

Т.Н.Енина, В.А.Кузнецов, А.М.Солдатова, Т.И.Петелина,
Д.В.Криночкин, С.М.Дьячков, А.Ю.Рычков, Т.Ю.Горбунова

УРОВЕНЬ ТЕСТОСТЕРОНА В КАЧЕСТВЕ ПРЕДИКТОРА ОТВЕТА НА СЕРДЕЧНУЮ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ

*Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук, Томск*

С целью изучения взаимосвязи уровня тестостерона с эффективностью сердечной ресинхронизирующей терапии у мужчин с хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса по классификации NYHA обследованы 58 пациентов (средний возраст 54,8±9,6 года).

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сердечная ресинхронизирующая терапия, тестостерон, эхокардиография, NT-proBNP, цитокины, матриксная металлопротеиназа 9, ингибиторы матриксных металлопротеиназ 1 и 4, галектин 3.

To study association between the testosterone level in male subjects with chronic heart failure (NYHA class II-IV) with the efficacy of cardiac resynchronization therapy, 58 patients aged 54.8±9.6 years were assessed.

Key words: chronic heart failure, cardiac resynchronization therapy, testosterone, echocardiography, NT-proBNP, cytokines, matrix metalloprotease 9, inhibitors of matrix metalloproteases 1 and 4, galectin 3.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) представляет собой комплексный синдром с различными патофизиологическими механизмами, в том числе гормональными нарушениями обмена веществ, с более высокой смертностью мужчин [1]. Заметное увеличение частоты ХСН с возрастом, сопровождающееся прогрессирующим дефицитом тестостерона (TES), поддерживает идею об его кардиопротективном эффекте. Установлена связь снижения TES с увеличением кардиоваскулярного риска [2], с тяжестью заболевания [3], с повышением смертности [4], со снижением сердечного выброса [5], толерантности к физической нагрузке (ТФН) [6], вариабельности ритма сердца и истощением барорефлекторной чувствительности [7], повышением риска развития инфаркта миокарда и инсульта [8]. Гипотестостеронемия является независимым фактором риска повторной госпитализации в течение 90 дней и смертности у больных с ХСН [9]. Активация иммунного воспаления, лежащая в основе прогрессирования ХСН, может быть скорректирована заместительной терапией TES [10]. Отмечена его способность влиять на активность матриксных металлопротеиназ (MMPs) и их тканевых ингибиторов (TIMPs), играющих важную роль в желудочковом ремоделировании [11].

Современным стандартом лечения больных с ХСН является сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ), эффективность которой составляет примерно 70%. Ведется активный поиск предикторов положительного ответа на СРТ. Имеются сведения о гендерных различиях эффективности СРТ [12-15], что поддерживает гипотезу о возможном влиянии TES на ее эффективность. Однако, связь уровня TES с ответом на СРТ во взаимосвязи с биомаркерами иммунного воспаления и фиброза не изучена. Поэтому целью исследования явилось изучение взаимосвязи уровня тестостерона с эффективностью сердечной ресинхронизирующей терапии у мужчин с хронической сердечной недостаточностью.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 58 мужчин с ХСН (61% ишемического генеза) из Регистра проведенных операций СРТ в Тюменском кардиологическом научном центре [16]. По максимальному снижению конечно-систолического объема (КСО) левого желудочка (ЛЖ) был оценен лучший срок ответа на СРТ, составивший 38 [19,0;53,7] месяцев. По динамике КСО ЛЖ пациенты были классифицированы как нереспондеры (снижение КСО ЛЖ<15%), респондеры (снижение КСО ЛЖ≥15%, но <30%) и суперреспондеры (снижение КСО ЛЖ≥30%). Пациенты подписывали информированное согласие на обследование и вмешательство. Функциональный класс ХСН был определен с учетом теста 6-минутной ходьбы. В динамике была выполнена эхокардиография (ЭхоКГ) на аппарате IE 33 (Philips), исследованы плазменные уровни NT-proBNP, интерлейкинов (ИЛ)-1b, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-α, галектина-3 (Гал-3), MMP-9, TIMP-1 и TIMP-4, исходно исследован уровень TES методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа («сэндвич-метод») на анализаторе IMMULITE 1000 (Siemens Diagnostics, США). Определение высокочувствительной фракции С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови было проведено иммунотурбидиметрическим методом с использованием аналитических наборов C-REACTIVE PROTEIN hs (BioSystems, Испания) на анализаторе Clima MC-15 (Испания). По уровню медианы TES, равной 13,82 нмоль/л, были выделены группы: I гр. (n=28; 48%) - TES < медианы; II гр. (n=30; 52%) - TES ≥ медианы. Клиническая характеристика групп представлена в табл. 1.

