

Інформативність комплексу інтима–медіа як маркера ендотеліальної дисфункції при віковому андрогенному дефіциті у чоловіків

Л.П. Саричев, Г.Л. Пустовойт, Я.В. Саричев

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

У роботі узагальнені дані літератури та особисті спостереження відносно зв'язку ендотеліальної дисфункції та, як наслідок, атеросклеротичного ураження судин з віковим андрогенним дефіцитом у чоловіків. Результати обстеження 46 чоловіків віком від 29 до 76 років без серцево-судинних подій в анамнезі свідчать про високу інформативність комплексу інтима–медіа як маркера ендотеліальної дисфункції на доклінічній стадії.

Ключові слова: комплекс інтима–медіа, ендотеліальна дисфункція, атеросклеротичне ураження судин, віковий андрогенний дефіцит у чоловіків.

Старіння чоловічого населення як явище, що є характерним для розвинутих країн, поступово перетворюється на глобальну світову проблему. У порівнянні з 1900 роком чисельність чоловіків старше 65 років збільшилась у 7 разів, а у віці старше 85 років – більше ніж у 30 разів. З віком серцево-судинні захворювання (ССЗ) починають посідати провідне місце у структурі соматичної патології. При цьому, в осіб похилого віку з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) летальність у 8 разів перевищує даний показник для загальної популяції того самого віку, а кількість випадків раптової коронарної смерті збільшується у 5 разів [1–3]. Гальмування атерогенезу як передумови ССЗ вважають перспективним заходом попередження серцево-судинних подій у старіючих чоловіків [4–7].

За результатами аналізу публікацій Medline (2003), що включало більше 40 досліджень, зроблено висновок, що високий рівень ендогенного тестостерону не пов'язаний з високим ризиком розвитку ССЗ, тоді як його низький рівень є фактором ризику атерогенезу та ССЗ [8]. Разом із тим, низький рівень тестостерону вважають незалежним фактором ризику атеросклерозу: співвідношення товщини інтима–медіа та статевих гормонів не залежали від антропометричних показників, рівня артеріального тиску (АТ), холестерину, паління, наявності цукрового діабету [9]. На думку науковців, не завжди можна встановити рівень взаємного впливу вікового андрогенного дефіциту та соматичної патології, але, на відміну від здорових чоловіків, рівень ендогенного тестостерону при зазначених станах в аналогічному віці буває достовірно нижчим [10, 11].

Захворюваність та смертність у чоловіків від кардіоваскулярної патології у 3–5 разів перевищують аналогічні показники у жінок. Тому тривалий час існував погляд відносно антисклеротичної дії естрогенів [12]. Враховуючи, що основним джерелом естрогенів як у жінок, так і у чоловіків, є тестостерон, ймовірно дефіцит андрогенів супроводжується недостатньою продукцією естрогенів і робить свій внесок в атерогенез [13, 14]. На підставі Роттердамського дослідження (2002), в якому взяли участь 1032 чоловіка старше 55 років, доведений зворотний кореляційний зв'язок між рівнем ендогенного тестостерону та прогресуванням атеросклерозу [15–17].

Відзначено, що дисбаланс статевих гормонів може стати причиною раннього розвитку артеріальної гіпертензії (АГ). При цьому, важливим компонентом у патогенезі АГ вважа-

ють атеросклеротичні зміни судинної стінки. У свою чергу, АГ посилює атерогенез через підвищення агрегаційних властивостей крові та проникності судинної стінки [18, 19].

Артеріальна стінка складається із сполучнотканинних структур, що розділяються на три шари. Tunica intima (інтима) – внутрішня оболонка є напівпроникною мембраною, що виконує бар'єрну функцію між артеріальною стінкою та кров'яним руслем. Вона складається з одного прошарку ендотеліальних клітин, тонкого субендотеліального прошарку та базальної мембрани. Tunica media (медіа) – середина оболонка, що складається з великої кількості гладком'язових клітин та міофібробластів, зв'язаних зі сполучною тканиною. Це найширший шар судинної стінки, що здатний змінювати просвіт судини, швидкість кровотоку та кров'яний тиск. Tunica adventitia (адвентиція) – зовнішня оболонка, що складається зі сполучної тканини, містить гладком'язові клітини, фібробласти, дрібні артерії та вени, пов'язані з периадвентицією та жировою тканиною, яка підтримує судину [20].

