

DOI: 10.26442/2079-5696\_2018.4.35-39

# Дефицит андрогенов у женщин с надпочечниковой недостаточностью. Дегидроэпиандростерон. Обзор литературы

Н.Ф.Нуралиева<sup>✉</sup>, М.Ю.Юкина, Е.А.Трошина, Н.М.Платонова  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России.  
117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11  
<sup>✉</sup>dr.nuralievanf@yandex.ru

Известно, что надпочечниковая недостаточность (НН) является тяжелым жизнеугрожающим заболеванием вследствие дефицита глюкокортикоидов и минералокортикоидов. В то же время дефицит андрогенов (дегидроэпиандростерон – ДГЭА и дегидроэпиандростерон-сульфат – ДГЭАС), синтезируемых корой надпочечников, также ассоциирован с увеличением риска смерти, в том числе от неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, развитием остеопороза, сахарного диабета, злокачественных новообразований. У лиц женского пола ДГЭА и ДГЭАС секретируются преимущественно надпочечниками, соответственно, при НН наблюдается дефицит данных гормонов. Однако из-за отсутствия надежной доказательной базы коррекция андрогенодефицита у пациенток с НН, как правило, не проводится. В обзоре обсуждаются накопленные данные о физиологическом значении ДГЭА и ДГЭАС, их влиянии на различные патологические состояния, а также безопасности и эффективности назначения данных препаратов.

**Ключевые слова:** надпочечниковая недостаточность, дегидроэпиандростерон, дегидроэпиандростерон-сульфат, андрогены, андрогенодефицит у женщин.

**Для цитирования:** Нуралиева Н.Ф., Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Платонова Н.М. Дефицит андрогенов у женщин с надпочечниковой недостаточностью. Дегидроэпиандростерон. Обзор литературы. Гинекология. 2018; 20 (4): 35–39. DOI: 10.26442/2079-5696\_2018.4.35-39

## Review

### Androgen deficiency in women with adrenal insufficiency. Dehydroepiandrosterone. Review

N.F.Nuralieva<sup>✉</sup>, M.Yu.Yukina, E.A.Troshina, N.M.Platonova  
National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russian Federation. 117036, Russian Federation, Moscow,  
ul. Dmitry Ulyanov, d. 11  
<sup>✉</sup>dr.nuralievanf@yandex.ru

#### Abstract

It is known that adrenal insufficiency (AI) is a severe life-threatening disease due to the exceptional role of glucocorticoids and mineralocorticoids in the human body. At the same time, according to some reports, the deficit of androgens synthesized by the adrenal cortex (dehydroepiandrosterone – DHEA and dehydroepiandrosterone sulfate – DHEAS) is associated with an increased risk of death, including increased risk of adverse cardiovascular events, development of osteoporosis, diabetes mellitus and malignant neoplasms. The main source of DHEA and DHEAS in females are adrenal glands, so women with hypocorticism have significantly reduced (down to undetectable) levels of these hormones. However, due to lack of a reliable evidence and, accordingly, clinical recommendations, correction of androgen deficiency in patients with AI is usually not performed. The review discusses the accumulated data on the physiological significance of DHEA and DHEAS, their role in the development of various pathological conditions, as well as safety and efficacy of these drugs.

**Key words:** adrenal insufficiency, dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, androgens, androgen deficiency in women.

**For citation:** Nuralieva N.F., Yukina M.Yu., Troshina E.A., Platonova N.M. Androgen deficiency in women with adrenal insufficiency. Dehydroepiandrosterone. Review. Gynecology. 2018; 20 (4): 35–39. DOI: 10.26442/2079-5696\_2018.4.35-39

Надпочечниковая недостаточность (НН) определяется неспособностью коры надпочечников произвести достаточное количество глюко- и минералокортикоидов и является тяжелым жизнеугрожающим заболеванием вследствие исключительной роли этих гормонов в обеспечении жизнедеятельности организма, участия в энергетическом и водно-солевом гомеостазе. Различают первичную (1-НН), вторичную (2-НН) и третичную (3-НН) НН.

1-НН обусловлена поражением надпочечников вследствие аутоиммунной деструкции, инфекции (в частности, туберкулеза), аденолейкодистрофии, метастатического повреждения, адrenaлэктомии или других более редких причин. При 1-НН страдают как глюкокортикоидная, так и минералокортикоидная функции, поэтому заболевание отличается более тяжелым течением по сравнению с 2-НН и 3-НН. Распространенность 1-НН – 100–140 случаев на 1 млн населения [1, 2].