При нормальном распределении данных результаты представлены как среднее значение ± стандартное отклонение, при не нормальном распределении - как медиана и интерквартильный размах Me [25%;75%].

Количественные величины сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента, при ненормальном распределении - в случае межгруппового сравнения использовали U-критерий Манна-Уитни, в случае внутригруппового - критерий Вилкоксона. Качественные переменные сравнивали с помощью критерия χ^2 . Для выявления связей был использован ранговый корреляционный анализ Спирмена. Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$. Для оценки диагностической чувствительности и специфичности изучаемых факторов был выполнен ROC-анализ.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты II гр. были моложе по возрасту, реже страдали сахарным диабетом, не имели в анамнезе аортокоронарного шунтирования. У них чаще была выявлена фибрилляция предсердий (ФП) и выполнена радиочастотная абляция (РЧА) атриовентрикулярного (АВ) соединения. По ЭКГ была отмечена меньшая длительность комплекса QRS при отсутствии различий в частоте встречаемости полной блокады левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) между группами. В лечении пациенты II гр. реже получали статины и диуретики. На фоне СРТ в обеих группах наблюдалась высоко достоверная положительная динамика показателей ЭхоКГ (табл. 2). Однако во II гр. была выявлена тенденция к большей степени уменьшения конечно-систолического размера (КСР) ЛЖ, КСО ЛЖ и большему приросту фракции выброса (ФВ) ЛЖ (табл. 2), что сопровождалось большим количеством респондеров и суперреспондеров в этой группе. В обеих группах в динамике увеличилась ТФН. Вместе с тем, как исходно, так и на фоне СРТ ТФН во II гр. была достоверно выше. Исходно во II гр. были отмечены более высокие уровни ИЛ-1 β , ИЛ-10, ФНО- α , Гал-3. В динамике в I гр. было выявлено достоверное снижение только уровня NT-proBNP, во II гр. - снижение ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , TIMP-1, Гал-3. Кроме того, степень снижения ИЛ-1 β и ИЛ-10 (Δ ИЛ-1 β , Δ ИЛ-10) была также достоверно более выражена во II гр. (табл. 3, 4) При проведении ROC-анализа из всех биохимических параметров только уровень TES, не менее 13,8 нмоль/л явился предиктором положительного ответа на СРТ с чувствительностью 63,4% и специфичностью 76,5% ($AUC=0,687$; $p=0,026$).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Мы не встретили в анализируемой научной литературе данных о связи уровня TES с эффективностью СРТ. Вместе с тем активно обсуждается связь гипотестостеронемии с развитием и прогрессированием

ХСН. Имеется опыт использования гормонозаместительной терапии TES в лечении ХСН [10, 17], в том числе у женщин [18]. Дефицит TES у мужчин с ХСН был выявлен у 62% в возрасте 45 лет или моложе, у 22% в возрасте от 46 до 55 лет, и у 36% в возрасте 66 лет и старше [5]. Средний возраст мужчин в нашем исследовании составил $54,8 \pm 10,0$ года, у 36,7% из них был зарегистрирован TES ниже референсных значений (менее 12 нмоль/л). Более старший возраст пациентов I гр. закономерно сопровождался большим дефицитом TES.

Выявленная тенденция большего количества операций аортокоронарного шунтирования в I гр. подтверждает обсуждаемую в литературе ассоциацию дефицита TES с атеросклеротическим поражением

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	I группа (n=28)	II группа (n=30)	p
СЛО на СРТ, месяц	17,0 [4,0;53,0]	38,0 [18,0;53,3]	н.д.
Возраст, годы	$58,5 \pm 8,3$	$54,0 \pm 8,9$	0,056
ИБС (%)	20 (71,4)	18 (60,0)	н.д.
ПИКС (%)	10 (35,7)	9 (30,0)	н.д.
АКШ (%)	3 (10,7)	0	0,069
ТБКА (%)	7 (25,0)	5 (16,7)	н.д.
АГ (%)	21 (75,0)	20 (66,7)	н.д.
СД (%)	7 (25,0)	1 (3,3)	0,017
Ожирение (%)	17 (60,7)	14 (46,7)	н.д.
ФК II-III (%)	24 (85,7)	26 (86,7)	н.д.
ФК IV (%)	4 (14,3)	4 (13,3)	н.д.
Наличие ФП (%)	10 (35,7)	18 (60,0)	0,064
РЧА АВ соединения (%)	7 (25,0)	17 (56,7)	0,014
ПБЛНПГ (%)	17 (60,7)	13 (43,3)	н.д.
Длительность QRS (мс)	$167 \pm 37,0$	$132,8 \pm 34,8$	0,001
Нитраты (%)	4 (14,3)	4 (13,3)	н.д.
Блокаторы Са-каналов (%)	4 (14,3)	1 (3,3)	н.д.
Дигоксин (%)	13 (46,4)	18 (60,0)	н.д.
Статины (%)	19 (67,9)	13 (43,3)	0,061
β -блокаторы (%)	26 (92,9)	26 (86,7)	н.д.
Диуретик (%)	28 (100,0)	25 (83,3)	0,024
ИАПФ (%)	24 (85,7)	20 (66,7)	н.д.
Антиаритмики (%)	9 (32,1)	4 (13,3)	н.д.
Ответ на СРТ			
Нереспондеры (%)	50	13,3	0,010
Респондеры (%)	23,1	30	
Супер-респондеры (%)	26,9	56,7	

