

ПРИБРЕТЕННЫЙ АНДРОГЕНОДЕФИЦИТ У МУЖЧИН С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

В. М. Провоторов, А. Я. Кравченко, Е. А. Семенова

Кафедра факультетской терапии ГОУ ВПО Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко Минздравсоцразвития РФ

Обзор посвящен роли приобретенного андрогенодефицита в патогенезе хронической сердечной недостаточности у мужчин. Анализ данных литературы свидетельствует о том, что у мужчин, страдающих ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких, наблюдается уменьшение продукции тестостерона, коррелирующее со снижением сократительной функции миокарда. Таким образом, андрогенная недостаточность, вызванная сочетанием бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологии, способствует раннему развитию хронической сердечной недостаточности у мужчин.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, мужской пол, дефицит тестостерона

ACQUIRED ANDROGEN DEFICIENCY IN MEN WITH CHRONIC CARDIAC FAILURE

V.M. Provotorov, A.Ya. Kravchenko, E.A. Semenova

N.N.Burdenko Voronezh State Medical Academy

This review concerns the role of acquired androgen deficiency in pathogenesis of chronic cardiac failure (CCF) in men. It shows that patients with CCF and CHD suffer reduced testosterone production that correlates with impaired contractile activity of myocardium. It means that androgen deficiency due to combined bronchopulmonary and cardiovascular pathology promotes the early development of CCF.

Key words: chronic cardiac failure, masculine gender, testosterone deficiency

Высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и ассоциированная с нею смертность диктуют необходимость поиска специфических гендерных подходов к разработке способов профилактики и лечения наиболее распространенных и социально значимых заболеваний (ишемическая болезнь сердца — ИБС, артериальная гипертензия), являющихся основной причиной хронической сердечной недостаточности (ХСН).

В нашей стране в 2002 г., по данным эпидемиологических исследований, насчитывалось 1 млн человек с клиническими признаками ХСН, из них 42% имели III—IV функциональный класс заболевания [1]. Однолетняя смертность больных с клинически выраженной ХСН достигает 26—29%, т. е. за один год умирают от 880 до 986 тыс. больных [2]. Несмотря на достигнутые успехи в терапии, выживаемость больных с ХСН остается низкой. Так, по данным Фремингемского исследования, с учетом ранней летальности выживаемость мужчин составляет в среднем 1,7 года, женщин — 3,2 года [3].

Более высокую частоту ХСН у мужчин связывают с наличием у них большего количества факторов риска, обуславливающих развитие сердечно-сосудистых заболеваний: курения, гипертрофии левого желудочка, повышенного уровня холестерина и т. д. [4].

Одной из основных причин развития ХСН является ИБС. У мужчин заболеваемость ИБС с возрастом увеличивается, при этом параллельно отмечается снижение выработки андрогенов [5]. Этот процесс происходит постепенно, снижение выработки свободного тестостерона со скоростью 1,2% в год начинается уже с 30 лет, а общего (на 0,4—1% в год) — с 50 лет [6]. В то же время роль дефицита мужских половых гормонов в развитии ИБС и других сердечно-сосудистых заболеваний изучена недостаточно. Известно, что постепенное снижение

продукции тестостерона после 50—55 лет является одним из закономерных проявлений старения. У мужчин, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, уровень тестостерона снижается более быстрыми темпами, чем у здоровых лиц того же возраста [7, 8].

Активная разработка нейрогормональной концепции развития ХСН привлекла внимание исследователей к проблеме нарушения выработки и биологического действия многих гормонально-активных веществ: гормона роста, инсулиноподобного фактора роста, тиреоидных и половых гормонов [9].