2-НН может быть врожденной и приобретенной. Развитие приобретенной 2-НН связано с повреждением клеток гипофиза на фоне хронического патологического процесса (макроаденомы, аутоиммунной деструкции) или вследствие хирургического или лучевого воздействия.

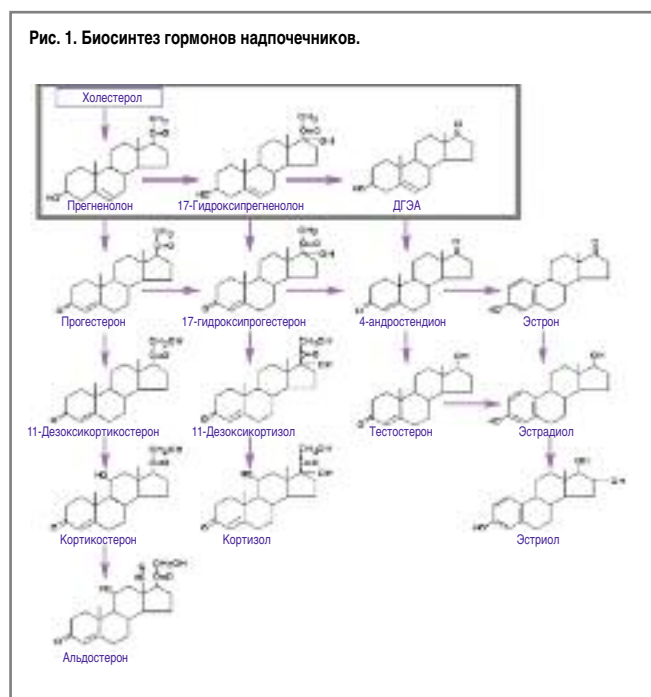
3-НН обусловлена снижением выработки кортикотропин-рилизинг-гормона гипоталамуса, наиболее часто наблюдается при длительном экзогенном введении глюкокортикоидов. Распространенность 2-НН и 3-НН составляет 150–280 случаев на 1 млн населения [2].

Несмотря на оптимизированную глюкокортикоид- и минералокортикоидную терапию, у многих пациенток с НН сохраняются жалобы на выраженную слабость, снижение/отсутствие либидо, депрессию, тревожность, что оказывает негативное влияние на качество жизни и работоспособность. Предполагается, что данные симптомы обусловлены дефицитом андрогена дегидроэпиандростерона (ДГЭА) [1, 3, 4].

ДГЭА (5-андростен-3 $\beta$ -ол-17-он) и его сульфатная форма (ДГЭА-сульфат – ДГЭАС) – стероидные гормоны, синтезируемые сетчатой зоной коры надпочечников [5]. У женщин ДГЭА также синтезируется в яичниках [5], но в незначительном количестве. В связи с этим при развитии у женщин НН (как 1-НН, так и 2-НН) имеет место значительное снижение уровня ДГЭА, вплоть до неопределяемого [6].

В настоящее время накоплены данные, свидетельствующие о синтезе ДГЭА/ДГЭАС de novo в головном мозге, что позволяет отнести эти гормоны к нейростероидам. Как известно, ДГЭАС является гидрофильной молекулой и не может поступать в головной мозг через гематоэнцефалический барьер. Однако локально синтезируемый ДГЭАС может выходить за пределы головного мозга в системный кровоток [5]. Вопрос о возможной частичной компенсации дефицита андрогенов у женщин с НН за счет локальной продукции ДГЭА/ДГЭАС в головном мозге остается открытым.

ДГЭА синтезируется из холестерина (рис. 1): первая реакция превращения холестерина в прегненолон катализируют



ется митохондриальным ферментом отщепления боковой цепи P450<sub>sc</sub>, а вторая реакция конвертации прегненолона в 17-ОН-прегненолон и далее в ДГЭА регулируется ферментом семейства цитохрома P450<sub>c17</sub> [5]. Под действием гидроксиستيرоид-сульфотрансферазы (или сульфотрансферазы ДГЭА) более 99% ДГЭА сульфатируется до ДГЭАС [3, 5]. Обратное превращение ДГЭАС в ДГЭА контролируется ферментом стероид-сульфатазой [5].

