

И.И. Князькова, д.м.н., кафедра внутренней медицины № 1 и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

Дефицит андрогенов и сердечно-сосудистый риск

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться наиболее актуальной проблемой здравоохранения большинства стран мира, несмотря на существенный прогресс последних десятилетий в сфере диагностики и лечения сердечно-сосудистой патологии. Эксперты Всемирной организации здравоохранения прогнозируют дальнейший рост сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, как в развитых, так и развивающихся странах, обусловленный старением населения и особенностями образа жизни. Результаты многочисленных популяционных исследований, проведенных в различных регионах мира за последние 20 лет, позволили сформулировать представление о факторах риска (ФР) как о наиболее очевидных причинах развития ССЗ. Установлено, что наиболее значимыми ФР развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии являются дислипидемия (арВ/арА), курение, артериальная гипертензия (АГ), абдоминальное ожирение, психосоциальные факторы (стресс, социальная изоляция, депрессия) и сахарный диабет (СД). К основным немодифицируемым ФР относят пожилой возраст, мужской пол, развитие ишемической болезни сердца (ИБС) у родственников в молодом возрасте. Продемонстрировано, что заболеваемость и смертность от ССЗ у мужчин в 2-5 раз выше, чем у женщин, у которых до наступления менопаузы реализуется кардио- и васкулопротекторные эффекты эстрогенов. Поиск причин высокой смертности мужчин привлек внимание исследователей к проблеме раннего возрастного андрогенодефицита как одного из малоизученных ФР развития хронических заболеваний и преждевременной смерти.

Основным андрогеном у мужчин является тестостерон, большая часть которого синтезируется в клетках Лейдига и незначительное количество – в коре надпочечников. Предшественники тестостерона андростендион и дегидроэпиандростерон обладают слабой андрогенной активностью.

Основным стимулятором секреции тестостерона является лютеинизирующий гормон, синтезируемый гонадотропными клетками гипофиза. В свою очередь секрецию лютеинизирующего гормона вызывает гонадолиберин, образующийся в гипоталамусе, а тормозит тестостерон, который напрямую действует на гонадотропные клетки. Секреция лютеинизирующего гормона происходит импульсно, интервал между пиками секреции составляет около 2 ч, а амплитуда пиков выше в утренние часы. Такой характер секреции лютеинизирующего гормона, по-видимому, определяется импульсной секрецией гонадолиберина в гипоталамусе. Секреция тестостерона также происходит импульсно и в основном в дневное время суток. Его концентрация максимальна в 8.00 и минимальна в 20.00. С возрастом утренняя концентрация тестостерона снижается.

Тестостерон оказывает различное действие на многие ткани. Одна из причин такого разнообразия – превращение тестостерона в два других стероидных гормона: дигидротестостерон и эстрадиол. Необратимое восстановление тестостерона в дигидротестостерон катализируется 5 α -редуктазой. Превращаясь в дигидротестостерон в тканях, содержащих 5 α -редуктазу, тестостерон может оказывать на них дополнительное воздействие. Ароматаза, содержащаяся во многих тканях, особенно в печени и жировой клетчатке, необратимо превращает тестостерон в эстрадиол. Тестостерон инактивируется в печени с образованием андростерона и этиохоланолона. Дигидротестостерон превращается в андростерон, андростендион и андростандиол.

Большая часть тестостерона в сыворотке имеет сродство к глобулину, связывающему половые стероиды (ГСПС), – 60% и альбумину (около 38%), причем сродство тестостерона к ГСПС в 1 тыс. раз сильнее, чем к альбумину. Только 2% тестостерона циркулируют в крови в свободной фракции, не связанной с транспортными белками. Свободный тестостерон способен диффундировать в клетки и оказывать немедленное биологическое действие. Свободный тестостерон и фракцию, связанную с альбумином, называют биологически доступным тестостероном. Поскольку тестостерон обладает высоким сродством к глобулин-связывающим половым

гормонам (ГСПГ), изменения в концентрации циркулирующего ГСПГ влияют на биодоступность тестостерона в целом. ГСПГ синтезируется преимущественно в печени; на его продукцию воздействуют целый ряд факторов и биологически активных веществ.