Виходячи із сучасних уявлень, ендотелій вважають найбільшим ендокринним (паракринним) органом, дифузно розсіяним по всьому організму. Крім бар'єрної функції, ендотелій виконує низку інших, серед яких до найважливіших відносять секреторну, гемостатичну та вазотонічну. Ендотеліоцити відіграють важливу роль у процесах запалення та ремоделювання судинної стінки, регулюють тонус та ріст гладком'язових клітин. Нормально функціонуючому ендотелію притаманні антитромбогенні та антиадгезивні властивості. Регуляція ендотелієм гомеостазу відбувається шляхом забезпечення рівноваги численних, нерідко протилежних процесів через продукцію біологічно активних речовин [21–23].

Ендотеліальну дисфункцію розглядають як дисбаланс між медіаторами, що забезпечують рівновагу ендотеліозалежних процесів. Під впливом руйнівних факторів (механічних, інфекційних, обмінних, імунологічних та ін.) продукція ендотеліальними клітинами релаксувальних речовин зменшується, тоді як утворення судинозвужувальних факторів збільшується. При цьому кардинально змінюється спектр біологічно активних речовин: ендотелій починає виділяти агреганти, коагулянти, вазоконстриктори, тим самим ініціюючи (модулюючи) такі патологічні процеси, як атеросклероз, АГ, інсульт, інфаркт міокарда. Ураження судин включає дисфункцію ендотелію, потовщення комплексу інтима–медіа (КІМ) крупних артерій та, як наслідок, розвиток і прогресування атеросклерозу [24–26].

Ремоделювання судин у відповідь на зміни гемодинамічного навантаження, активності тканинних чи циркулюючих гуморальних факторів вважають адаптивним процесом. Хронічне перевантаження судин тиском проявляється змінами геометрії та архітекtonики судин. Виходячи із закону Пуайзеля, детермінантами артеріального опору вважають в'язкість крові, довжину та калібр судини. Але довжина судини та в'язкість крові є відносно постійними величинами, тоді як калібр судини може змінюватись в результаті тривалого, надмірного підви-

щення тиску. Властивості стінки судини визначаються двома характеристиками: здатністю розтягуватись (прямо пропорційній тиску та радіусу та зворотно пропорційній товщині стінки); напруженням зсуву (комплекс сил, які діють на судинну стінку в результаті току крові) [27]. У разі підвищеного кровотоку радіус судини збільшується заради зниження напруження судинної стінки. Як наслідок, при високому внутрішньосудинному тиску компенсаторно збільшується товщина судини і зменшується її діаметр. З одного боку, збільшення товщини судинної стінки зменшує здатність розтягуватись і зберігає ток крові. З іншого боку, довготривала адаптація може супроводжуватись порушенням функції судини. У першу чергу зназначений патофізіологічний механізм стосується дрібних судин: прогресивне зменшення внутрішнього діаметра супроводжується ефектом «порушення доставки до тканин», що призводить до ураження органа [28, 29].

Відзначено, що зміни КІМ починаються задовго до клінічних проявів атеросклеротичного ураження судин. Збільшення КІМ пов'язують із перебудовою клітинних елементів та екстрацелюлярного матрикса судинної стінки. Співвідношення товщини стінки до просвіту судини збільшується, що супроводжується звуженням судини, яка призводить до розвитку гемодинамічно значущих перепон кровотоку. Поєднання дифузної дилатації артерій, гіпертрофії та ригідності артеріальної стінки характеризується як артеріосклероз [30]. Визначення КІМ як показника атеросклеротичного ураження судин пояснюється його високою інформативністю. Перевагою даного методу є абсолютна безпечність та низька собівартість процедури у порівнянні з традиційними рентген-ангіографічними методами [31].