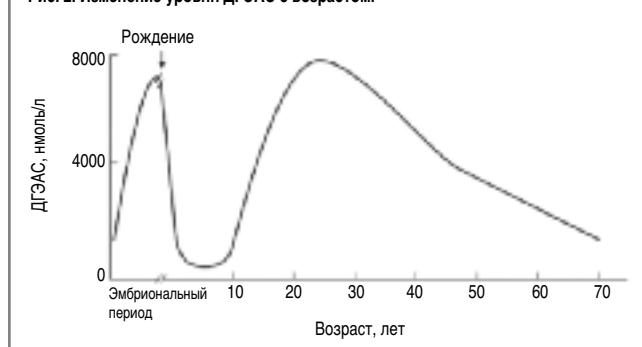
Секреция ДГЭА и ДГЭАС подвержена значительным колебаниям на разных этапах развития (рис. 2). Так, 1-й пик секреции ДГЭАС приходится на эмбриональный период. После рождения концентрация гормона быстро снижается в течение первых 6 мес жизни и остается низкой до наступления адrenaрхе в возрасте 6–8 лет [5]. Адrenaрхе определяется повышением уровня андрогенов надпочечников (ДГЭА/ДГЭАС и андростендиона). Часто термин адrenaрхе заменяется термином пубархе, обозначающим половое овулошение в лобковой и подмышечных областях. Действительно, надпочечниковые андрогены являются стимулом для роста волос в этих областях у девочек. Однако у мальчиков данный процесс стимулируется в первую очередь тестостероном, продуцируемым яичками [3].

Начиная с адrenaрхе, концентрация ДГЭАС прогрессивно увеличивается и достигает 2-го пика (как в плазме, так и в цереброспинальной жидкости [5]), который приходится на 20–29 лет у мужчин и 17–19 лет у женщин [7]. При этом в головном мозге ДГЭА/ДГЭАС имеет более высокую концентрацию, чем в плазме. Далее наступает адренопауза – снижение секреции ДГЭА/ДГЭАС (в 65–70 лет продукция ДГЭА/ДГЭАС достигает минимального уровня и составляет примерно 20% от пикового значения) [5]. Данный процесс, наиболее вероятно, связан с инволюцией сетчатой зоны коры надпочечников и снижением активности 17- $\alpha$ -гидроксилазы [3].

ДГЭА, как и все стероидные гормоны, имеет характерный суточный ритм секреции: концентрация циркулирующего гормона достигает максимального значения утром и снижается в течение дня. Также выявлено снижение уровня ДГЭА через 1–2 ч после основных приемов пищи [8].

Физиологическое значение, механизмы действия и роль при патологических состояниях ДГЭА/ДГЭАС до сих пор не понятны. Как известно, стероидные гормоны регулируют транскрипцию генов посредством связывания со специфическими рецепторами в цитоплазме или ядре. Однако в настоящее время не обнаружено ядерных стероидных рецепторов с высокой аффинностью к ДГЭА/ДГЭАС. Предполагается, что действие ДГЭА/ДГЭАС может быть опосредовано конвертацией в более активные половые гормоны или акти-

**Рис. 2. Изменение уровня ДГЭАС с возрастом.**



вацией рецепторов к андрогенам или эстрогенам в тканях. Также ДГЭА/ДГЭАС могут реализовать свои эффекты посредством прямых метаболитов, таких как 7 $\alpha$ -ОН-ДГЭА [5].

Как известно, почти во всех клетках организма экспрессируются ферменты, отвечающие за конвертацию ДГЭА в андрогены и эстрогены (3 $\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназа, 17 $\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназа, 5 $\alpha$ -редуктаза и P450 ароматаза). Таким образом, внутриклеточный синтез и метаболическая инактивация могут происходить локально в соответствии со специфическими потребностями клетки без значимых изменений концентрации активных стероидов в сыворотке [9].

ДГЭА также может непосредственно воздействовать на клетки. В частности, ДГЭА оказывает нейропротективное, нейротрофическое и нейромодулирующее действие. Так, крысы с мозговой ишемией, получавшие ДГЭА подкожно в течение 12 дней до повреждения мозга, имели меньшее нейрональное повреждение по сравнению с животными, получавшими плацебо. Кролики, которым внутривенно вводился ДГЭАС через 5 мин после перенесенного ишемического инсульта, имели более длительную толерантность к ишемии по сравнению с группой контроля. Однако необходимо отметить, что высокие концентрации ДГЭА/ДГЭАС могут оказывать нейротоксическое действие [5].

