в научном мире растет интерес к изучению роли дефицита андрогенов и его коррекции у женщин. Андрогены могут оказывать воздействие на слизистую оболочку влагалища как через эстрогенные рецепторы путем ароматизации в эстрогены, так и непосредственно через андрогенные рецепторы, эффективно облегчая симптомы вагинальной атрофии. Это показано в исследовании у женщин, перенесших мастэктомию по поводу рака молочной железы и получавших вагинально крем с тестостероном в сочетании с ингибиторами ароматазы, полностью исключаящими ароматизацию тестостерона в эстрадиол [82].

Андрогеновые рецепторы наряду с эстрогеновыми и прогестероновыми в большом количестве обнаружены в клетках эпителия уретры, гладкомышечных клетках мочевого пузыря, мышцах тазового дна, что позволяет однозначно утверждать о факте гормонзависимости женского урогенитального тракта (S. Davis, 1999). Показана также роль тестостерона и его метаболитов в поддержании рефлекторных путей тазовой части автономной нервной системы, в частности, ответственных за накопление мочи в мочевом пузыре (J. Keast, 1999). В женской мочеполовой системе (клитор, парауретральные ткани, уретра, влагалище и матка) на основе экспериментальных исследований выявлена экспрессия гена типа ФДЭ-5 и NO-синтазы, основными функциями которых являются участие в синтезе оксида азота и регуляции NO-зависимой вазодилатации, иннервации, метаболизма и энергетического обмена органов урогенитального тракта [61]. По данным M. Но и соавт. [38], андрогены оказывают анаболический эффект на скелетные мышцы, который опосредован рядом механизмов (индукция синтеза белка, модуляция трансформации плюрипотентных мезенхимальных клеток в миоциты и т.д.). В мышцах тазового дна и нижних мочевых путях у представителей обоих полов имеется огромное количество андрогеновых рецепторов, что делает эти группы мышц также высокочувствительными к анаболическим эффектам андрогенов, в том числе у женщин. Одним из общих механизмов такого универсального влияния андрогенов на нижние мочевые пути может быть участие тестостерона в активации NO-синтазы и L-аргиназы, активно участвующих в синтезе оксида азота у обоих полов [38].

Механизм действия андрогенов на нижние отделы урогенитального тракта у женщин до настоящего времени окончательно не изучен. В лабораторных моделях самок со стрессовым недержанием мочи (СНМ) показано, что назначение им тестостерона оказывает благоприятное влияние на анатомо-функциональное состояние тазового дна, что подтверждено морфологическими исследованиями, и уменьшает степень выраженности СНМ [47]. F. Сауап и соавт. [26] в экспериментальном исследовании на самках крыс, подвергшихся овариэктомии, выявили у них существенные нарушения функции мочевого пузыря, а при добавлении к терапии эстрогенами препаратов тестостерона отмечалось более выраженное увеличение мышечной массы детрузора и улучшение коллагенового статуса мочевого пузыря по сравнению с группой контроля. Несмотря на то что назначение препаратов эстрогенов при выявлении менопаузальной вульвовагинальной атрофии является общепринятым методом лечения, в послед-

нее время в качестве перспективных средств патогенетической терапии урогенитальных симптомов у женщин многие авторы рассматривают вагинальные формы ДГЭА и тестостерона [42, 57]. Ряд пилотных и экспериментальных исследований показали эффективность применения андрогенных препаратов — ДГЭА и тестостерона у пациенток в постменопаузе с сексуальными нарушениями и урогенитальными расстройствами [62].

Никтурия — единый термин для обозначения симптома ночного мочеиспускания, предложенный в 2002 г. комитетом Международного общества по удержанию мочи (ICS), под которой следует понимать необходимость вставать ночью один раз и более с целью опорожнения мочевого пузыря [77].