Установлено, что рецепторы к андрогенам присутствуют во многих органах и тканях. Эффекты тестостерона зависят от того, на какие рецепторы он действует, а также от ткани и возраста человека. Тестостерон оказывает как андрогенное действие, связанное с андрогенными рецепторами напрямую или после превращения в дигидротестостерон, так и эстрогенное путем превращения в эстрадиол и активации эстрогеновых рецепторов.

Тестостерон и дигидротестостерон стимулируют одни и те же андрогенные рецепторы, которые относятся к группе внутриклеточных рецепторов, включающей также рецепторы стероидных гормонов, тиреоидных гормонов, кальцитриола, ретиноидов и ряд рецепторов с неизвестными лигандами. Тестостерон и дигидротестостерон взаимодействуют с рецепторным доменом рецептора, что позволяет гормон-рецепторному комплексу посредством ДНК-связывающего домена связываться с определенными генами. Гормон-рецепторный комплекс действует как фактор транскрипции, усиливая экспрессию этих генов. Разнообразие эффектов андрогенов в различных тканях объясняется более высоким сродством дигидротестостерона к андрогенным рецепторам в сравнении с тестостероном. Описан и другой механизм, связанный с факторами транскрипции, специфичными для различных тканей.

Половые гормоны стероидного строения андрогены играют важную роль в жизнедеятельности организма. В разные периоды жизни мужчины тестостерон оказывает различные биологические эффекты – в период эмбриогенеза вызывает половую дифференциацию эмбриона по мужскому типу, в период полового созревания оказывает эффект вирилизации, а у взрослого мужчины поддерживает репродуктивную функцию. Так, андрогены участвуют в формировании костей, повышении силы и прочности мышц скелета, увеличении гортани, усилении активности потовых и сальных желез, волосяных фолликулов. Установлено стимулирующее воздействие этих гормонов на эритропоэз, сексуальное поведение и влияние на гипоталамо-гипофизарную систему, однако до настоящего времени остаются нерешенными вопросы относительно воздействия андрогенов на сердечно-сосудистую систему.

С возрастом репродуктивная система мужчины претерпевает определенные изменения, с которыми связывают не только снижение качества жизни, но и ее продолжительность. Биологическое действие тестостерона определяется не только его абсолютным значением в крови, но и уровнем чувствительности тканей и органов-мишеней и их ответной реакцией. Несмотря на проводимые аналогии с менопаузой, изменения гормонального статуса у мужчин существенно отличаются от гормональных сдвигов, происходящих у женщин, и определяются как биохимический синдром, возникающий в зрелом возрасте и характеризующийся недостаточностью андрогенов в сыворотке крови, сопровождающейся или не сопровождающейся снижением чувствительности организма к андрогенам. Так, с возрастом у мужчин наблюдается уменьшение уровня тестостерона, при этом наиболее высокая его концентрация отмечается в 25-30 лет, затем этот показатель начинает снижаться на 1-3% в год. Сроки развития и выраженность симптомов андрогенодефицита зависят от индивидуальных особенностей секреции и метаболизма тестостерона, а также от строения андрогеновых рецепторов.