К прямым эффектам ДГЭА/ДГЭАС также относится антиоксидантное действие. В частности, ДГЭА предотвращает окисление липидов, индуцированное пероксидом водорода или сульфатом железа, как у пациентов с болезнью Альцгеймера, так и в сопоставимой по возрасту группе контроля. ДГЭА также оказывает нейропротективное действие при  $\beta$ -амилоидной токсичности. ДГЭА обладает антиглюкокортикоидным эффектом, в частности, подавляет нейротоксичное действие кортикостерона [5]. Некоторые исследователи выявили положительное влияние ДГЭА на когнитивную функцию [10].

Высокие уровни ДГЭАС ассоциированы с сексуальной удовлетворенностью и удовлетворенностью от активного отдыха, более здоровым психологическим профилем. Концентрация ДГЭАС используется при расчете уровня аллостатической нагрузки, отражающей реакцию организма на стресс и определяющей предрасположенность к развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Помимо ДГЭАС при расчете показателя используются следующие параметры: концентрация кортизола, адреналина, норадrenalина, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), общего холестерина, соотношение окружности талии к окружности бедра, уровень гликированного гемоглобина, систолического и диастолического артериального давления. Низкий уровень ДГЭАС приводит к увеличению показателя аллостатической нагрузки [5].

Концентрация ДГЭАС отрицательно коррелирует с уровнем личностной тревожности, а также депрессии, независимо от возраста и физической активности. Лечение препаратом ДГЭА оказывает значимый антидепрессивный эффект у пациентов как с большим, так и с малым депрессивным расстройством [5].

ДГЭА/ДГЭАС обладают противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектами. В частности, ДГЭАС уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов как *in vivo*, так *in vitro* [5]. Кроме того, ДГЭА/ДГЭАС контролируют

синтез интерлейкина (ИЛ)-6, который, предположительно, играет роль в развитии таких заболеваний, как ревматоидный артрит, остеопороз, атеросклероз, болезнь Альцгеймера. Показано, что у здоровых мужчин концентрации ДГЭАС и ИЛ-6 имеют обратную корреляцию [7]. При назначении препарата ДГЭА женщинам в постменопаузе и пожилым мужчинам отмечено увеличение числа и активности естественных киллеров [3].

Примечательно, что ДГЭА/ДГЭАС уменьшают пролиферацию катехоламинпродуцирующих хромоаффинных клеток мозгового вещества надпочечников, индуцированную ростовыми факторами. При этом эффект ДГЭА/ДГЭАС не опосредуется действием половых гормонов. В то же самое время другие исследователи обнаружили, что ДГЭА/ДГЭАС усиливают выброс катехоламинов из секреторных везикул клеток феохромоцитомы крыс [5].

Кроме того, продемонстрировано положительное влияние ДГЭА/ДГЭАС на костный обмен (стимуляция остеобластов), реологические свойства крови (уменьшение агрегации тромбоцитов) [11], функцию эндотелия (вазодилаторный эффект) [9]. ДГЭА ингибирует глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназу, которая при повышенной активности ассоциирована с развитием рака и атеросклероза [9].

Низкие сывороточные концентрации ДГЭА/ДГЭАС ассоциированы с увеличением риска сердечно-сосудистых событий [11, 12], остеопороза [12]. Кроме того, обнаружена связь дефицита ДГЭА с системной красной волчанкой [11], сахарным диабетом [3, 11], болезнью Альцгеймера [11] и некоторыми злокачественными новообразованиями [11, 12]. Необходимо отметить, что эффекты ДГЭА могут отличаться в зависимости от наличия патологических состояний, гормональных и метаболических изменений. В частности, у женщин пременопаузального возраста с риском рака молочной железы ассоциирован низкий уровень ДГЭА, в то время как в постменопаузальном возрасте с риском рака молочной железы ассоциирован высокий уровень ДГЭА [11].

Андрогены играют важную роль в фолликулогенезе и фертильности. В частности, под действием ДГЭА увеличивается экспрессия рецепторов к фолликулостимулирующему гормону, усиливается ответ на овариальную стимуляцию. ДГЭА претворяет атрезию фолликулов, способствует росту преантральных фолликулов, подавляет апоптоз, улучшает овариальный резерв. Кроме того, данный гормон улучшает качество и зрелость ооцитов, оказывает положительное влияние на развитие эмбрионов [13].

Таким образом, снижение ДГЭА/ДГЭАС в процессе старения организма ассоциировано с целым рядом заболеваний. Предполагается, что восстановление концентрации ДГЭА до того уровня, который имеет место в молодом возрасте, может улучшить качество жизни или даже увеличить ее длительность [5].