здесь и далее, СЛО - срок лучшего ответа, ИБС - ишемическая болезнь сердца; ФК - функциональный класс по классификации NYHA; ПИКС - постинфарктный кардиосклероз; АКШ - аорто-коронарное шунтирование; АГ - артериальная гипертензия; СД - сахарный диабет; ФП - фибрилляция предсердий; РЧА АВ-соединения - радиочастотная абляция атриовентрикулярного соединения; н.д. - недостоверно ($p > 0,05$).

коронарных артерий [19]. Заместительная терапия TES снижает прогрессирование коронарного атеросклероза, свидетельствуя о влиянии TES на процесс атерогенеза [20]. Установлена связь гипогонадизма с развитием сахарного диабета [21], что объясняет его большую частоту в I гр. Меньшая длительность комплекса QRS во II гр. при отсутствии различий в частоте ПБЛНПГ сопровождается большим количеством респондеров и суперреспондеров, что может быть обусловлено большей частотой встречаемости ФП и операции РЧА АВ соединения в группе. Это демон-

стрирует эффективность сочетания двух интервенционных вмешательств - имплантации СРТ и РЧА АВ соединения. Более высокие исходные уровни в группе ИЛ-1 β , ИЛ-10, ФНО- α и Гал-3 подчеркивают роль иммунного воспаления и фиброза в генезе ФП и согласуются с данными литературы [22, 23].

Ранее в экспериментальных работах были показаны иммуномодулирующие свойства TES, а также его способность влиять на ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса: снижение уровня цитокинов и эндотелиальной дисфункции [24], уменьшение ФНО- α , ИЛ-1 β [25], повышение ИЛ-10 и уменьшение продукции коллагена за счет снижения синтеза ФНО- α и активности MMP-9 [17], подавление действия MMPs [26]. В ряде исследований была изучена ассоциация уровня TES с СРБ, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β : по одним данным наблюдалось достоверное снижение их уровня, по другим - без существенных изменений [10, 27]. В единичных работах показано увеличение уровня ИЛ-10 на фоне терапии TES [17, 28]. Результаты нашего исследования свидетельствуют о возможных иммуномодулирующих свойствах TES, поскольку достоверное снижение активности иммунного воспаления в виде снижения уровней ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α было достигнуто во II гр. с более высоким уровнем TES.

В обеих группах на фоне СРТ была отмечена высоко достоверная положительная динамика показателей ЭхоКГ (см. табл. 2). Однако степень изменения ряда параметров ЭхоКГ была более выражена во II гр., в частности, большая степень снижения КСР ЛЖ, КСО ЛЖ и больший прирост ФВ ЛЖ (см. табл. 2). Возможное участие TES в ремоделировании сердца обсуждается в литературе. Установлено, что заместительная терапия TES увеличивает ФВ ЛЖ [10]. Результаты нашего исследования выглядят закономерно - больший прирост ФВ ЛЖ был отмечен во II гр. с более высоким уровнем TES. Известно, что TES, оказывая влияние на активность MMPs и TIMPs, улучшает функцию ЛЖ [11]. Во II гр. в динамике было отмечено достоверное снижение уровня TIMP-1 на 32,4% ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о стабилизации процесса апоптоза на фоне снижения цитокиновой агрессии, что является важным фактором в структурно-функциональном ремоделировании сердца и сопровождается уменьшением его полостей, увеличением сократительной способности согласно данным ЭхоКГ. В изучаемых нами биомаркерах фиброза была отмечена тенденция к более высокому уровню Гал-3 во II гр. исходно, что, вероятно, обусловлено большей частотой

Таблица 2.