Унаслідок поширеного уявлення, що медичні проблеми є результатом незворотних вікових змін, нерідко чоловіки старших вікових груп своєчасно не звертаються за медичною допомогою. Разом із тим, клінічні спостереження свідчать, що зниження потенції, лібідю, психоемоційні порушення та інші прояви вікового андрогенного дефіциту є предикторами ССЗ, які на декілька років передують розвитку соматичної патології. Низький рівень тестостерону корелює з більш тяжким атеросклеротичним ураженням коронарних артерій: виявлений зворотний кореляційний зв'язок між рівнями сироваткового тестостерону та товщиною комплексу КІМ сонної артерії у чоловіків. Проблема вікового андрогенного дефіциту у чоловіків носить міждисциплінарний характер: незалежно від того, до якого фахівця звернувся старіючий чоловік, слід проводити його комплексне обстеження з наступною корекцією вікових змін.

Мета дослідження: оцінити інформативність комплексу інтима–медіа як маркера ендотеліальної дисфункції при віковому андрогенному дефіциті у чоловіків.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 46 чоловіків віком від 29 до 74 років (середній вік $59,2 \pm 4,6$ року). До першої групи увійшли 22 умов-

Информативность комплекса интима–медиа как маркера эндотелиальной дисфункции при возрастном андрогенном дефиците у мужчин Л.П. Сарычев, А.Л. Пустовойт, Я.В. Сарычев

В работе обобщены данные литературы и собственные наблюдения о связи эндотелиальной дисфункции и, как следствие, атеросклеротического поражения сосудов с возрастным андрогенным дефицитом у мужчин. Результаты обследования 46 мужчин в возрасте от 29 до 76 лет без сердечно-сосудистых событий в анамнезе свидетельствуют о высокой информативности комплекса интима–медиа как маркера эндотелиальной дисфункции на доклинической стадии.

Ключевые слова: комплекс интима–медиа, эндотелиальная дисфункция, атеросклеротическое поражение сосудов, возрастной андрогенный дефицит у мужчин.

но здорових добровольців віком від 29 до 36 років (середній вік $32,4 \pm 1,4$ року), до другої групи – 24 пацієнти у віці від 49 до 74 років (середній вік $65,5 \pm 3,7$ року) з частковою андрогенною недостатністю, без серцево-судинних подій в анамнезі. Рівень загального тестостерону сироватки крові у пацієнтів другої групи був у межах нижньої границі вікової норми, але достовірно ($p < 0,05$) відрізнявся від аналогічних показників у пацієнтів першої групи ($16,3 \pm 2,9$ нмоль/л та $7,2 \pm 1,3$ нмоль/л відповідно).

Сонографічні ознаки потовщення судинної стінки (УЗД сонних та плечових артерій у В-режимі) включені в Європейські рекомендації з профілактики, діагностики та лікування АГ як одна з характеристик ураження органів-мішеней [32]. У 2007 р. за норму експертами Європейського товариства по АГ та Європейського товариства кардіологів прийняті значення товщини стінки $< 0,9$ мм, потовщення КІМ $0,9–1,3$ мм, а критерієм бляшки визначається КІМ, що дорівнює $1,3$ мм. За бляшку приймають фокальне потовщення стінки артерії з боку просвіту $> 1,3$ мм. При аналізі враховують розмір, локалізацію, форму, структуру та ехогенність бляшки. Розмір бляшок вимірюють у ручному режимі за допомогою електронного штангенциркуля [33].