В Массачусетском исследовании по изучению вопросов старения мужчин (Massachusetts Male Aging Study), включавшем 1156 мужчин в возрасте 40-70 лет, установлено снижение уровня общего тестостерона на 0,8%, а свободного тестостерона и связанного с альбумином – на 2% в год. При этом уровень ГСПГ повышается на 1,6% в год. В исследовании О.А. Борисова показано, что развитие манифестного возрастного андрогенного дефицита наступает в возрастных группах 46-50 лет у лиц с тревожно-депрессивным синдромом, 51-55 лет – у лиц с хронической обструктивной болезнью легких, АГ и хронической сердечной недостаточностью, 56-60 лет – у лиц с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией. В другом исследовании отмечено, что в возрасте 80 лет средний уровень общего тестостерона составляет около 60% от его среднего значения в возрасте 20 лет, а свободного – лишь 20%. Такая разница в уровнях фракций объясняется увеличением содержания ГСПГ у пожилых людей, что приводит к относительному повышению уровня связанной формы тестостерона. Однако несмотря на снижение уровня общего тестостерона с возрастом у мужчин, у большинства из них он не достигает показателей истинного гипогонадизма (менее 12 нмоль/л).

Смертность. Продемонстрировано, что дефицит андрогенов ассоциируется



И.И. Князькова

со многими заболеваниями (ИБС, АГ, остеопорозом, СД и др.), ухудшая их течение и прогноз. В недавно завершившихся эпидемиологических исследованиях показано, что более низкий уровень тестостерона у мужчин ассоциируется с более высокой смертностью, главным образом вследствие ССЗ. Так, в 5-летнем ретроспективном исследовании, включавшем 858 мужчин в возрасте старше 40 лет, отмечено, что риск смертности от всех причин возрастает с 20% (95% доверительный интервал 16,2-24,1) у мужчин с нормальным уровнем тестостерона до 35% (95% ДИ 28,5-41,4) у мужчин со сниженным его значением. В исследовании К. Khaw и соавт. изучено соотношение между уровнем тестостерона и смертностью от всех причин у 11 606 мужчин в возрасте 40-79 лет. Длительность наблюдения составила 6-10 лет. Продемонстрировано, что концентрация эндогенного тестостерона находится в обратной зависимости как от сердечно-сосудистой смертности, так и от других причин, а низкий уровень тестостерона может быть предиктором высокого риска ССЗ. В британском исследовании с участием 930 мужчин с ИБС, верифицированной с помощью коронарографии, наблюдение в течение 7 лет показало, что каждый пятый мужчина (20,9%) имеет низкий уровень тестостерона <2,6 нмоль/л. Общая и сосудистая смертность среди мужчин с дефицитом тестостерона более чем в 2 раза превышала таковую у пациентов с нормальным уровнем тестостерона (отношение рисков 2,2, $p < 0,0001$ для общей смертности; отношение рисков 2,2, $p = 0,007$ для смертности от сосудистых причин). Из результатов исследования авторы сделали заключение, что дефицит тестостерона негативно влияет на выживаемость.

Ожирение. Проблема ожирения в сочетании с различными метаболическими нарушениями находится в центре внимания современной медицинской науки и здравоохранения, поскольку приводит к развитию целого ряда тяжелых заболеваний, снижающих качество жизни и повышающих уровень смертности среди трудоспособного населения. Так, риск заболеть СД 2 типа увеличивается в 2 раза при ожирении I степени, в 5 раз – при ожирении II степени и более чем в 10 раз – при ожирении III-IV степени. Кроме того, известно, что более 80% пациентов с СД 2 типа имеют ожирение различной степени. Избыточная масса тела и ожирение также являются ФР развития ИБС. При этом у мужчин с ожирением практически всегда определяются нарушения секреции, инактивации и связывания с белками плазмы половых гормонов. По данным К. Val и соавт., у мужчин с окружностью талии более 102 см эректильная дисфункция (ЭД) встречается

в 79% случаев, в то время как при окружности талии менее 102 см – не чаще 62% ($p < 0,001$). Это подтверждают R. Chen и соавт., выявившие обратную корреляцию между концентрацией тестостерона, окружностью талии и уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Помимо этого, в единичных исследованиях показано снижение секреции тестостерона у пациентов с гиперинсулинемией, часто встречающейся при ожирении.