Никтурия — один из наиболее тягостных и склонных к прогрессированию проявлений СНМП как у мужчин, так и женщин, который, в отличие от классических представлений, может наблюдаться у них в любом возрасте. Именно возраст, а не гендерные особенности, является независимым фактором риска развития никтурии, так как согласно большинству современных эпидемиологических исследований с возрастом частота никтурии статистически достоверно и линейно возрастает у представителей обоих полов [84]. По данным исследования R. Asplund и соавт. (1996), среди 3669 женщин 40—64 лет однократное ночное мочеиспускание встречалось в 50% случаев, два мочеиспускания за ночь — у 10% и три — у 5% женщин. Общий показатель частоты никтурии в возрасте от 40 до 44 лет составил 44,6%, а в возрасте 60—64 года — 62,4%. По данным одного из самых крупных исследований нарушений функции нижних мочевых путей (19 165 человек старше 18 лет из 5 стран; 2006), никтурия оказалась самым распространенным симптомом этой группы (у 48,6% мужчин и 54,5% женщин), причем два эпизода мочеиспускания за ночь и более отмечены у 20,9% мужчин и 24% женщин (R. Asplund, H. Aberg, 1996). Парадоксально, но факт: никтурия, которая по инерции до сих пор многими врачами воспринимается только как мужская проблема, в целом у женщин встречается на 16% чаще, чем у мужчин, и именно у женщин никтурия появляется и начинает прогрессировать в более раннем возрасте, чем у мужчин [76]. При обследовании 140 женщин с СПКЯ выявлены достоверные положительные корреляции не только между уровнем тестостерона в крови и степенью выраженности СНМ по вопроснику PUFq, но и уровнем тестостерона и выраженностью ургентности мочеиспускания, никтурии и тазовой/мочепузырной боли [66].

Доступных данных литературы об эффективности терапии при СНМ трансдермальным тестостероном практически нет. Наши собственные исследования и клинические наблюдения позволяют сделать вывод, что применение тестостерона у женщин в постменопаузе может быть эффективным средством терапии никтурии и гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП) как на фоне применения системной ЗГТ эстроген-гестагенными препаратами, так и без нее [8, 9]. У пациенток с СНМ терапия андрогенами может незначительно уменьшать частоту эпизодов, но в целом существенно не влияет на проявления этого заболевания. Кроме нормализации функций мочеиспускания тестостерон ундеканат положительно влияет на настроение и работоспособность пациенток, значительно улучшая качество жизни [9]. В связи с ключевым вкладом половых гормонов в лечение больных с нарушением мочеиспускания и никтурией, разные типы течения перимено-

паузы и разные жалобы пациенткам должна проводиться ЗГТ с учетом данных особенностей. Так, пациентки с клинически и лабораторно подтвержденным дефицитом андрогенов не должны получать препарат ЗГТ с антиандрогенными свойствами, в связи с тем что ряд жалоб (ожирение, снижение либидо, мышечная гипотония, никтурия и др.), обусловленных дефицитом андрогенов, могут только усугубиться [8].

В то же время при сохраненной секреции андрогенов назначение препаратов с андрогенной активностью может привести к нежелательным явлениям андрогенизации: рост волос на лице, повышенная сальность кожи, чрезмерно повышенное либидо, прибавка мышечной массы [8]. При выборе препаратов для ЗГТ у женщин необходимо учитывать индивидуальные особенности каждой конкретной пациентки, основываясь на показателях ее гормонального профиля. При дефиците андрогенов у женщины с никтурией следует подбирать препараты для ЗГТ с минимальным негативным влиянием на андрогеновый статус [8].

Среди проблем урологического нездоровья стареющей женщины по частоте и медико-социальной значимости с никтурией может соперничать только одно заболевание — недержание мочи с пролапсом тазовых органов или без него, частота которых достоверно увеличивается с возрастом, особенно у женщин в постменопаузе [59]. В урологии для лечения недержания мочи легкой степени длительное время использовали местные (трансвагинальные) формы эстрогенов, которые в последнее время все чаще оказываются неэффективными, что дает повод усомниться в исключительно эстрогендефицитной природе этого заболевания [35].