Дослідження виконували за стандартною методикою у В-режимі зі спектральним аналізом кровотоку і кольоровим доплерівським картуванням. Вимірювання проводили у режимі offline на фіксованому зображенні досліджуваних артерій. У поздовжньому перетині вимірювали КІМ на рівні біфуркації загальної сонної артерії (ЗСА). Оцінювали КІМ на задній, віддаленій від датчика стінці судини, і розраховували як відстань між двома лініями інтерфейсу: від межі розділу між внутрішньою вистилкою судини (інтимою) і просвітом судини до межі між медією та адвентицією артерії.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середнє значення товщини КІМ правої і лівої ЗСА у пацієнтів першої групи склало $0,68 \pm 0,06$ мм і $0,71 \pm 0,05$ мм, при цьому достовірних відмінностей між товщиною КІМ правої і лівої ЗСА встановлено не було. У пацієнтів другої групи середнє значення товщини КІМ правої і лівої ЗСА склало $1,2 \pm 0,13$ та $1,1 \pm 0,09$ мм, при цьому визначали як достовірну різницю між правою та лівою ЗСА (ймовірно, за рахунок наявності атеросклеротичних бляшок), так і достовірну відмінність із пацієнтами другої групи ($p < 0,05$).

ВИСНОВОК

Збільшення комплексу інтима–медіа загальної сонної артерії виступає маркером ендотеліальної дисфункції. Виявлення ендотеліальної дисфункції як фактора атерогенезу на доклінічній стадії дозволяє розробити комплекс заходів, спрямованих на попередження серцево-судинних подій у старіючих чоловіків.

Informativeness of complex intima–media as a marker of endothelial dysfunction in androgen deficiency of ageing males L.P. Sarychev, A.L. Pustovoyt, Y.V. Sarychev

The paper summarizes the literature and own observations of endothelial dysfunction as a consequence of atherosclerotic vascular impairments in androgen deficiency of ageing males. Results of the survey 46 men aged 29 to 76 years without cardiovascular events in history show high information complex intima–media as a marker of endothelial dysfunction at the preclinical stage.

Key words: complex intima–media, endothelial dysfunction, atherosclerotic vascular disease, androgen deficiency of ageing males.

МАТЕРИАЛЫ СЪЕЗДА

Сведения об авторах

- Сарычев Леонид Петрович** – ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», 36024, г. Полтава, ул. Шевченко, 23; тел. (0532) 56-93-37
- Пустовойт Анна Леонидовна** – ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», 36024, г. Полтава, ул. Шевченко, 23; тел. (0532) 56-93-37
- Сарычев Ярослав Владимирович** – ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», 36024, г. Полтава, ул. Шевченко, 23, тел. (0532) 56-93-37

