

Особенности андрогенного статуса и эректильной функции у мужчин с ишемической болезнью сердца

В. С. Очкуренко, А. А. Семенова, И. В. Мадянов
ГОУ «Институт усовершенствования врачей» МЗСР ЧР, г. Чебоксары

Резюме

Цель исследования: изучить особенности андрогенного статуса и частоту эректильной дисфункции у мужчин с ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы: обследовано 30 мужчин с острым инфарктом миокарда и 30 мужчин с постинфарктным кардиосклерозом. Посредством иммуноферментного анализа у больных в сыворотке крови определяли базальные уровни фолликулолестимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, пролактина, общего и свободного тестостерона. Эректильную функцию оценивали посредством анкеты МИЭФ (Международный индекс эректильной функции). Контрольную группу составили 30 практически здоровых мужчин. Вероятность летального исхода оценивали с помощью прогностических индексов Пила и Норриса.

Результаты: сравнительный анализ по данным анкеты МИЭФ показал, что признаки эректильной дисфункции у больных с ишемической болезнью сердца встречались в 3 раза чаще, чем у здоровых мужчин. Увеличение частоты эректильной дисфункции у мужчин страдающих ишемической болезнью сердца сопровождалось достоверным снижением уровня в крови свободного тестостерона и увеличением концентрации лютеинизирующего гормона. Установлено отрицательное влияние андрогенного дефицита и эректильной дисфункции на прогноз течения острого инфаркта миокарда.

Выводы: у мужчин с ишемической болезнью сердца наблюдается снижение уровня свободного тестостерона и повышение уровня лютеинизирующего гормона, что указывает на относительный андрогенный дефицит. Эректильная дисфункция у пациентов с ишемической болезнью сердца встречается в 3 раза чаще, чем в популяции. Андрогенный дефицит и эректильная дисфункция являются прогностически неблагоприятными признаками у больных с острым инфарктом миокарда.

Ключевые слова: гипогонадизм, ишемическая болезнь сердца, тестостерон, эректильная дисфункция.

Введение

В последние три десятилетия интенсивно разрабатываются программы сохранения здоровья пожилых женщин. Это стало возможным в результате успехов в изучении физиологии и патологии климактерического периода и широкого внедрения в практику заместительной гормональной терапии.

Хорошо известно, что заболеваемость и смертность от последствий атеросклеротических поражений сосудов среди женщин до наступления менопаузы существенно ниже, чем среди мужчин. В Англии, например, в возрасте 35–44 лет смертность от ишемической бо-

лезни сердца (ИБС) приблизительно в 6 раз ниже у женщин, чем у мужчин, тогда как после 70 лет смертность от сердечно — сосудистых заболеваний (ССЗ) и нарушений мозгового кровообращения становится практически одинаковой. Эти факты позволили высказать предположение о защитной роли женских половых гормонов в развитии ССЗ [1]. В тоже время данные в отношении действия андрогенов на сердечно-сосудистую систему данные пока остаются противоречивыми. С одной стороны в литературе имеется указание на преждевременное развитие ССЗ у спортсменов, использующих анаболические стероиды, с другой стороны — в работах последних лет было показано улучшение коронарного кровотока у пациентов с заболеваниями венечных артерий при терапии тестостероном [2, 3].

В последнее время большое внимание уделяется обеспечению и сохранению качества жизни мужчин старших возрастных групп. При

В. С. Очкуренко — Чебоксары, больница СМП, отделение урологии, врач-ординатор;

А. А. Семенова — Чебоксары, Центральная городская больница, отделение кардиологии врач-ординатор;

И. В. Мадянов — проф. д. м. н., Республиканская больница №1, отделение эндокринологии, заведующий отделением, Чебоксары.