В настоящее время доступно несколько лекарственных форм ДГЭА: для перорального применения (таблетки/капсулы), трансдермальные формы, вагинальные формы. Необходимо отметить, что пероральные и трансдермальная формы ДГЭА (в отличие от вагинальных суппозиторий) не зарегистрированы как лекарственные средства. При пероральном приеме большая часть ДГЭА превращается в клетках кишечника в ДГЭАС и в такой форме всасывается. Препарат имеет низкую биодоступность [11]. Вследствие длительного периода полужизни (более 20 ч [3]), ДГЭА в пероральной форме назначается однократно утром. При необходимости дальнейшего снижения дозы препарат можно принимать через день [9].

В качестве альтернативы рассматривается трансдермальная форма ДГЭА, которая имеет биодоступность 100% [11], так как в этом случае не происходит быстрой инактивации стероида в печени при его первом пассаже [14]. Зарегистрированный лекарственный препарат ДГЭА в форме вагинальных суппозиторий рекомендован женщинам с диспареунией в менопаузе.

У женщин экзогенный ДГЭА преимущественно конвертируется в андрогены [9] (происходит дозозависимое повышение тестостерона, дигидротестостерона), а также в эстрогены [15]. У мужчин ДГЭА конвертируется в эстрогены

(при нормальном эндогенном уровне андрогенов) или в андрогены (при низком уровне эндогенных андрогенов) [9]. С учетом этих данных лечение ДГЭА противопоказано у пациентов с гормонозависимыми опухолями, например с раком молочной железы [16].

В настоящее время отсутствует четкое определение андрогенного дефицита у женщин. Кроме того, до сих пор не ясно, приводит ли снижение продукции надпочечниками андрогенов к изменениям половой функции, настроения или другим нарушениям [15]. В рутинной клинической практике у пациенток с НН лечение дефицита ДГЭА, который не является жизнеугрожающим (в отличие от дефицита глюкокортикоидов и минералокортикоидов), чаще всего не проводится [3]. Ввиду отсутствия масштабных клинических исследований III фазы не разработан четкий алгоритм инициации и коррекции заместительной терапии ДГЭА, а назначение препаратов ДГЭА проводится в индивидуальном порядке [9].

Более того, существует противоречие между группой экспертов Эндокринного Общества (Endocrine Society) по терапии андрогенами у женщин и группой экспертов Эндокринного Общества по 1-НН. Так, эксперты по терапии андрогенами не рекомендуют рутинное назначение терапии ДГЭА пациенткам с НН в связи с ограниченными данными о безопасности и эффективности препарата [15]. В то же время эксперты по 1-НН рекомендуют проводить пробное лечение ДГЭА в дозе 25–50 мг (перорально) в течение 6 мес у женщин репродуктивного возраста со снижением/отсутствием либидо, депрессией, тревожностью, выраженной слабостью, несмотря на оптимизированную глюкокортикоид- и минералокортикоидную терапию [1]. В период лечения рекомендуется оценивать клинические симптомы (отражающие действие андрогенов) [1, 9] и контролировать ДГЭАС (забор крови следует проводить перед приемом препарата) [1]. Некоторые авторы также считают целесообразным исследование уровня других андрогенов [9]. Целью терапии является достижение среднего уровня референсного диапазона для репродуктивного периода. Если пациентка не сообщает о стойком положительном эффекте, лечение следует прекратить [1].

В подавляющем большинстве проведенных исследований [6, 12, 16–19] изучаются эффекты приема ДГЭА в дозе 50 мг/сут в течение 3–6 мес. Многие авторы отмечают восстановление уровней ДГЭА [12, 16], ДГЭАС [12, 16], андростендиона [16] и тестостерона [16] до нормальных значений, характерных для молодого возраста. В то же время более высокие дозы (100–200 мг в сутки), по мнению исследователей, являются супрафизиологическими [12].

Активно изучаются эффекты препарата ДГЭА на показатели углеводного и жирового обмена. Так, J.Christiansen и соавт. (на основании результатов эуликемического гиперинсулинемического клэмп-теста) не обнаружили изменений в чувствительности к инсулину после приема препарата в течение 9 дней [20]. Однако при обследовании тем же методом через 3 мес от начала приема препарата выявлено значительное улучшение чувствительности к инсулину [18].