Толерантность к физической нагрузке и показатели ЭхоКГ в группах

Показатель		I группа (n=28)	II группа (n=30)	p
ТФН (м)	исходно	277,7 $\pm$ 119,5	349,1 $\pm$ 98,3	0,022
	в динамике	352,4 $\pm$ 71,1**	404,0 $\pm$ 82,0 [#]	0,018
АО (мм)		35,0 $\pm$ 3,4	36,0 $\pm$ 3,1	н.д.
ЛП (мм)	исходно	51,6 $\pm$ 6,5	51,5 $\pm$ 7,2	н.д.
	в динамике	48,5 $\pm$ 6,4*	49,2 $\pm$ 7,6 [§]	н.д.
Δ ЛП (мм)		-2,4 $\pm$ 3,2	-2,2 $\pm$ 6,0	н.д.
ПП (мл)	исходно	88,3 $\pm$ 36,8	89,9 $\pm$ 32,0	н.д.
	в динамике	79,0 $\pm$ 31,8 [¥]	76,6 $\pm$ 30,4 [£]	н.д.
Δ ПП (мл)		-9,5 $\pm$ 24,1	-17,5 $\pm$ 26,2	н.д.
ПЖ (мм)	исходно	30,6 $\pm$ 4,8	30,7 $\pm$ 3,6	н.д.
	в динамике	29,0 $\pm$ 4,6	29,1 $\pm$ 3,2 ^{###}	н.д.
Δ ПЖ (мл)		-1,2 $\pm$ 3,5	1,7 $\pm$ 3,1	н.д.
КСР ЛЖ (мм)	исходно	58,4 $\pm$ 7,3	61,9 $\pm$ 8,9	н.д.
	в динамике	51,3 $\pm$ 9,1 [#]	44,7 $\pm$ 8,1 [#]	0,032
Δ КСР ЛЖ (мм)		-6,8 $\pm$ 8,6	-13,5 $\pm$ 5,0	0,087
КДР ЛЖ (мм)	исходно	66,6 $\pm$ 8,7	66,7 $\pm$ 8,0	н.д.
	в динамике	63,0 $\pm$ 9,7**	61,6 $\pm$ 8,6**	н.д.
Δ КДР ЛЖ (мм)		-3,7 $\pm$ 4,7	-5,0 $\pm$ 4,3	н.д.
КСО ЛЖ (мл)	исходно	157,9 $\pm$ 48,7	164,2 $\pm$ 55,8	н.д.
	в динамике	123,7 $\pm$ 54,2**	112,9 $\pm$ 57,7**	н.д.
Δ КСО ЛЖ (мл)		-35,3 $\pm$ 32,8	-51,4 $\pm$ 32,2	0,069
КДО ЛЖ (мл)	исходно	232,5 $\pm$ 70,7	233,0 $\pm$ 64,6	н.д.
	в динамике	200,5 $\pm$ 80,0**	191,9 $\pm$ 65,9**	н.д.
Δ КДО ЛЖ (мл)		-33,3 $\pm$ 40,8	-41,1 $\pm$ 36,5	н.д.
ФВ ЛЖ (%)	исходно	32,3 $\pm$ 4,9	30,6 $\pm$ 6,3	н.д.
	в динамике	39,3 $\pm$ 7,8**	43,8 $\pm$ 10,5**	0,073
Δ ФВЛЖ (%)		7,1 $\pm$ 6,9	13,2 $\pm$ 9,1	0,006
Размер асинергии ЛЖ (%)		13,2 $\pm$ 22,2	19,2 $\pm$ 22,0	н.д.

где, * - $p=0,001$; ** - $p<0,001$ внутри группы; # - $p<0,05$ внутри группы; ¥ - $p=0,066$; § - $p=0,051$; £ - $p=0,003$; ### - $p=0,007$; здесь и далее ТФН - толерантность к физической нагрузке; ЛП - левое предсердие; ПП - правое предсердие; ПЖ - правый желудочек; КСР - конечный систолический размер, ЛЖ - левый желудочек; КДР - конечный диастолический размер; КСО - конечно-систолический объем; КДО - конечно-диастолический объем; ФВ - фракция выброса

встречаемости ФП. Известна его способность увеличивать продукцию цитокинов [29, 30]. В нашем исследовании более высокие исходные уровни Гал-3 во II гр. закономерно сопровождаются большей активностью иммунного воспаления. Наряду с более высоким уровнем TES, выявленная тенденция к снижению уровня Гал-3 на 58,1% ($p=0,051$) во II гр. была ассоциирована с достоверным снижением ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α .

На фоне СРТ в обеих группах достоверно увеличилась ТФН. Однако, как исходно, так и в динамике ТФН была выше во II гр. По данным литературы у больных с ХСН снижение TES отрицательно коррелирует с ТФН [6], а заместительная терапия TES сопровождается ее увеличением [10]. В работе O. Ukkola с соавт. в группе больных с сахарным диабетом наряду с более низкими уровнями TES была отмечена более низкая ТФН [31], что согласуется с полученными нами результатами.