В ряде исследований показано, что у мужчин с ХСН выявляются сниженные уровни свободного тестостерона и дегидроэпиандростерона [10, 11]. Частота андрогенного дефицита у мужчин, страдающих ХСН, по данным E. Jankowska и соавт. [11], достигает 43%. Представляет большой интерес установленная авторами связь частоты выявления андрогенодефицита со снижением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Так, в группе больных с ФВ ЛЖ 56—65% дефицит общего тестостерона отмечен у 13% пациентов, а в группе с ФВ ЛЖ менее 45% — у 39%, т. е. в 3 раза чаще. Если же учитывать уровень свободного тестостерона, то частота выявления андрогенодефицита в соответствующих группах повышается до 62% [12].

G. Güder и соавт. [13] установили, что концентрация свободного тестостерона имеет обратную корреляционную связь с функциональным классом ХСН. Представляется также очень важным, что низкий уровень тестостерона оказался предиктором летального исхода у больных с ХСН. При снижении уровня свободного тестостерона на каждые 10 нг/мл риск смерти у мужчин, страдающих ХСН, повышался на 6%.

Возможные механизмы участия дефицита тестостерона в развитии ХСН можно представить следующим

образом. Рецепторы для тестостерона присутствуют в эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках сосудов, кардиомиоцитах, при взаимодействии с которыми и реализуются его эффекты. Воздействуя на стенку артерий, тестостерон индуцирует вазодилатацию путем снижения входа ионов Ca^{2+} внутрь клетки [14]. В исследовании J. Sanchez-Mas и соавт. [15] обнаружена способность тестостерона уменьшать сорбитолиндуцированный апоптоз кардиомиоцитов, что доказывается увеличением клеточной жизнеспособности и снижением активации ферментов из группы каспаз — CASP 3,8,9.

В постинфарктной модели ХСН тестостерон индуцировал физиологический рост миокарда без повышения экспрессии маркеров гипертрофии и отложения коллагена [16]. При этом, по данным Z. Li и соавт. [17], применение тестостерона в физиологических дозах улучшало кардиальную функцию у самцов крыс.

В ряде работ [18—20] показано, что острое внутрикоронарное или внутривенное введение физиологических концентраций тестостерона приводит к быстрому увеличению дилатации коронарных артерий при ишемии миокарда. Также тестостерониндуцированная вазодилатация была продемонстрирована на изолированных артериях крыс [21] и на их легочных артериях [22].

Тестостерон изменяет тонус сосудистой стенки путем как эндотелийзависимого, так и независимого от эндотелия механизмов. Первый опосредуется частично через выработку оксида азота NO, второй включает изменение проводимости одного или более типов ионных каналов гладкомышечных клеток [23]. Однако механизм вазодилатирующего эффекта до сих пор до конца не изучен.

J. Hall и соавт. [24] обнаружили, что физиологические концентрации тестостерона ингибируют вход Ca^{2+} в гладкомышечные клетки; при этом тестостерон проявлял большую селективность по отношению к L-типу кальциевых каналов, чем к T-типу. Это позволило предположить, что механизм действия тестостерона сходен с таковым нифедипина (блокатора L-типа кальциевых каналов, широко используемого в качестве антигипертензивного средства) [25].

K. Golden и соавт. [26] в ходе эксперимента наносили тестостерон на изолированные кардиомиоциты крыс, что через 8 ч привело к повышению уровня мРНК β_1 -адренорецепторов и мРНК L-типа кальциевых каналов. На основании этого был сделан вывод, что тестостерон участвует в регуляции экспрессии кальцийрегуляторных протеинов в изолированных миоцитах и поэтому может играть роль в гендерных различиях кардиальной функции [26].

Снижение уровня тестостерона в организме мужчины может быть не только результатом возрастных изменений в репродуктивной сфере, но и следствием влияния хронических заболеваний [27]. К числу наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний у мужчин наряду с ИБС относится также хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). По данным крупного популяционного Роттердамского исследования (Y. van Diem и соавт. [28]), заболеваемость ХОБЛ среди мужчин составляет 14,4 на 1000 (95% ДИ: 13,6—16,0). В контексте рассматриваемой проблемы имеет значение тот факт, что ХОБЛ является основной причиной развития хронического легочного сердца, т. е. гипертрофии и недостаточности правого желудочка.