Выявленная экспрессия андрогеновых рецепторов в мышцах тазового дна, шейке мочевого пузыря, нейронах тазовых органов, уретре у женщин позволяет предполагать у них активное участие андрогенов в обеспечении тонуса и силы мышечного каркаса тазовых органов. Так, в мышце-леваторе ануса у крыс плотность андрогеновых рецепторов оказалась существенно больше, чем в любой другой ее скелетной мышце [54]. Блокада функций андрогеновых рецепторов в эксперименте приводила к изменениям в мышцах тазового дна, аналогичным тем, которые происходят при их денервации, а восполнение дефицита тестостерона способствовало восстановлению морфологических нарушений в мышцах тазового дна [28]. У женщин без пролапса матки плотность андрогеновых рецепторов в мышечных и соединительнотканых структурах тазового дна и связочного аппарата матки оказалась в 3,57 раза выше, чем у женщин с генитальным пролапсом [34].

Концентрация андрогенов в моче у женщин с недержанием мочи положительно коррелирует со степенью опущения шейки мочевого пузыря, определяемой при УЗИ [22]. По мнению H. Maia и соавт. [46], терапия тестостероном может быть эффективна для профилактики пролапса гениталий у женщин в постменопаузе за счет увеличения мышечной массы и силы мышц тазового дна и замедления деградациии коллагена в связочном аппарате органов малого таза. Есть несколько преимуществ в использовании влагалищного пути применения тестостерона, одним из которых является высокая концентрация тестостерона в тазовой области при его введении через слизистую оболочку влагалища. Часть этого тестостерона может действовать через рецепторы к андрогенам, стимулирующие синтез белка, и приводить к увели-

чению массы мышц тазового дна [46]. Это оказывает положительное влияние при недержании мочи, так как ослабление тазовых мышц и связок вследствие дистрофических изменений, причиной которых являются старение и дефицит половых гормонов, служит основным механизмом, лежащим в основе недержания мочи у женщин [38]. Тестостерон также оказывает противовоспалительный эффект, так как подавляет действие протеолитических ферментов (таких как металлопротеиназа), связанных с деградацией коллагена [39]. Так как этот фермент вовлечен в механизм развития пролапса внутренних гениталий, влагалищное использование тестостерона может оказаться эффективным способом профилактики этого состояния [21].

Андрогены в настоящее время признаны в качестве важного компонента поддержания сексуального здоровья женщин и общего их благополучия. Обширные исследования подтверждают положительное влияние андрогенов на метаболический обмен у женщин. Однако требуется время для дополнительных фундаментальных исследований и клинических испытаний с целью всесторонней оценки роли андрогенов у женщин в пре- и постменопаузе как при естественном медленном течении, так и в связи с резко возникающим дефицитом половых гормонов у женщин при хирургической менопаузе. Очевидно, уже скоро можно будет получить новые достоверные сведения о влиянии андрогенов не только на качество сексуальной жизни женщины, но и об их положительном влиянии на мышцы тазового дна и половых путей, СНМ/никтурию, костно-мышечную и сердечно-сосудистую системы, липидный и углеводный обмен, когнитивные функции и т.д., оценив при этом долгосрочную (может быть, даже пожизненную) терапию андрогенами у целого ряда женщин старшего возраста. Около полугода назад была опубликована интереснейшая статья R. Glaser и соавт. [36], в

которой авторы пытаются объяснить происхождение мифов о тестостероне у женщин. Авторы опровергают общие мифы и неправильные представления на этот счет, представляя свидетельства позитивных и безопасных воздействий андрогенов на состояние женщин, которые сводятся к следующим положениям:

- тестостерон — самый универсальный и биологически активный половой гормон у женщин;
- тестостерон важен для физического и психического здоровья женщин;
- тестостерон не приводит к маскулинизации;
- тестостерон приводит к росту волос на волосистой части головы;
- тестостерон — кардиопротектор;
- тестостерон не оказывает негативного влияния на печень;
- тестостерон не приводит к сгущению крови;
- тестостерон — модулятор настроения и не увеличивает агрессию;
- тестостерон безопасен с точки зрения заболеваний молочных желез [36].