Таким образом, высокий уровень TES ассоциирован с лучшей клинической эффективностью СРТ, увеличением толерантности к физической нагрузке, положительной динамикой показателей ЭхоКГ, сопровождающейся большим количеством респондеров и суперреспондеров. В снижении активности иммунного воспаления и процесса фиброза, возможно, ключевую роль сыграли иммуномодулирующие свойства TES. Проведенный ROC-анализ показал предикторную значимость благоприятного ответа на СРТ только TES, пороговым уровнем которого является 13,8 нмоль/л. Полученные данные свидетельствуют о важной физиологической роли TES в генезе ХСН и ответе на СРТ.

Недостатком нашего исследования является неболь-

шое количество пациентов и достоверное различие сравниваемых групп по ряду клинических характеристик, существенным среди которых является возраст. В связи с чем возможность использования TES в качестве предиктора ответа на СРТ требует уточнения.

Таблица 3.

Маркеры иммунного воспаления в группах больных

Показатель		I группа (n=28)	II группа (n=30)	p
ИЛ-1 β (пг/мл)	исходно	3,2[2,6;4,1]	4,1[3,5;5,0]	0,020
	в динамике	3,0[2,5;3,7]	2,8[2,3;3,8] *	н.д.
Δ ИЛ-1 β (пг/мл)		-0,18[-0,91;0,20]	-1,44[-2,53;0,01]	0,045
ИЛ-6 (пг/мл)	исходно	3,0[2,4;4,2]	3,2[2,3;7,2]	н.д.
	в динамике	2,5[2,2;4,9]	2,5[2,0;3,3] #	н.д.
Δ ИЛ-6 (пг/мл)		0,01[-1,01;1,07]	-0,65[-4,98;0,33]	н.д.
ИЛ-10 (пг/мл)	исходно	2,4[1,6;4,2]	4,5[2,6;5,0]	0,013
	в динамике	2,2[1,8;4,1]	2,2[1,6;3,2] **	н.д.
Δ ИЛ-10 (пг/мл)		-0,01[-0,58;0,31]	-0,87[-3,10;0,19]	0,018
ФНО- α (пг/мл)	исходно	8,1[4,2;10,3]	10,2[8,5;11,6]	0,006
	в динамике	5,3[4,3;9,8]	5,6[3,2;7,0] **	н.д.
Δ ФНО- α (пг/мл)		-1,43[0,3;10,1;52]	-4,23[-8,33;-2,26]	н.д.
СРБ (мг/мл)	исходно	2,9[2,3;7,1]	3,2[1,6;7,3]	н.д.
	в динамике	4,1[2,4;6,3]	3,7[1,6;6,0]	н.д.
Δ СРБ (мг/мл)		-0,16 [-2,14;2,35]	-0,47 [-2,15;2,02]	н.д.

где, # - $p<0,05$ в группе; * - $p=0,001$ в группе; ** - $p<0,001$ в группе

Таблица 4.

NT-proBNP и маркеры фиброза в группах больных

Показатель		I группа (n=28)	II группа (n=30)	p
NT-proBNP (пг/мл)	исходно	1790,0 [1021,0;5660,0]	1814,0 [957,8;4615,8]	н.д.
	в динамике	1177,5 [760,5;2552,0] *	1196,0 [610,0;2958,0]	н.д.
Галектин (нг/мл)	исходно	0,30 [0,11;0,89]	0,62 [0,27;12,16]	0,062
	в динамике	0,41 [0,11;1,12]	0,26 [0,12;0,69] †	н.д.
ММР-9 (нг/мл)	исходно	148,4 [134,4;190,6]	164,6 [115,5;200,7]	н.д.
	в динамике	170,4 [121,2;232,3]	152,0 [130,3;210,8]	н.д.
TIMP-1 (нг/мл)	исходно	391,7 [210,1;517,4]	432,2 [316,0;502,0]	н.д.
	в динамике	267,2 [158,1;404,7]	292,4 [242,2;415,0] *	н.д.
TIMP-4 (нг/мл)	исходно	2216,5 [1646,9;2736,9]	2543,7 [1660,7;3700,8]	н.д.
	в динамике	2422,1 [1811,7;2981,8]	1977,3 [1594,2;2685,7]	н.д.
ММР-9 / TIMP-1 (ед)	исходно	0,34 [0,25;0,51]	0,38 [0,23;0,63]	н.д.
	в динамике	0,67 [0,32;1,34]	0,51 [0,30;0,81]	н.д.
ММР-9 / TIMP-4 (ед)	исходно	0,08 [0,05;0,12]	0,06 [0,05;0,10]	н.д.
	в динамике	0,07 [0,05;0,12]	0,09 [0,05;0,11]	н.д.