Получены противоречивые данные о влиянии коррекции андрогенного дефицита на показатели липидного профиля. В частности, в исследованиях W.Arlt и соавт. (терапия ДГЭА получили женщины 23–59 лет в течение 4 мес [16]) и M.Srinivasan и соавт. (терапия ДГЭА проводилась женщинам 50,3±15,2 года в течение 3 мес [17]) выявлено статистически значимое снижение концентрации общего холестерина и ЛПВП, тогда как значимого изменения уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов не обнаружено. P.Hunt и соавт. не выявили эффекта на липидный профиль при лечении ДГЭА в течение 3 мес (в исследовании были включены как мужчины, так и женщины в возрасте 26–69 лет) [12]. Однако в исследовании K.Dhatariya и соавт. терапия ДГЭА в течение такого же периода времени привела к снижению общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, триглицеридов у женщин с НН в возрасте 50,2±2,87 года. Предполагается, что влияние на липидный обмен опосредовано изменением активности печеночной липазы [18].

Кроме того, неоднозначны результаты исследований в отношении влияния препарата ДГЭА на минеральную

плотность костной ткани. Так, P.Hunt и соавт. [12] не выявили различия в минеральной плотности кости (МПК) шейки бедренной кости и поясничного отдела позвоночника, а также изменений в уровне остеокальцина и костной щелочной фосфатазы в группе больных с 1-НН, получавших ДГЭА, и в группе больных, получавших плацебо. В аналогичном по длительности исследовании L.Greenlund и соавт. у пациенток с 1-НН в возрасте 50,25±15,9 года также не выявили влияния приема препарата на МПК [6]. J.Christiansen и соавт. [19] в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании также не обнаружили эффекта приема ДГЭА пациентками 28–52 лет в течение 6 мес на МПК лучевой кости, шейки бедренной кости и поясничного отдела позвоночника. Однако более длительный прием (в течение 12 мес) препарата предупреждал снижение МПК в шейке бедренной кости (в исследовании принимали участие как мужчины, так и женщины) [21].

Ряд исследователей выявил увеличение мышечной массы через 6 [19, 20] и 12 [20] мес приема препарата. Однако большинство ученых не обнаружили влияния ДГЭА на массу тела [12, 18], содержание жировой ткани [6, 18, 19], а также на мышечную силу [19] и физическую выносливость [6]. Предполагается, что отрицательные результаты связаны с небольшой продолжительностью исследований [19].

G.Binder и соавт. провели двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке эффектов приема ДГЭА в дозе 25 мг в течение 12 мес пациентками 13–25 лет с 2-НН: выявлено увеличение лобкового оволосения в основной группе. Примечательно, что уровень тестостерона нормализовался только у одной больной, получавшей ДГЭА [4].

Также изучаются центральные эффекты препарата ДГЭА. В частности, в исследовании W.Arlt и соавт. прием ДГЭА значительно улучшал качество жизни, а также показатели тревоги и депрессии. У пациенток, принимавших препарат, участились мысли о сексе, увеличилось сексуальное удовлетворение (как в психическом, так и в физическом аспекте) [16]. В исследовании G.Binder и соавт. также выявлено улучшение психометрических показателей (оценивались уровни депрессии и психологического дистресса) на фоне приема препарата [4]. P.Hunt и соавт. выявили повышение самооценки и значительное улучшение настроения пациентов, принимавших ДГЭА. Однако не получено данных о положительном влиянии на вербальную и пространственную память, а также на половую функцию [12]. E.Gurnell и соавт. [21] выявили значительное улучшение эмоционального компонента здоровья в соответствии с опросником качества жизни (SF-36). Однако влияния на чувство усталости, когнитивную и сексуальную функцию не обнаружено. В исследовании Libe и соавт. (20 мужчин и женщин с НН принимали ДГЭА в течение 4 мес) эффект препарата на субъективную оценку здоровья и сексуальность также не подтвердился [9]. Систематический обзор и метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по оценке эффектов ДГЭА в дозе от 20 мг у женщин с 1-НН и 2-НН на качество жизни и депрессию выявил небольшое, но статистически значимое преимущество препарата по сравнению с плацебо. Однако статистически значимой разницы в отношении уровня тревоги и сексуальной функции не обнаружено [22]. Необходимо подчеркнуть, что значительное улучшение качества жизни отмечалось только через 3–4 мес после начала приема препарата, в то время как в краткосрочном периоде (через 1 мес) такого эффекта не было [11, 16].

К дополнительным эффектам ДГЭА относится нормализация числа Т-регуляторных клеток при 1-НН (через 12 мес после начала приема препарата) [9].