Только оставив позади мифы и избавившись от неправильных представлений и необоснованных беспокойств по поводу андрогенов и андрогензаместительной терапии у женщин (равно, как и у мужчин) и только поняв, что для нормальной жизни любой женщине нужны все три половых гормона (эстрогены, гестагены, андрогены), мы сможем начать оказывать реальную патогенетическую помощь многим женщинам, чтобы не только продлить их качественную жизнь, но и приблизить состояние их здоровья к понятию «здоровая женщина», в котором нет места ожирению, сексуальным дисфункциям, СНМ/никтурии, депрессии и нарушениям сна. Никто не будет спорить, что прекрасный пол, несмотря ни на что, этого все-таки заслуживает.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Апетов С.С., Калинин С.Ю.* Влияние дефицита половых гормонов на заболеваемость и качество жизни женщин с хирургической менопаузой. *Вопр гин акуш и перинатол* 2012; 11: 5: 72—78.
2. *Апетов С.С., Калинин С.Ю., Агафонова 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.
3. *Балан В.Е., Анкирская А.С., Есесидзе З.Т., Муравьева В.В.* Патогенез атрофического циститита и различные виды недержания мочи у женщин в климактерии. *Consilium Medicum* 2001; 3: 7: 326—331.
4. *Калинин С.Ю., Апетов С.С.* Роль андрогенов у женщин: что мы знаем? *Леч врач* 2010; 8: 78—83.
5. *Калинин С.Ю., Апетов С.С.* Выбор оптимального препарата для заместительной гормональной терапии у женщин в перименопаузе и постменопаузе. *Гинекология* 2010; 4: 18—21.
6. *Калинин С.Ю., Апетов 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.
7. *Калинин С.Ю., Апетов С.С.* Особенности коррекции гипогонадизма у женщин при хирургической менопаузе. *Гинекология* 2011; 3: 19—23.
8. *Калинин С.Ю., Апетов С.С.* Применение андрогенов у женщин в климактерическом периоде. *Леч врач* 2009; 3: 28—30.
9. *Калинин С.Ю., Апетов 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.
10. *Мсхалая Г.Ж., Калинин С.Ю.* Возрастной гипогонадизм и остеопороз: патофизиология и возможности лечения. *Остеопороз и остеопатии* 2006; 3: 36—41.
11. *Радзинский В.Е., Калинин С.Ю., Апетов С.С.* Терапия андрогенами в гинекологической практике. *Вестн РУДН* 2010; 6: 196—204.
12. *Сухих Г.Т., Сметник В.П., Ильина Л.М., Юренина С.В., Коновалова В.Н., Балан В.Е., Зайдиева Я.З., Марченко Л.А., Мельниченко Г.А., Азизян К.М., Ткачева О.Н.* Практические рекомендации по применению заместительной гормональной терапии у женщин в пери- и постменопаузе. Ярославль: Литтера 2009; 249.

13. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Урогенитальные расстройства в постменопаузе и заместительная гормонотерапия. Леч врач 2003; 7: 15—19.
14. Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Справочник гинеколога-эндокринолога. М: Практическая медицина 2010.
15. Тюзиков И.А. Особенности нейровегетативного и метаболического статуса у больных с хроническим простатитом. Пермский мед журн 2012; 29: 2: 117—121.
16. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю. Гормонально-метаболическая концепция патогенеза заболеваний предстательной железы. Вестн Авиценны 2012; 51: 2: 174—181.
17. Тюзиков И.А., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Греков Е.А. Роль инсулинорезистентности в патогенезе заболеваний почек (литературный обзор). Экспер и клин урол 2012; 4: 23—28.
18. Тюзиков И.А., Мартов А.Г. Клинико-экспериментальное обоснование стрессовых механизмов патогенеза абактериального хронического простатита. Врач-аспирант 2012; 51: 2.1: 202—207.
19. 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.
20. Хано М., Малкович С.Б., Вейн А.Дж. (ред.). Руководство по клинической урологии. Пер. с англ. М: ГЭОТАР-Медиа 2006.
21. Alperin M., Moale P.A. Remodeling of vaginal connective tissue in patients with prolapse. Curr Opin Obstet Gynecol 2006; 18: 5: 544—550.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Cayan F., Tek M., Balli E. The effect of testosterone alone and testosterone + estradiol therapy on bladder functions and smooth muscle/collagen content in surgically menopause induced rats. Maturitas 2008; 60: 3—4: 248—252.
27. Chudakov B., Ben Zion I.Z., Belmaker R.H. Transdermal testosterone gel prn 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.
28. Copas P., Bukovsky A., Asbury B. Estrogen, progesterone, and androgen receptor expression in levator ani muscle and fascia. J Women's Health Gen-Based Med 2001; 10: 8: 785—795.
29. Davis S.R., Braunstein G.D. Efficacy and safety of testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. J Sex Med 2012; 9: 4: 1134—1148.
30. Davis S.R., Goldstat R., Papalia M.A. Effects of aromatase inhibition on sexual function and well-being in postmenopausal women treated with testosterone: a randomized, placebo-controlled trial. Menopause 2006; 13: 1: 37—45.
31. Davis S.R., Moreau M., Kroll R. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 Study. Menopause 2006; 13: 770—779.
32. Davis S.R. Androgen therapy in women, beyond libido. Climacteric 2013; 16: Suppl 1: 18—24.
33. Davison S.L., Bell R., Donath S. Androgen levels in adult females: Changes with age, menopause, and oophorectomy. J Clin Endocrinol Metabol 2005; 90: 3847—3853.
34. 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.
35. Gamé 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.
36. Glaser R., Dimitrakakis C. Testosterone therapy in women: Myths and misconceptions. Maturitas 2013; pii: S0378-5122: 13:00012-1. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.01.003.
37. Grabe M., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H. Guidelines on urological infections. EAU 2013.
38. 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 Gynecol 2004; 16: 5: 405—409.
39. 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.
40. 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.
41. Kingsberg S.A., Simon J.A., Goldstein I. The current outlook for testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. J Sex Med 2008; 5: Suppl 4: 182—193.
42. Kokot-Kierepa M., Bartuzi A., Kulik-Rechberger B., Rechberger T. Local estrogen therapy — clinical implications — 2012 update. Ginekol Pol 2012; 83: 10: 772—777.
43. Krapf J.M., Simon J.A. The role of testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. Maturitas 2009; 63: 3: 213—219.
44. 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.
45. 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.
46. Maia H., Casoy J., Valente J. Testosterone replacement therapy in climacteric: benefits beyond sexuality. Gynecol Endocrin 2009; 25: 1: 12—20.
47. 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.
48. Margo K., Winn R. Testosterone treatments: why, when, and how? Am Fam Phys 2006; 73: 9: 1591—1598.
49. 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.
50. Mazer N.A., Shifren J.L. Transdermal testosterone for women: a new physiological approach for androgen therapy. Obstet Gynecol Surv 2003; 58: 7: 489—500.
51. 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.