где, * - $p<0,05$; † - $p=0,051$

ЛИТЕРАТУРА

1. Meyer S., van der Meer P., van Deursen V.M. et al. Neurohormonal and clinical sex differences in heart failure. // European Heart Journal. 2013; 34:2538-2547.
2. Kloner R.A., Carson C. 3rd, Dobs A. et al. Testosterone and Cardiovascular Disease. // J Am Coll Cardiol. 2016 Feb 9;67(5):545-57.
3. Sacca L. Heart failure as a multiple hormonal deficiency syndrome. // Circulation 2009;2:151- 6.
4. Muraleedharan V., Jones T.H. Testosterone and mortality. // Clin Endocrinol (Oxf). 2014 Oct;81(4):477-87.
5. Jankowska E.A., Tkaczyszyn M., Kalicinska E. et al. Testosterone deficiency in men with heart failure: pathophysiology and its clinical, prognostic and therapeutic implication. // Kardiologia Polska. 2014;72(5):403-409.

6. Jankowska E.A., Filippatos G., Ponikowska B., et al. Reduction in circulating testosterone relates to exercise capacity in men with chronic heart failure. // *Journal of Cardiac Failure*. 2009;15(5):442-450.
7. Rydlewska A., Maj J., Katkowski B. et al. // Circulating testosterone and estradiol, autonomic balance and baroreflex sensitivity in middle-aged and elderly men with heart failure. *Aging Male*. 2013;16(2):58-66.
8. Kim C., Cushman M., Kleindorfer D. et al. A Review of the Relationships Between Endogenous Sex Steroids and Incident Ischemic Stroke and Coronary Heart Disease Events. // *Curr Cardiol Rev*. 2015 Aug; 11(3): 252-260.
9. Santos M.R., Sayegh A.L., Groehs R.V. et al. Testosterone deficiency increases hospital readmission and mortality rates in male patients with heart failure. // *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(3):256-264.
10. Wang W., Jiang T., Li C. et al. Will testosterone replacement therapy become a new treatment of chronic heart failure? A review based on 8 clinical trials. // *J Thorac Dis*. 2016 May;8(5):269-77.
11. Wang X.F., Qu X.Q., Zhang T.T. et al. Testosterone suppresses ventricular remodeling and improves left ventricular function in rats following myocardial infarction. // *Exp Ther Med*. 2015 Apr;9(4):1283-1291.
12. Енина Т.Н., Кузнецов В.А., Солдатова А.М. и др. Биохимические аспекты гендерных различий ответа на сердечную ресинхронизирующую терапию. // *Сердце*. 2017; 2:103-109.
13. Zusterzeel R., Spatz E.S., Curtis J. P. et al. Cardiac Resynchronization Therapy in Women Versus Men. Observational Comparative Effectiveness Study From the National Cardiovascular Data Registry. // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8:4-11.
14. Cheng Y-J., Zhang J., Li W-J. et al. More favorable response to Cardiac resynchronization therapy in women than in men. // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:807-815.
15. Biton Y., Zareba W., Goldenberg I. et al. Sex differences in Long-Term Outcomes With Cardiac Resynchronization Therapy in Mild Heart Failure Patients With Left Bundle Branch Block. // *J Am Heart Assoc*. 2015;4:1-7.
16. Кузнецов В.А., Колунин Г.В., Харац В.Е. и др. «Регистр проведенных операций сердечной ресинхронизирующей терапии». Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2010620077 от 1 февраля 2010 г.
17. Zhang Y.-Z., Xing X.-W., He B. et al. Effects of Testosterone on Cytokines and Left Ventricular Remodeling Following Heart Failure. // *Cell Physiol Biochem*. 2007;20:847-852.
18. Iellamo F., Volterrani M., Caminiti G. et al. Testosterone Therapy in Women With Chronic Heart Failure. // *J Am Col Card*. 2010; 56(16): 1310-1316.
19. Khazai B., Golden S.H., Colangelo L.A. et al. Association of endogenous testosterone with subclinical atherosclerosis in men: the multi-ethnic study of atherosclerosis. // *Clinical Endocrinology*. 2016;84(5):700-707.
20. Abd A.M., Ellenberg S.S., Swerdloff R. et al. The Cardiovascular Trial of the Testosterone Trials: rationale, design, and baseline data of a clinical trial using computed tomographic imaging to assess the regression of coronary atherosclerosis. // *Coronary artery disease*. Mar 2016;27(2):95-103.
21. Zheng R., Cao L., Cao W. et al. Risk Factors for Hypogonadism in Male Patients with Type 2 Diabetes. // *Journal of Diabetes Research*. 2016;2016:5162167.
22. Oikonomou E., Zografos T., Papamikroulis G.A. et al. Biomarkers in atrial fibrillation and heart failure. // *Curr Med Chem*. 2017 Aug 29. PMID: 28875838.
23. Pathak R., Sen J., Mehta A. et al. Biomarkers and risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. // *Heart, Lung and Circulation*. 2015;24(3):185.
24. Norata G.D., Tibolla G., Seccomandi P.M. Dihydrotestosterone decreases tumor necrosis factor- α and lipopolysaccharide-induced inflammatory response in human endothelial cells. // *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Feb;91(2):546-54.
25. Corcoran M.P., Meydani M., Lichtenstein A.H. et al. Sex hormone modulation of proinflammatory cytokine and C-reactive protein expression in macrophages from older men and postmenopausal women. // *J of Endocrinology*. 2010;206:217-224.
26. Ishikawa T., Harada T., Kubota T. et al. Testosterone inhibits matrix metalloproteinase-1 production in human endometrial stroma cells in vitro. // *Reprod* 2007;133:6:1233-1239.
27. Oskui P.M., French W.J., Herring M.J. et al. Testosterone and the cardiovascular system: a comprehensive review of the clinical literature. *J Am Heart Assoc*. 2013 Nov 15;2(6):e000272.
28. Malkin C.J., Pugh P.J., Jones R.D. et al. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(7):3313-3318.
29. Rabinovich G.A. An emerging role for galectins in tuning the immune response: lessons from experimental models of inflammatory disease, autoimmunity and cancer. // *Scand J Immunol*. 2007;66:143-158.
30. Liu F.T. Regulatory roles of galectins in the immune response. // *Int Arch Allerg Immunol* 2005;136:385-400.
31. Ukkola O., Huttunen T., Puurunen V-P. Total testosterone levels, metabolic parameters, cardiac remodeling and exercise capacity in coronary artery disease patients with different stage of glucose tolerance. // *Annals of medicine*. 2013;45(3):206-212.