В ряде исследований обнаружен сниженный уровень андрогенов у мужчин, больных ХОБЛ [29—31]. В работе F. Karadag и соавт. [32] у больных с обострением ХОБЛ уровни тестостерона и дегидроэпиандростерона были ниже, чем в контрольной группе. При этом уровни андрогенов после наступления ремиссии демонстрировали тенденцию к повышению. В то же время, как показывает анализ литературы, участие андрогенодефицита в генезе легочного сердца остается неизученным.

ХОБЛ и ХСН являются широко распространенными заболеваниями. Частота ХОБЛ у больных с ХСН, по данным T. Le Jemtel и соавт. [33], составляет от 20 до 30%. Развитие ХСН является клинической проблемой, свидетельствующей о неблагоприятном прогнозе у больных ХОБЛ. По данным N. Ambrosino и соавт. [34], сердечная недостаточность у таких больных встречается более чем в 20% случаев и, как правило, развивается на фоне ИБС, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа.

ХОБЛ в настоящее время рассматривают как системное заболевание. Среди кардиоваскулярных проявлений ХОБЛ внимание исследователей привлекает повреждение эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции [35, 36]. Некоторые из системных эффектов могут быть реализованы через повышение продукции воспалительных медиаторов, в том числе фактора некроза опухолей α , интерлейкина-6 и свободных кислородных радикалов [37]. У больных ХОБЛ отмечается увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, коррелирующее с повышением уровня С-реактивного белка. В связи с этим у каждого пациента с хроническим ограничением скорости воздушного потока необходимо проводить тщательную дифференциальную диагностику и точную оценку степени тяжести сопутствующих заболеваний (GOLD, 2007).

В исследовании The Heart and Soul study [38] получены данные, которые проясняют связь системного латентного воспаления с ХСН. Установлено, что риск развития ХСН был связан с наличием у больных особого гаплотипа гена, кодирующего глюкокортикоидный рецептор. Полиморфизм гена указанного рецептора в свою очередь ассоциировался с повышением уровня С-реактивного белка.

Исследования последних лет показали, что тестостерон обладает свойствами иммуномодулятора [39]. В экспериментах на животных и *in vitro* показано, что тестостерон уменьшает выраженность воспаления, в частности выработку воспалительных цитокинов [40]. Есть данные, свидетельствующие о том, что у мужчин с гипогонадизмом, страдающих аутоиммунными заболеваниями, удается добиться улучшения с помощью назначения тестостерона [41].

Хорошо известно, что у больных ХОБЛ можно часто обнаружить снижение толерантности к физической нагрузке. Общая слабость и повышенная утомляемость, являющиеся частыми жалобами у больных ХОБЛ, связаны с потерей мышечной массы. Для повышения переносимости физической нагрузки с успехом было использовано внутримышечное введение тестостерона энантата по 100 мг в неделю на протяжении 10 нед [42]. Авторы считают, что терапия тестостероном может применяться в программах реабилитации больных ХОБЛ, однако к настоящему времени известны результаты лишь единичных плацебо-контролируемых исследований, продемонстрировавших эффект заместительной гормональной терапии при ХОБЛ [43].

Таким образом, можно считать установленным, что анаболический дефицит является одним из существенных компонентов патогенеза ХСН. При этом заместительная терапия тестостероном является предметом многих исследований, однако долгосрочная эффективность и безопасность такой терапии остаются к настоящему времени неизученными.

В отдельных работах (Malkin S., 2006) показано, что заместительная терапия препаратом тестостерона в дермальной форме улучшает функциональные возможности и функциональный класс ХСН по NYHA. Также была установлена прямая корреляция между повышением уровня биодоступного тестостерона при лечении и увеличением дистанции, проходимой за 6 мин [44]. Вместе с тем авторы обращают внимание на довольно значительную частоту неблагоприятных кожных реакций при длительном при-

менении препарата, вынудивших досрочно прекратить лечение у 34 из 74 включенных в исследование больных. В исследовании G. Saminiti [45] установлено, что 12-недельная заместительная андрогенная терапия у больных с ХСН с ФВ ЛЖ менее 40% способствует повышению пикового потребления кислорода при нагрузочном тесте.