этом большое значение отводится одному из важных компонентов, определяющих качество жизни — возможностям полноценной реализации сексуальной функции. Эрекция является сложным актом, регулируемым на центральном и периферическом уровнях. В качестве основных гормональных стимуляторов половой активности выступают мужские половые гормоны — андрогены, уровень которых снижается у мужчин старших возрастных групп. У них же часто развивается ИБС.

Исходя из этого, становится понятной исключительная важность исследования вопросов, связанных с изучением взаимоотношений между развитием возрастного андрогенного дефицита и ССЗ.

Материалы и методы

Для оценки андрогенного статуса и частоты эректильной дисфункции (ЭД) было обследовано 30 пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) в возрасте от 32 до 65 лет (средний возраст $54,8 \pm 1,57$) и 30 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) в возрасте от 41 до 64 лет (средний возраст $52,5 \pm 0,9$) с давностью ОИМ 3-4 месяца. Критериями включения в исследование явились: возраст от 30 лет до 65 лет, документированное ССЗ, наличие половой партнерши и доброжелательные отношения с ней, информированное согласие пациента на обследование. Критериями исключения явились операции на органах малого таза и мошонки в анамнезе, наличие сахарного диабета, анатомических изменений наружных половых органов, опухолей гипофиза и половых органов, генетических заболеваний, прием гормональных препаратов до поступления в стационар. У больных оценка сексуальной функции проводилась ретроспективно на период времени, охватывающий последние 6 месяцев до развития ОИМ.

Посредством иммуоферментного анализа на аппарате АКИ-Ц-01 у мужчин с ИБС в сыворотке крови определяли базальные концентрации гонадотропинов (фолликулостимулирующего — ФСГ, лютеинизирующего — ЛГ, пролактина — ПРЛ), а также уровни общего и свободного тестостерона. В группе ОИМ исследования сывороточных значений общего и свободного тестостерона проведены в двух временных точках: на 4-5 сутки и на 14-16 сутки после развития ОИМ. В группе ПИКС однократно, на 2-3 сутки после поступления в стационар. Для гормонального анализа использованы диагностикумы фирмы «Хема Медика» (Россия) и «Diagnostic Systems Laboratories INC» (США). Эректильную функцию оценивали посредством анкеты МИЭФ (Международный индекс эректильной функции). Вариант теста

включает 6 вопросов, ответы на каждый из них оценивают по 5-бальной шкале, где 0 и 1 означает низкую частоту или способность, а 5 — означает высокую частоту или способность развития эрекции. Сумма баллов 30-26 свидетельствует об отсутствии ЭД; легкую степень ЭД диагностируют при сумме баллов 18-25, умеренную — при 11-17 баллах, тяжелую — 10 баллов и менее [4]. Вероятность летального исхода ОИМ оценивали с помощью многофакторных прогностических индексов Пила и Норриса. Контрольную группу составили 30 практически здоровых мужчин в возрасте от 32 до 66 лет (средний возраст $53,1 \pm 2,1$). Значения показателей представлены посредством медианы (Me) и 95% доверительного интервала (ДИ). Для анализа нормальности распределения использовался критерий Шапиро — Уилка (W). Значимость различий между группами оценивали с помощью критерия Манна — Уитни (U). Зависимость между различными показателями оценивали методом ранговой корреляции по Спирмену. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Полученные данные обработаны на персональном компьютере с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 for Windows (StatSoft, Inc USA).

Результаты

У мужчин с ОИМ в сравнении с представителями контрольной группы в сыворотке крови определялось достоверное увеличение концентрации ЛГ (соответственно; Me — 6,5 МЕд/л, ДИ — 7,5-13,3 против Me — 4,7 МЕд/л, ДИ — 4-5,8; $p = 0,0001$) и статистически значимое снижение свободного тестостерона. Причем уровень свободного тестостерона у больных ОИМ был низким как в первой (соответственно; Me — 7,5 пг/мл, ДИ — 7,8-14 против Me — 19 пг/мл, ДИ — 13,8-19,3; $p = 0,027$), так и во второй (соответственно; Me — 8,1 пг/мл, ДИ — 8-13,5 против Me — 19 пг/мл, ДИ — 13,8-19,3; $p = 0,009$) временных точках (табл. 1).