Жировая ткань не просто представляет собой одну из разновидностей соединительной ткани, но и является источником целого ряда факторов, обладающих эндокринным, паракринным и аутокринным действием, что позволяет в полной мере считать ее еще одним эндокринным органом. Установлено, что ожирение – это провоспалительное состояние, приводящее к повышению высвобождения и образования провоспалительных цитокинов и адипокинов, свободных жирных кислот и эстрогена из жировой ткани. Висцеральный жир – это активная секреторная ткань, которая продуцирует воспалительные факторы, включая интерлейкин (ИЛ)-6 и ИЛ-1 β , ингибитор тканевого активатора плазминогена-1, фактор некроза опухоли, ангиотензиноген, фактор роста эндотелия, сывороточный амилоид А. Жировая ткань является вторым после печени источником секреции ангиотензиногена, его экспрессия повышена висцеральными адипоцитами. Усиленная продукция ангиотензиногена и далее ангиотензина II имеет большое значение в механизмах АГ у пациентов с абдоминальным типом ожирения. Кроме того, ароматаза – фермент, конвертирующий тестостерон в эстрадиол, – в основном находится в жировой ткани. Таким образом, адипоциткины, выделяемые висцеральным жиром, модулируют гипоталамо-гипофизарно-тестикулярную ось и ингибируют продукцию тестостерона. Модуляция секреции гонадотропин-высвобождающего гормона ксипептином, производимого жировой тканью, обуславливает значительное снижение уровня циркулирующего тестостерона. Ряд авторов отмечают взаимосвязь между состоянием иммунной системы и компонентами метаболического синдрома – СД, АГ, ожирением.

Таким образом, ожирение может приводить к гипогонадизму, а гипогонадизм может ассоциироваться с ожирением. В обоих случаях увеличение висцерального жира является одним из основных ФР развития атеросклероза посредством прямого влияния на сосудистую стенку или увеличения количества других ФР, в частности инсулинорезистентности, дислипидемии и АГ.

Инсулинорезистентность, метаболический синдром и СД 2 типа. В ряде эпидемиологических исследований отмечено существование взаимосвязи между дефицитом андрогенов у мужчин и СД 2 типа и метаболическим синдромом. Даже после поправки на возраст у пациентов с СД 2 типа выявлены более низкие уровни тестостерона в сравнении с контрольной группой здоровых лиц. Роль тестостерона в возникновении метаболического синдрома продемонстрирована в ряде исследований. Установлено, что низкий уровень тестостерона является предиктором последующего развития СД 2 типа и метаболического синдрома. В Массачусетском исследовании по изучению вопросов старения мужчин анализ уровня тестостерона и риска возникновения СД 2 типа у мужчин с 10-летним интервалом

показал, что низкие уровни тестостерона и ГСПС являются предикторами развития инсулинорезистентности и, следовательно, СД 2 типа. Риск возникновения СД 2 типа составлял 1,58 при снижении уровня свободного тестостерона на одно стандартное отклонение (4 нг/дл) и 1,89 – при снижении ГСПС на одно стандартное отклонение (16 нмоль/л). Кроме того, заместительная терапия препаратами тестостерона у пациентов СД 2 типа способствовала улучшению гликемического контроля и уменьшению потребности в инсулине у инсулинозависимых пациентов. Влияние тестостерона на инсулинорезистентность является дозозависимым. Следует подчеркнуть, что низкий уровень тестостерона оказывает существенное влияние на биологические свойства адипоцитов и ожирение при метаболическом синдроме, включая инсулинорезистентность, дислипидемию и АГ.

Дислипидемия. Доказано, что высокая концентрация липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) существенно снижает риск развития атеросклероза и ССЗ. В то же время повышенный уровень ЛПНП и липопротеина (а) в крови ассоциируется с высоким риском ССЗ. Между тем данных о воздействии андрогенов на атерогенез немного, и они весьма противоречивы. Имеются сообщения о том, что мужские гормоны обладают антиатерогенным эффектом, в то же время согласно большинству публикаций андрогены оказывают проатерогенное действие у мужчин. Продемонстрировано, что низкий уровень тестостерона ассоциируется с атеросклерозом крупных сосудов. Экспериментально установлено, что сниженный уровень дигидротестостерона может обуславливать развитие атерогенеза. В опытах использовалась модель индуцированного атеросклероза у кроликов, получавших рацион с высоким содержанием жиров. Было обнаружено, что физиологические концентрации дигидротестостерона оказывают антиатерогенный эффект.