Серьезных побочных эффектов при приеме препарата ДГЭА не зафиксировано. Исследователи наиболее часто отмечали транзиторные умеренные дерматологические проявления: акне, зуд кожи головы, увеличение апокринного пота и запаха, гирсутизм, повышенную сальность кожи [3, 16, 22]. У одной из пациенток на фоне приема препарата в дозе 50 мг/сут отмечалось выпадение волос на голове. При уменьшении дозы ДГЭА до 50 мг через день выпадение волос прекратилось [16]. E.Gurnell и соавт. отмечают более частое развитие побочных эффектов у пожилых женщин, в связи с чем,

предположительно, в этой группе пациенток целесообразно назначение более низкой дозы препарата [3].

В 52-недельном исследовании, оценивающем безопасность вагинальных суппозиториях с ДГЭА, у 11 пациенток получены патологические цитологические мазки, в том числе диагностирован один случай плоскоклеточного внутриэпителиального поражения низкой степени [23].

Суммируя вышесказанное, необходимо отметить значительную индивидуальную вариабельность эффектов ДГЭА у разных пациентов [9], в связи с чем необходимость назначения заместительной терапии остается предметом дискуссий. По нашему мнению, противоречивые результаты проведенных исследований связаны с небольшим числом участников (за исключением исследования E.Gurnell и соавт.), а также тем, что авторами не учитывались наличие и степень компенсации сопутствующих заболеваний и состояний, которые могут мимикрировать под андрогенный дефицит. Кроме того, в большинстве представленных работ интерпретация полученных результатов проводилась без разделения участников на возрастные группы. Отсутствуют данные о долгосрочной безопасности препарата. В частности, нет многоцентровых рандомизированных клинических исследований с достаточной выборкой по безопасности ДГЭА в отношении риска молочной железы и эндометрия, сердечно-сосудистых событий [15]. В вышеупомянутых исследованиях не оценивался дозозависимый эффект и не сравнивались безопасность и эффективность разных лекарственных форм ДГЭА. Также не изучены эффективность и безопасность терапии в особых клинических ситуациях: в постменопаузе и при аутоиммунном полиэндокринном синдроме.

Таким образом, проблема коррекции андрогенного дефицита у женщин при 1-НН изучена недостаточно и является актуальной для современной медицины: число проведенных исследований крайне мало, а полученные неоднозначные результаты нельзя считать достоверными. На современном этапе необходимо проведение исследования, комплексно оценивающего все аспекты лечения: эффективность, безопасность (в том числе долгосрочную) и дозозависимый эффект на разных возрастных когортах пациенток, а также при применении разных лекарственных форм препарата.

*Выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект 17-75-30035).*

#### Литература/References

- Bornstein SR, Allolio B, Arlt W et al. *Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101 (2): 364–89. DOI: 10.1210/1.2015-1710
- Юкина МЮ, Трошина ЕА, Платонова НМ, Бельцевич ДГ. *Надпочечниковая недостаточность. В кн: Сборник методических рекомендаций. Под ред. чл.-кор. РАН ЕАТрошиной. М.; Тверь: Триада, 2017. / Yukina M.Yu., Troshina EA, Platonova NM, Belcevic DG. Nadpochечnikovaya nedostatochnost. V kn: Sbornik metodicheskikh rekomendacij. Pod red. chl.-kor. RAN EA.Troshinoj. M.; Tver: Triada, 2017. [in Russian]*
- Hughes IA, Chatterjee VK. *Adrenarache and Adrenopause. Ed. 7. Elsevier, 2016. DOI: 10.1016/B978-0-323-18907-1.00105-0*
- Binder G, Weber S, Ebrismann M et al. *Effects of dehydroepiandrosterone therapy on pubic hair growth and psychological well-being in adolescent girls and young women with central adrenal insufficiency: A double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (4): 1182–90. DOI:10.1210/jc.2008-1982
- Maninger N, Wolkowitz OM, Reus VI et al. *Neurobiological and Neuropsychiatric Effects of Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA Sulfate (DHEAS). Front Neuroendocrinol* 2009; 30 (1): 65–91. DOI:10.1016/j.yfrne.2008.11.002
- Dhatariya K, Greenlund L. *DHEA replacement in hypoadrenal women: investigation on protein anabolism and skeletal muscle function. Mayo Clin Proc* 2008; 83 (11): 1218–25.
- Young DG, Skibinski G, Mason JI et al. *The influence of age and gender on serum dehydroepiandrosterone sulphate (DHEA-S), IL-6, IL-6 soluble receptor (IL-6 sR) and transforming growth factor beta 1 (TGF-beta1) levels in normal healthy blood donors. Clin Exp Immunol* 1999; 117 (3): 476–81. DOI: 10.1046/j.1365-2249.1999.01003.x