УРОВЕНЬ ТЕСТОСТЕРОНА В КАЧЕСТВЕ ПРЕДИКТОРА ОТВЕТА НА СЕРДЕЧНУЮ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ

Т.Н.Енина, В.А.Кузнецов, А.М.Солдатова, Т.И.Петелина, Д.В.Криночкин,
С.М.Дьячков, А.Ю.Рычков, Т.Ю.Горбунова

С целью изучения у мужчин с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) взаимосвязи уровня тестостерона (TES) с эффективностью сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) обследованы 58 больных (средний возраст 54,8±9,6 года) с ХСН (61% ишемического генеза) изучен лучший ответ на СРТ, оцененный по макси-

мальному снижению конечно-систолического объема левого желудочка (КСОЛЖ). Средний срок лучшего ответа составил 38[19,0;53,7] месяцев. По уровню TES были выделены: I гр.(n=28; 48%) - TES < медианы (13,8 нмоль/л); II гр.(n=30; 52%) - TES ≥ медианы. По динамике КСОЛЖ выделены нереспондеры (снижение КСОЛЖ<15%), респондеры (снижение КСОЛЖ≥15%, но <30%), суперреспондеры (снижение КСОЛЖ≥30%). Пациенты I гр. чаще страдали сахарным диабетом (25,0% против 3,3%; p=0,017), имели более широкий комплекс QRS (167,1±37,0 против 132,8±34,8 мсек.; p=0,001). Во II гр. чаще была выполнена операция РЧ-абляции АВ-соединения (56,7 против 25,0%; p=0,014). Были оценены в динамике: толерантность к физической нагрузке (ТФН), параметры эхокардиографии (ЭХОКГ), плазменные уровни NT-proBNP, интерлейкинов (ИЛ) -1β, ИЛ-6, ИЛ-10, фактора некроза опухоли α (ФНО-α), С-реактивного белка (СРБ), галектина-3 (Гал-3), матриксной металлопротеиназы-9 (ММР-9), тканевых ингибиторов металлопротеиназ TIMP-1, TIMP-4, индексы ММР-9/TIMP-1, ММР-9/TIMP-4. Исходно были оценены уровни TES. Количество нереспондеров составило 50% в I гр. и 13,3% во II гр., респондеров 23,1% и 30%, суперреспондеров 26,9% и 56,7% (p=0,010). Исходно во II гр. были отмечены более высокие уровни ИЛ-1β (p=0,020), ИЛ-10 (p=0,013), ФНО-α (p=0,006). При отсутствии исходных различий параметров ЭХОКГ во II гр. отмечена большая динамика КСОЛЖ (p=0,069), прироста ФВЛЖ (0,007). В обеих группах в динамике увеличилась ТФН. Однако, как исходно, так и на фоне СРТ ТФН во II гр. была достоверно выше. В динамике: в I гр. выявлено снижение только NT-proBNP (p=0,015); во II гр. - снижение ИЛ-1β (p=0,001), ИЛ-6 (p=0,015), ИЛ-10 (p=0,001), ФНО-α (p=0,001), TIMP-1 (p=0,046), Гал-3 (p=0,051). При проведении ROC-анализа из всех биохимических параметров только уровень TES, не менее 13,8 нмоль/л, является предиктором положительного ответа на СРТ с чувствительностью 63,4% и специфичностью 76,5% (AUC=0,687; p=0,026). Таким образом, высокий уровень TES ассоциирован с лучшей клинической эффективностью СРТ, увеличением ТФН, положительной динамикой показателей ЭХОКГ, сопровождающейся большим количеством респондеров и суперреспондеров. В снижении активности иммунного воспаления и фиброза, возможно, ключевую роль сыграли иммуномодулирующие свойства TES. Уровень TES, равный 13,8 нмоль/л является предиктором положительного ответа на СРТ. Полученные данные свидетельствуют о важной физиологической роли TES в генезе ХСН и ответе на СРТ.