В большинстве эпидемиологических исследований показана отрицательная корреляционная связь между уровнем тестостерона и содержанием в сыворотке общего холестерина, холестерина ЛПНП и положительная – между уровнем тестостерона и концентрацией холестерина ЛПВП в сыворотке крови. Так, в исследовании W. Vaughn и соавт. выявлена существенная ($p < 0,01$) положительная корреляция между уровнем тестостерона и холестерина ЛПВП и достоверная отрицательная взаимосвязь между концентрацией эстрадиола и общего холестерина. Это позволило предположить, что низкий уровень тестостерона может играть роль в патогенезе атеросклероза. Кроме того, в ряде исследований с применением заместительной терапии препаратами тестостерона наблюдалось положительное влияние терапии на ряд показателей липидного спектра, в частности снижение содержания общего холестерина и холестерина ЛПНП, однако концентрация холестерина ЛПВП в крови существенно не изменялась.

Таким образом, существует замкнутый круг, основными компонентами которого являются гипогонадизм, ожирение и неблагоприятный метаболический профиль, включающий дислипидемию, инсулинорезистентность и СД 2 типа, в котором метаболический синдром подавляет биосинтез, и наоборот – снижение концентрации тестостерона предрасполагает и способствует развитию метаболического синдрома.

Атеросклероз. Установлена взаимосвязь между низким уровнем тестостерона, выраженностью атеросклероза и прогрессированием сердечно-сосудистой патологии. Отмечено, что снижение продукции андрогенов у пожилых мужчин происходит параллельно с ростом частоты ИБС. По данным эпидемиологических исследований, у мужчин моложе 50 лет, имеющих клинику ИБС, содержание андрогенов ниже, чем у здоровых лиц, сопоставимых по возрасту. Так, при дефиците андрогенов достоверно чаще отмечается стенокардия I-IV функционального класса, а потребность в нитратах у пациентов, страдающих ИБС и гипогонадизмом, значительно выше. В то же время в ряде исследований показано, что концентрация андрогенов у пациентов с ИБС не отличалась от соответствующих показателей у здоровых мужчин. Кроме того, пациенты, которым проводилась гормональная терапия или андрогенная депривация по поводу рака предстательной железы, имеют более высокий риск развития ИБС и сердечной недостаточности.

Продемонстрирована взаимосвязь изменений толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) – наиболее точного маркера атеросклероза – с увеличением риска развития ССЗ. Была установлена связь между увеличением комплекса ТИМ и впервые выявленным инсультом или инфарктом у пациентов старше 65 лет, не имеющих в анамнезе ССЗ. Таким образом, показано, что ТИМ является надежным предиктором атеросклероза и его проявлений, таких как инфаркт и инсульт.

В норвежском исследовании Tromso Study была выявлена связь прогрессирования ТИМ с возрастом и полом. В исследовании, проводимом с 1994 по 1995 год, приняли участие 6408 пациентов в возрасте от 25 до 84 лет. Было установлено, что ТИМ прогрессирует с возрастом, у мужчин этот процесс происходит быстрее, чем у женщин. В одной и той же возрастной группе ТИМ у мужчин на 70 мкм превышала соответствующий показатель у женщин. В ряде других клинических исследований, направленных на изучение изменений ТИМ и клинической значимости этого показателя, были также продемонстрированы половые различия в значениях ТИМ. Так, у мужчин в любом возрасте ТИМ была достоверно выше, чем у женщин.