8. Stárka L, Rácz B, Šrámková M et al. Daily Profiles of Dehydroepiandrosterone and Its Hydroxylated Metabolites with Respect to Food Intake. *Prague Med Rep* 2015; 116 (1): 40–8. DOI: 10.14712/23362936.2015.44
9. Lang K, Burger-Stritt S, Habner S. Is DHEA replacement beneficial in chronic adrenal failure? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29 (1): 25–32. DOI: 10.1016/j.beem.2014.09.007
10. Lin L Te, Tsui KH, Wang PH et al. Clinical application of dehydroepiandrosterone in reproduction: A review of the evidence. *J Chinese Med Assoc* 2015; 78 (8): 446–53. DOI: 10.1016/j.jcma.2014.12.008
11. Olech E, Merrill JT. DHEA supplementation: The claims in perspective. *Cleve Clin J Med* 2005; 72 (11): 965–84. DOI: 10.3949/ccjm.72.11.965
12. Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA et al. Improvement in Mood and Fatigue after Dehydroepiandrosterone Replacement in Addison's Disease in a Randomized, Double Blind Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (12): 4650–6. DOI: 10.1210/jcem.85.12.7022
13. Tsui KH, Lin L Te, Chang R et al. Effects of dehydroepiandrosterone supplementation on women with poor ovarian response: A preliminary report and review. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015; 54 (2): 131–6. DOI: 10.1016/j.tjog.2014.07.007
14. Гончаров Н.П., Качия Г.В. Дегидроэпиандростерон: биосинтез, метаболизм, биологическое действие и клиническое применение (аналитический обзор). *Андрология и генитальная хирургия*. 2015; 1: 13–22. DOI: 10.17650/2070-9781-2015-1-13-22 / Goncharov NP, Kaciya GV. Degidroeppiandrosteron: biosintez, metabolism, biologicheskoe dejstvie i klinicheskoe primenenie (analiticheskij obzor). *Andrologiya i genital'naya birurgiya*. 2015; 1: 13–22. DOI: 10.17650/2070-9781-2015-1-13-22 [in Russian]
15. Wierman ME, Arlt W, Basson R et al. Androgen Therapy in Women: A Reappraisal: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (10): 3489–510. DOI:10.1210/jc.2014-2260
16. England TN. Dehydroepiandrosterone Replacement in Women With Adrenal Insufficiency. *N Engl J Med* 1999; 341 (14): 1013–20.
17. Srinivasan M, Irving BA, Dhatariya K et al. Effect of Dehydroepiandrosterone Replacement on Lipoprotein Profile in Hypoadrenal Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (3): 761–4. DOI: 10.1210/jc.2008-1774
18. Dhatariya K, Bigelow ML, Nair KS. Effect of Dehydroepiandrosterone Replacement on Insulin Sensitivity and Lipids in Hypoadrenal Women. *Diabetes* 2005; 54 (3): 765–9. <https://doi.org/10.2337/diabetes.543.765>
19. Christiansen JJ, Bruun JM, Christiansen JS et al. Long-term DHEA substitution in female adrenocortical failure, body composition, muscle function, and bone metabolism: A randomized trial. *Eur J Endocrinol* 2011; 165 (2): 293–300. DOI: 10.1530/EJE-11-0289
20. Christiansen JJ, Graubolt CH, Fisker S et al. Very short term dehydroepiandrosterone treatment in female adrenal failure: impact on carbohydrate, lipid and protein metabolism. *Eur J Endocrinol* 2005; 152 (1): 77–85. DOI: 10.1530/eje.1.01810
21. Gurnell EM, Hunt PJ, Curran SE et al. Long-Term DHEA Replacement in Primary Adrenal Insufficiency: A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (2): 400–9. DOI: 10.1210/jc.2007-1134
22. Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials of DHEA Treatment Effects on Quality of Life in Women with Adrenal Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (10): 3676–81. DOI: 10.1210/jc.2009-0672
23. Bouchard C, Labrie F, Derogatis L et al. VVA Prasterone Group. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on the female sexual function in postmenopausal women: ERC-230 open-label study. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2016; 25 (3): 181–90. DOI: 10.1515/hmbci-2015-0044

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Нуралиева Нурана Фейзуллаевна** – науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: dr.nuralievanf@yandex.ru

**Юкина Марина Юрьевна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: kuronova@yandex.ru

**Трошина Екатерина Анатольевна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: troshina@inbox.ru

**Платонова Надежда Михайловна** – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: doc-platonova@inbox.ru