LEVEL OF TESTOSTERONE AS A PREDICTOR OF RESPONSE TO CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY

*T.N. Enina, V.A. Kuznetsov, A.M. Soldatova, T.I. Petelina, D.V. Krinochkin,
S.M. Dyachkov, A.Yu. Rychkov, T.Yu. Gorbunova*

To study association between the testosterone level in male subjects with chronic heart failure (CHF) with the efficacy of cardiac resynchronization therapy (CRT), 58 patients aged 54.8±9.6 years with CHF (ischemic origin in 61% of cases) were assessed; the best response to CRT estimated by the maximal decrease in the end systolic volume (ESV) of the left ventricle (LV) was studied. The mean time of the best response was 38 months (19.0; 53.7 months). Two following groups were identified according to the testosterone level: Group I (n=28; 48%) consisted of patients with the testosterone level less than the median (13.8 nmol/l); Group II (n=30; 52%) consisted of patients with the testosterone level equal to or more than the median level. According to the ESV LV dynamics, non-responders (ESV LV decrease by <15%), responders (ESV LV decrease by ≥15% but <30%), and over-responders (ESV LV decrease by ≥30%) have been identified. The subjects of Group I were characterized by a more prevalent diabetes mellitus (25% and 3.3%, respectively; p=0.017) and a wider QRS complex (167.1±37.0 ms and 132.8±34.8 ms, respectively; p=0.001). The radiofrequency ablation of AV junction was more frequently performed in the subjects of Group II (56.7% and 25.0%; p=0.014). The following parameters were assessed in the real-time mode: physical working capacity (PWC), plasma levels of NT-proBNP (n terminal pro-brain natriuretic peptide), interleukins IL 1β, IL 6, IL 10, tumor necrosis factor α (TNFα), galectin (GAL 3), matrix metalloprotease-9 (MMP-9), tissue inhibitors of metalloprotease TIMP 1 and TIMP-4, as well as indices MMP-9/TIMP-1 and MMP-9/TIMP-4. The baseline testosterone level was assessed.

The number of non-responders was 50% in Group I and 13.3% in Group II; the number of responders, 23.1% and 30%, respectively; and the number of over-responders, 26.9% and 56.7%, respectively (p=0.010). Group II was characterized by higher baseline levels of IL-1β (p=0.020), IL-10 (p=0.013), and TNFα (p=0.006). Despite similar baseline echocardiographic parameters, more considerable changes in ESV LV (p=0.069) and increase in EF LV (p=0.007) were noted in Group II. The physical working capacity increased over time in both study groups. However, the PWC was significantly higher in Group II both at baseline and at the background of CRT. Over time, only a decreased NT-proBNP (p=0.015) was found in Group I; in Group II, decreased IL-1β (p=0.001), IL-6 (p=0.015), IL-10 (p=0.001), TNFα (p=0.001), TIMP-1 (p=0.046), and GAL-3 (p=0.051) were observed. According to the ROC analysis data, only one chemical parameter, namely testosterone ≥13.8 nmol/l, is a predictor of the CRT positive outcome, with the sensitivity of 63.4% and the specificity of 76.5% (AUC=0.687; p=0.026).

Thus, high level of testosterone is associated with a better clinical efficacy of CRT, an increased PWC, improvement of echocardiographic parameters accompanied by a higher number of responders and over-responders. The testosterone immunomodulating properties may play a key role in decreasing the immune inflammation and fibrosis. The testosterone level of 13.8 nmol/l is a predictor of the positive outcome of CRT. The data obtained suggest an important physiological role of testosterone in the CHF pathogeny and the response to CRT.