Согласно данным рандомизированных исследований, существует обратная связь между уровнями сывороточного тестостерона и ТИМ. Так, в проспективном исследовании M. Muller и соавт. включавшем 195 одиноких мужчин (средний возраст 77 лет), у которых дважды, с интервалом в 4 года, измеряли ТИМ сонных артерий, отмечено, что на фоне увеличения данного показателя отмечался сниженный уровень общего, свободного тестостерона и эстрадиола. Было установлено, что концентрация свободного тестостерона находится в обратном соотношении с увеличением ТИМ сонной артерии. Указанные соотношения не зависели от антропометрических показателей, уровня артериального давления (АД), холестерина, курения и наличия СД. Таким образом, было показано, что низкий уровень свободного тестостерона является независимым фактором риска развития атеросклероза.

Эректильная дисфункция – другой общий симптом снижения уровня тестостерона у мужчин. Продемонстрировано, что ЭД является ранним маркером

генерализованного атеросклероза и предиктором сердечно-сосудистых событий. В то же время ЭД не может быть применена в качестве суррогатной конечной точки атеросклероза в исследованиях, поскольку ассоциируется с низким уровнем тестостерона. Тем не менее важно отметить, что с точки зрения патофизиологии ЭД у мужчин с гипогонадизмом может быть следствием прямого воздействия низкого уровня тестостерона, ассоциирующегося также с развитием атеросклероза.

Артериальная гипертензия. АГ играет важную роль в динамике показателей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Одной из особенностей АГ у мужчин среднего возраста является то, что она протекает на фоне возрастающего дефицита половых гормонов, что придает АГ богатую вегетативную окраску, соматическую нестабильность, обуславливает ее прогрессирование. Установлено, что АГ является ФР развития ЭД. Продемонстрировано, что при АГ происходит снижение уровня тестостерона. В исследовании Fogari с участием 356 некурящих мужчин в возрасте от 60 до 80 лет, не получавших антигипертензивную терапию, показано снижение тестостерона с увеличением возраста. При этом уровень тестостерона у пациентов с АГ снижался на 15%, а на фоне изолированной систолической гипертензии – на 21%. Выявлена существенная отрицательная корреляция между уровнями тестостерона и систолического АД у нормотензивных мужчин ($r = -0,35$, $p < 0,001$), с изолированной систолической гипертензией ($r = -0,67$, $p < 0,001$) и АГ ($r = -0,19$, $p < 0,05$), тогда как отрицательная корреляция с уровнем диастолического АД отмечена только у мужчин с нормальными значениями АД ($r = -0,19$, $p < 0,05$). В ряде других исследований продемонстрирована статистически значимая отрицательная корреляционная связь между значениями АД и общего тестостерона, а также свободного тестостерона и ГСПС. Причины взаимосвязи повышенного АД и снижения уровня тестостерона не вполне понятны. Предполагается, что снижение концентрации андрогенов у мужчин ассоциируется с повышением жесткости артериальной стенки. В исследовании G. Sogona и соавт. с участием 1093 мужчин (средний возраст $52,1 \pm 13$ лет) с ЭД без АГ в анамнезе установлена взаимосвязь между повышением пульсового давления и содержанием свободного тестостерона в крови. Кроме того, показано, что у пациентов с АГ дефицит андрогенов ассоциируется с повышенной жесткостью и артериальной стенки, и аорты в сравнении со здоровыми лицами, сопоставимыми по возрасту (F. Dockery et al., 2000).

Таким образом, высокая заболеваемость кардиоваскулярной патологией и ассоциированная с ней смертность у мужчин диктуют необходимость поиска специфических, гендерных подходов к разработке способов профилактики и лечения наиболее распространенных и социально значимых заболеваний (ИБС, АГ). Имеются убедительные доказательства того, что возрастной гипогонадизм приводит к увеличению частоты ССЗ и смертности вследствие существенной роли дефицита тестостерона в нарушении метаболизма в целом. Лучшее понимание гендерных различий ССЗ позволит вносить соответствующие коррективы в терапевтические стратегии ведения пациентов.

Список литературы находится в редакции. 3