На уровень тестостерона могут оказывать влияние не только хронические заболевания, но и лекарственные препараты. Так, например, в лечении больных с ХСН рекомендуются блокаторы рецепторов альдостерона. В то же время, по данным J. Sanchez-Mas и соавт. [15], препараты этой группы оказывают антиандрогенное воздействие.

Таким образом, к сегодняшнему дню накоплены экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие о роли приобретенного андрогенодефицита в

развитии ХСН у мужчин. В то же время большая распространенность и потенциальная опасность дефицита тестостерона в плане раннего развития ХСН у мужчин явно недооцениваются в практической работе врачей-терапевтов и кардиологов. По мнению экспертов, пока остаются малоизученными вопросы о влиянии заместительной андрогенной терапии на клиническое течение сердечно-сосудистых заболеваний, частоту развития осложнений, смертность и качество жизни мужчин [46], что может служить основанием для проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Как считают G. Mercuro и соавт. [47], только точное знание гендерных особенностей может позволить разработать наиболее эффективные методы диагностики и лечения ХСН.

Сведения об авторах:

Провоторов Вячеслав Михайлович — д-р мед. наук, проф., зав. каф.

Кравченко Андрей Яковлевич — д-р мед. наук, доц. каф.; e-mail: Kravchenko@mediafact.ru