У больных с ПИКС по сравнению со здоровыми мужчинами также наблюдалось достоверное снижение в крови уровня свободного тестостерона (соответственно; Me — 8,6 пг/мл, ДИ — 8-13,1 против Me — 19 пг/мл, ДИ — 13,8-19,3; $p = 0,007$) и повышение базальных значений ЛГ (табл. 2).

Увеличение в крови ЛГ и снижение тестостерона у больных ИБС свидетельствует о развитии у этой категории пациентов относительного андрогенного дефицита.

Согласно полученным данным, ЭД в контрольной группе у лиц без соматической патологии была выявлена в 20% случаев, средний балл по шкале МИЭФ составил: Me — 28, ДИ — 23,1-29. Полученные результаты показали, что

из 30 больных с ОИМ у 18 (60%) диагностирована ЭД, в том числе в 8 (44,4%) случаев — легкая, в 4 (22,2%) случаев — средней тяжести и в 6 (33,3%) случаев — тяжелой. Количество баллов по шкале МИЭФ достоверно уступал соответствующему показателю в контрольной группе (Me — 21, ДИ — 15,4–22,5 против Me — 28, ДИ — 23,1–29; соответственно, $p=0,0001$).

Из 30 больных с ПИКС ЭД выявлена у 19 (63,3%) пациентов, в том числе легкой степени — у 6 (31,6%) пациентов, средней — у 7 (36,8%) и тяжелой — у 6 (31,6%). Общее число баллов по шкале МИЭФ в этой группе достоверно уступало соответствующему показателю в контрольной группе (Me — 20, ДИ — 16–22,2 против Me — 28, ДИ — 23,1–29; соответственно, $p=0,0001$).

У больных ИБС выраженность ЭД находилась в обратных взаимоотношениях с содержанием свободного тестостерона в сыворотке крови (при ОИМ в обеих точках $r=0,4$; $p=0,04$, при ПИКС $r=0,4$; $p=0,036$).

Установлена достоверная отрицательная связь уровня свободного тестостерона в сыворотке крови с вероятным летальным исходом инфаркта миокарда по шкале Пила ($r_1 = -0,5$; $p=0,004$, $r_2 = -0,6$; $p=0,0001$) и шкале Норриса ($r_1 = -0,44$; $p=0,017$, $r_2 = -0,5$; $p=0,004$) в обеих временных точках. Показатели эректильной функции отрицательно коррелировали с вероятным летальным исходом по шкале Пила ($r = -0,44$; $p=0,014$).

Обсуждение

Высокая социальная значимость заболеваний, развивающихся у мужчин в среднем и пожилом возрасте (ИБС, артериальная гипертония, ЭД), вызывает повышенное внимание к проблемам инволютивных изменений в половой системе. По мере старения происходит изменение функциональной активности многих органов и систем организма, среди которых эндокринные железы не являются исключением. Наиболее значимые изменения касаются снижения секреции андрогенов клетками Лейдига с нарушением регуляции в гипоталамо-гипофизарной системе.

Согласно крупномасштабным исследованиям последних лет установлено, что снижение секреции общего тестостерона происходит у каждого мужчины на 1,6% в год, а снижение свободного тестостерона на 2,8% в год [5]. При наличии хронических сопутствующих заболе-

Таблица 1. Гормональные показатели у пациентов с ОИМ и контрольной группы.