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Калиниченко С.Ю. Возрастные изменения состояния гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы у мужчин старшей возрастной группы // Міжнар. ендокрин. журнал. – 2007. – № 4 (10). – С. 30–37.
2. Braunwald E. Congestive. Heart failure: a half century perspective // Europ. Heart J. – 2000. – 21. – P. 94–96.
3. Коноплева Л.Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции // Theoria (Український медичний вісник). – 2011. – № 3 (56). – С. 26–30.
4. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. – Харьков: Форсинг, 2000. – 432 с.
5. Маянская С.Д. Эндотелиальная дисфункция и острый коронарный синдром / С.Д. Маянская, А.Д. Куимов // Рос. кардиол. журн. – 2001. – № 2 (28). – С. 76–84.
6. Jackson G., Giuliano R. Moderator's introduction // Eur. Heart. J. Suppl. – 2002. – Vol. 4. – P. 1–6.
7. Коркошко О.В. Эндотелиальная дисфункция / О.В. Коркошко, В.Ю. Лишневская // Кровообіг та гемостаз. – 2003. – № 2. – С. 4–15.
8. Wu F.G., von Eskardstein A. Androgens and coronary artery disease // Endocr. Rev. – 2003. – Vol. 24, № 2. – P. 183–217.
9. Van den Beld A.W., Bots M.L., Janssen J.A., Pols H.A., Lamberts S.W., Grobbee D.E. Endogenous hormones and carotid atherosclerosis in elderly men // – Am. J. Epidemiol. – 2003. – Vol. 157, № 1. – P. 25–31.
10. Feldman H.A. Impotence and its medical and physiological correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study / H.A. Feldman, I. Doldstein, D.G. Hatzichristou et al. // J. Urol. (Baltimore). – 1994. – Vol. 151. – P. 54–61.
11. Верткин А.Л., Аринина Е.Н., Колосова Е.С., Полупанова Ю.С., Моргунов Л.Ю. Возрастной гипогонадизм у пациентов в клинике внутренних болезней // Материалы Международного конгресса по андрологии. – Сочи, 2006. – С. 10–11.
12. Bai V., Sun L., Vang et al. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials // Am. J. Clin. Nutr. – 2009. – Vol. 89 (1). – P. 77–84.
13. Берштейн Л.М. Внегонадная продукция эстрогенов (роль в физиологии и патологии) / Л.М. Берштейн. – СПб.: Наука, 1998. – 97 с.
14. Ferrini R.J.L., Barrett-Connor E. Sex hormones and age: a cross-sectional study of testosterone and estradiol and their bioavailable fractions in community-dwelling men // Am. J. Epidemiol. – 1998. – 147 (8). – P. 750–4.
15. Hak A.E., Wittman J.C., de Jong F.H., Geerlings M.I., Hofman A., Pols H.A. Low levels of endogenous androgens increase the risk atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87, № 8. – P. 3632–9.
16. Von Eckardstein A. Testosterone and atherosclerosis / Von A. Eckardstein, F.C.W.Wu // Growth hormone & IGF research. – 2003. – Vol. 13. – P. 72–84.
17. Моргунов Л.Ю. Воздействие тестостерона на факторы риска ишемической болезни сердца у пациентов с андрогенным дефицитом // Материалы II Съезда кардиологов Сибирского федерального округа. – Томск, 2007. – С. 86.
18. Burchardt M., Burchardt T., Baer L. et al. Hypertension is associated with severe erectile dysfunction // J. Urol. – 2000. – Vol. 164, № 4. – P. 1188–1191.
19. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study / M. Pyorala, H. Miettinen, P. Halonen et al. // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2000. – Vol. 20. – P. 538–544.
20. Bonthu S., Heistad D., Chappel D. et al. Atherosclerosis: Vascular Remodeling and Impairment of Endothelium Altered Relaxation in Genetically Altered Hyperlipidemic Mice // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. – 1997. – Vol. 17. – P. 2333–2340.
21. Гомазков О.А. Эндотелий – «Эндокринное дерево» / О.А. Гомазков // Природа. – 2000. – № 5. – С. 38–46.
22. Lusher T.F., Barton M. Biology of the endothelium // Clin. Cardiology. – 1997. – Vol. 20. – P. 3–10.
23. Inagami T., Naruse M., Hoover R. Endothelium as an endocrine organ // Annu. Rev. Physiol. – 1995. – Vol. 57. – P. 171–189.
24. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis // Eur. Heart J. – 1997. – № 18 (Suppl. E). – P. 19–29.
25. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Бувальцев // Междунар. мед. журн. – 2001. – № 3. – С. 202–209.
26. Волошин П.В., Малахов В.А., Загородняя А.Н. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии. – Харьков, 2006. – 92 с.
27. Ward M.R., Pasterkamp G., Yeung A.C., Borst C. Arterial remodeling. Mechanism and implications // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – P. 1186–1191.
28. Iton H., Kazuwa N. Vascular stress response and endothelial vasoactive factors for vascular remodelling // Diabetes Res. Clin. Pract. – 1999. – Vol. 45 (2–3). – P. 83–88.
29. Mayet J., Hughes A. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension // Heart. – 2003. – Vol. 89 (9). – P. 1104–1109.
30. O'Rourke M.F. Mechanical principles in arterial disease // Hypertension. – 1995. – Vol. 26. – P. 2–9.
31. Pignoli P., Tremoli E., Poli A., Oreste P., Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging // Circulation. – 1986. – Vol. 74. – P. 1399–1406.
32. Kazmierski R., Watala C., Lukasik M., Kozubski W. Common carotid artery remodeling studied by sonomorphological criteria // J. Neuroimaging. – 2004. – Vol. 14. – P. 258–264.
33. Castro S. Pathophysiology of arterial disease // One way S.r.l. – Italy. – 2007. – 48 p.