Семенова Елизавета Андреевна — аспирант каф.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф. Т., Даниелян М. О., Марсеев В. Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). Сердеч. недостат. 2004; 5 (1): 4—7.
2. Даниелян М. О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-летнего наблюдения): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2001.
3. Ho K. K. et al. The epidemiology of heart failure: Framingham Study. J. Am. Coll. Cardiol. 1993; 22 (A): 6A—13A.
4. Cowie M. R. et al. Incidence and aetiology of heart failure. A population-based study. Eur. Heart J. 1999; 20: 421—428.
5. Sacca L. Heart failure as a multiple hormonal deficiency syndrome. Circ. Heart Fail. 2009; 2 (2): 151—156.
6. Kontoleon P. E. et al. Hormonal profile in patients with congestive heart failure. Int. J. Cardiol. 2003; 87: 179—183.
7. Jankowska E. A. et al. Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival. Circulation 2006; 114: 1829—1837.
8. Guder G. et al. Low circulating androgens and mortality risk in heart failure. Heart 2010; 96: 504—509.
9. Malkin C. J., Pugh P. J., Jones T. H. et al. Testosterone for secondary prevention in men with ischaemic heart disease? Quart. J. Med. 2003; 96 (7): 521—529.
10. Провоторов В. М., Кравченко А. Я. Приобретенный андрогенодефицит и кардиоваскулярная патология. Новые Санкт-Петербург. врач. ведомости 2008; 2: 43—45.
11. Vermeulen A. Ageing of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in men. Horm. Res. 1995; 43: 25—28.
12. Wu S. Z. Therapeutic effects of an androgenic preparation on myocardial ischemia and cardiac function in 62 elderly male coronary heart disease patients. Chin. Med. 1993; 6: 415—418.
13. Feldman H. A., Longcope C., Derby C. A. et al. Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. Clin. Endocrinol. Metabol. 2002; 87: 589—598.
14. Pugh P. J., Jones T. H., Channer K. S. Acute haemodynamic effects of testosterone in men with chronic heart failure. Eur. Heart J. 2003; 24: 909—915.
15. Дедов И. И., Калинин С. Ю. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. М.: Практическая медицина; 2006.
16. Davoodi G. et al. The relationship between level of androgenic hormones and coronary artery disease in men. Cardiovasc. J. Afr. 2007; 18 (6): 362—366.
17. Кравченко А. Я. Исследование влияния возрастного приобретенного андрогенодефицита на течение и особенности терапии сердечно-сосудистых заболеваний: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Воронеж; 2010.
18. Верткин А. Л. и др. Дефицит андрогенов и ассоциированная с ним общесоматическая патология. Пробл. репрод. здоровья. 2007; 163 (9): 27—33.
19. Van Durme Y., Verhamme K., Stijnen T. et al. Prevalence, incidence, and lifetime risk for development of COPD in the elderly: The Rotterdam Study. Chest 2009; 135: 368—377.
20. Lopez A. D., Shibuya K., Rao C. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. Eur. Respir. J. 2006; 27 (2): 397—412.
21. Провоторов В. М., Первеева И. М., Перфильева М. В., Овсянников Е. С. Качество жизни больных с хронической обструктивной болезнью легких и приобретенным андрогенодефицитом. Журн. теорет. и практ. мед. 2010; 8 (3): 489—491.
22. Kamischke A. et al. Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy. Eur. Respir. J. 1998; 11 (1): 41—45.
23. Makarevich A. E. Disorders of sex hormone status in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Wiad. Lek. 2003; 56 (3—4): 140—164.
24. Creutzberg E. C., Casaburi R. Endocrinological disturbances in chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. Suppl. 2003; 46: 76—80.
25. Casaburi R. et al. Effects of testosterone and resistance training in men with chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 170 (8): 870—878.
26. Sharma S. Anabolic steroids in COPD: a review and preliminary results of a randomized trial. Chron. Respir. Dis. 2008; 5 (3): 169—176.
27. Karadag F. et al. Sex hormone alterations and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Int. J. Clin. Pract. 2009; 63 (2): 275—281.
28. Svartberg J. et al. Androgens and chronic obstructive pulmonary disease. Curr. Opin. Endocrinol. Diabet. Obes. 2010; 17 (3): 257—261.
29. Ferreira I. M. et al. The influence of 6 months of oral anabolic steroids on body mass and respiratory muscles in undernourished COPD patients. Chest 1998; 114 (1): 19—28.
30. Le Jemtel T. H., Padeletti M., Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. J. Am. Coll. Cardiol. 2007; 49 (2): 171—180.
31. Кароли Н. А., Ребров П. П. Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца. Клини. мед. 2008; 6: 72—76.
32. Ambrosino N., Gherardi M., Carpené N. End stage chronic obstructive pulmonary disease. Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77 (2): 173—179.
33. Кароли Н. А., Ребров А. П. Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца. Клини. мед. 2005; 6: 72—76.
34. Cella G., Bellotto F., Tone F. et al. Plasma markers of endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. Chest 2001; 120: 1226—1230.
35. Gan W. Q., Man S. F., Senthilselvan A., Sin D. D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and metaanalysis. Thorax 2004; 59 (7): 574—580.
36. Otte C. et al. Glucocorticoid receptor gene, low-grade inflammation, and heart failure: the Heart and Soul study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; 95 (6): 2885—2891.
37. Corrales J. L. et al. Androgen-replacement therapy depresses the ex vivo production of inflammatory cytokines by circulation antigen-presenting cells in aging type-2 diabetic men with partial androgen deficiency J. Endocrinol. 2006; 189 (3): 595—604.
38. Gornstein R. A. et al. Androgens modulate interleukin-6 production by gingival fibroblasts in vitro. J. Periodontol. 1999; 70: 604—609.
39. Khosla S. et al. Effect of estrogen versus testosterone on circulating osteoprotegerin and other cytokine levels in normal elderly men. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87: 1550—1554.
40. Cutolo M. et al. Androgen replacement therapy in male patients with rheumatoid arthritis. Arthr. and Rheum. 1991; 34: 1—5.
41. Matsumoto A. M. Fundamental aspects of hypogonadism in the aging male. Rev. Urol. 2003; 5 (1): S3—S10.
42. Mercuro G. et al. Gender determinants of cardiovascular risk factors and diseases. J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown) 2010; 11 (3): 207—220.

Поступила 14.01.11