Показатели	Пациенты с ОИМ	Группа контроля	p(U)
ПРЛ, мМЕ/л	281 (287,7–406,2)	384 (323,6–577,2)	0,074
ФСГ, МЕд/л	3,9 (3,9–12)	5,1 (4,5–14,2)	0,173
ЛГ, МЕд/л	6,5 (7,5–13,3)	4,7 (4–5,8)	0,0001
Тестостерон общий на 4–5 сутки, нмоль/л	15,1 (12,2–18,9)	18,2 (15,4–22,8)	0,1
Тестостерон общий на 14–16 сутки, нмоль/л	14,3 (13,4–20,1)	18,2 (15,4–22,8)	0,297
Тестостерон свободный на 4–5 сутки, пг/мл	7,5 (7,8–14)	19 (13,8–19,3)	0,027
Тестостерон свободный на 14–16 сутки, пг/мл	8,1 (8–13,5)	19 (13,8–19,3)	0,009

Примечание. В скобках — 95% доверительный интервал.

Таблица 2. Гормональные показатели у пациентов с ПИКС и контрольной группы.

Показатели	Пациенты с ПИКС	Группа контроля	p(U)
ПРЛ, мМЕ/л	314 (318,2–478)	384 (324–577,2)	0,377
ФСГ, МЕд/л	4,5 (3,8–14,6)	5,1 (4,5–14,2)	0,198
ЛГ, МЕд/л	6 (6,4–15)	4,7 (4–5,8)	0,003
Тестостерон общий, нмоль/л	13,9 (13,2–19,7)	18,2 (15,4–22,8)	0,157
Тестостерон свободный, пг/мл	8,6 (8–13,1)	19 (13,8–19,3)	0,007

Примечание. В скобках — 95% доверительный интервал.

ваний (сахарный диабет, артериальная гипертония, ИБС) уровень эндогенного тестостерона на 10–15% ниже, чем у здоровых мужчин того же возраста [6]. Являются ли тяжелые соматические заболевания, в частности ИБС, причиной или следствием снижения уровня андрогенов на сегодняшний день неизвестно.

Результаты, полученные в данной работе, показали достоверное снижение уровня свободного тестостерона у пациентов с ОИМ и ПИКС по сравнению с контрольной группой. Полученные данные в целом согласуются с подобными исследованиями других авторов. Так, по данным P.Y. Liu с соавторами (2003), пациенты страдающие ССЗ и атеросклерозом имеют более низкий уровень эндогенного тестостерона в крови по сравнению со здоровыми мужчинами [7].

Причинами возрастного снижения андрогенов являются: уменьшение количества клеток Лейдига, снижение плотности рецепторов к ЛГ, уменьшение ферментов метаболического пути синтеза тестостерона, дисрегуляция в системе гипоталамус — гипофиз, генетическая предрасположенность. Кроме того, более 98% тестостерона циркулирует в плазме в связанном состоянии: до 58–60% — в связи с альбумином, около 40% — в связи с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС), и только около 1–2% находится в несвязанной, свободной форме. Биологической активностью обладает свободно циркулирующая фракция тестостерона и часть гормона, связанная с альбумином. Возрастное увеличение секреции

ГСПС приводит к снижению содержания биологически активного и свободного тестостерона [8].

Что касается гонадотропной функции гипофиза у мужчин с возрастным гипогонадизмом, то мнения разных авторов по этому поводу весьма противоречивы: одни авторы отмечают, что при возрастном андрогендефиците имеет место недостаточность гонадотропинов (ФСГ и ЛГ), другие подчеркивают тенденцию к повышению уровня ЛГ и ФСГ.

Результаты нашего исследования показали достоверное увеличение уровня ЛГ в крови у пациентов с ОИМ и ПИКС по сравнению с практически здоровыми мужчинами. Видимо, патогенез возрастного гипогонадизма гетерогенен и зависит от возраста мужчины. Так, в 40-60 лет происходит снижение синтеза тестостерона клетками Лейдига в яичках и для поддержания его концентрации в пределах физиологической потребности повышается уровень ЛГ. В дальнейшем, ввиду прогрессирования гипофизарной стимуляции происходит срыв компенсаторных возможностей с развитием гипоталамо-гипофизарной дисфункции, что приводит к снижению уровня ЛГ на фоне низкого уровня тестостерона.