52. Miller K.K., Sesmilo G., Schiller A. Androgen deficiency in women with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 86: 2: 561–567.
 53. 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.
 54. 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.
 55. Musicki B., Liu T., Lagoda G.A. Endothelial nitric oxide synthase regulation in female genital tract structures. *J Sex Med* 2009; 6: Suppl 3: 247–253.
 56. 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.
 57. Nappi R.E., Davis S.R. The use of hormone therapy for the maintenance of urogynecological and sexual health post WHI. *Climacteric* 2012; 15: 3: 267–274.
 58. Nathorst-Böös J., Flöter A., Jarkander-Rolff M. Treatment with percutaneous testosterone gel in postmenopausal women with decreased libido—effects on sexuality and psychological general well-being. *Maturitas* 2006; 53: 1: 11–18.
 59. Newman D.K., Cardozo L., Sievert K.D. Preventing urinary incontinence in women. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013; 25: 5: 388–389.
 60. Notelovitz M. Androgen effects on bone and muscle. *Fertil Steril* 2002; 77: 4: 34–41.
 61. 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.
 62. Panjari M., Davis S.R. Vaginal DHEA to treat menopause related atrophy: a review of the evidence. *Maturitas* 2011; 70: 1: 22–25.
 63. Panzer C., Guay A. Testosterone replacement therapy in naturally and surgically menopausal women. *J Sex Med* 2009; 6: 8–18.
 64. Pessina M.A., Hoyt Jr. R.F., Goldstein I., Traish A.M. Differential effects of estradiol, progesterone, and testosterone on vaginal structural integrity. *Endocrinol* 2006; 147: 1: 61–69.
 65. Raghunandan 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.
 66. Sahinkanat T., Ozturk E., Ozkan Y. The relationship between serum testosterone levels and bladder storage symptoms in a female population with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284: 4: 879–884.
 67. 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.
 68. Slater C.C., Souter I., Zhang C. Pharmacokinetics of testosterone after percutaneous gel or buccal administration. *Fertil Steril* 2001; 76: 1: 32–37.
 69. 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.
 70. 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.
 71. Stahlman J., Britto M., Fitzpatrick S. Serum testosterone levels in non-dosed females after secondary exposure to 1.62% testosterone gel: effects of clothing barrier on testosterone absorption. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 2: 291–301.
 72. Stephenson K., Neuenschwander P.F., Kurdowska A.K. The effects of compounded bioidentical transdermal hormone therapy on hemostatic, inflammatory, immune factors; cardiovascular biomarkers; quality-of-life measures; and health outcomes in perimenopausal and postmenopausal women. *Int J Pharm Compd* 2013; 17: 1: 74–85.
 73. 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.
 74. Traish A.M., Kim N., Min K. Role of Androgens in female genital sexual arousal: receptor expression, structure and function. *Fertil Steril* 2002; 77: 4: 11–18.
 75. Traish A.M., Kim S.W., Stancovic M. Testosterone increase blood flow and expression of androgen and estrogen receptors in the rat vagina. *J Sex Med* 2007; 4: 609–619.
 76. Van Dijk L., Kooij D.G., Schellevis F.G. Nocturia in the Dutch adult population. *BJU Int* 2002; 90: 644–648
 77. Van Kerrebroeck P., Abrams P., Chaikin D. The standardization of terminology in nocturia: report from the standardization subcommittee of the International Continence Society. *Br J Urol Int* 2002; 90: Suppl 3: 11–15.
 78. Villiers T.J., deGass M.L.S., Haines C.J. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric* 2013; 16: 203–204.
 79. White W.B., Grady D., Giudice L.C. A cardiovascular safety study of LibiGel (testosterone gel) in postmenopausal women with elevated cardiovascular risk and hypoactive sexual desire disorder. *Am Heart J* 2012; 163: 1: 27–32.
 80. 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.
 81. 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.
 82. Witherby 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 6086.
 83. Worboys S., Kostopoulos D., Teede H. Evidence that parenteral testosterone therapy may improve endothelium-dependend and endothelium-independent vasodilatation in ostmenopausal women already receiving estrogen. *J Clin Endocrin Metabol* 2001; 1: 158–161.
 84. Yoshimura K., Terada N., Matsui Y. Prevalence and risk factors for nocturia: analysis of a health screening program. *Int J Urol* 2004; 11: 282.