Почти во всех эпидемиологических исследованиях, посвященных ЭД, выявлена связь ее возникновения с ИБС, артериальной гипертензией, сахарным диабетом [9], что находит подтверждение и в нашей работе. Нами установлено, что ЭД встречается в 3 раза чаще у больных ИБС, чем у здоровых мужчин. У пациентов с ССЗ был ниже балл по шкале МИЭФ. Более частое выявление ЭД среди больных с ССЗ можно объяснить наличием общих факторов риска для этих состояний. Половой член является сосудистым органом, а в основе механизма эрекции лежат гемодинамические процессы, регулируемые состоянием гладкомышечных клеток кавернозных тел. Основным вазодилатирующим медиатором служит NO. Он выделяется эндотелием артериальной стенки, что приводит с одной стороны к расширению коронарных сосудов, а с другой стороны к релаксации кавернозных тел и наступлению эрекции. При длительном воздействии различных повреждающих факторов постепенно нарушается функция эндотелия, сопровождающиеся снижением содержания NO и нарушением вазодилатации. В результате гладкомышечные клетки артерий теряют способность к расслаблению. Снижение содержания NO способствует развитию атеросклероза, ЭД, воспалительным процессам в сосудистой стенке.

В настоящее время, хорошо известно влияние андрогенов, в частности тестостерона, на возникновение и поддержание либидо у муж-

чин. Однако, в исследованиях последних лет показано, что дефицит тестостерона приводит к снижению синтеза NO эндотелием артериальной стенки, которое сопровождается нарушением эндотелиальной функции и, как следствие, способствует развитию ЭД [10].

Тем не менее, вопрос о роли андрогенной недостаточности в нарушении эректильной функции остается не вполне ясным из-за того, что некоторые мужчины с гипогонадизмом сохраняют способность достигать и поддерживать эрекцию.

Результаты, полученные в нашем исследовании, показывают, что по мере снижения уровня свободного тестостерона в крови происходит нарастание тяжести ЭД у мужчин с ОИМ и ХИБС. Что согласуется с данными А. Tsujimura с соавторами (2003), которые обследовав 130 мужчин с нарушениями сексуальной функции, установили наличие корреляции между уровнем биоактивного тестостерона и степенью нарушения эректильной функции, диагностированной с помощью опросника МИЭФ [11].

Оценка риска летального исхода у мужчин с ОИМ показала, что низкий уровень эндогенного тестостерона ассоциировался с высоким риском летального исхода по прогностическим индексам Пила и Норриса. А пациенты с высоким риском летального исхода по индексу Пила имели более выраженную ЭД по сравнению с больными низкого риска.

Выводы

1. У пациентов с ОИМ и ПИКС наблюдается снижение уровня свободного тестостерона и повышение уровня ЛГ, что указывает на относительный андрогенный дефицит.
2. Мужчины с ИБС страдают ЭД в 3 раза чаще, чем в популяции. Установлена четкая связь последней с уровнем свободного тестостерона в сыворотке крови.
3. Наличие андрогенного дефицита и ЭД является прогностически неблагоприятным признаком у мужчин с ОИМ.

Литература

1. Кириченко А. А. Противопоказания вчера. Показания сегодня. Гормонозаместительная терапия и сердечно-сосудистые заболевания в постменопаузе. В мире лекарств. 1998; 2: 10-2.
2. Ferrera P. C., Putnam D. L., Verdile V. P. Anabolic steroid use as the possible precipitant of dilated cardiomyopathy. *Cardiology* 1997; 88 (2): 218-20.
3. Webb C. M., McNeill J. G., Hayward C. S., et al. Effect of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease. *Circulation* 1999; 100 (16): 1690-3.
4. Rosen R. C., Riley A., Wagner G., et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for a assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49 (6): 822-30.

Полный список литературы см. на сайте www.urmj.ru