

Алкогольиндуцированные изменения гормонов репродуктивной системы у мужчин

ВЫСОКОГОРСКИЙ В.Е.

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биологической химии с курсом клинической биохимии и лабораторной диагностики Омской государственной медицинской академии

АКСЕНОВ А.В.

к.м.н., ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи Омской государственной медицинской академии

ТИТОВ С.С.

главный врач ГУЗ ОО "Наркологический диспансер", Омск

Целью исследования стали выяснение особенностей гормонального статуса и выявление закономерности изменений гормонов репродуктивной системы у мужчин при хронической алкогольной интоксикации (ХАИ). У 15 мужчин, страдающих хроническим алкоголизмом (ХА), определяли содержание общего и свободного тестостерона, эстрадиола, пролактина при поступлении в стационар (в состоянии абстиненции) и через 3–4 недели лечения. Показатель общего тестостерона соответствовал контрольным значениям в течение всего периода наблюдения. Уровень свободного тестостерона при поступлении был снижен, а через 3–4 недели лечения стал соответствовать контрольной группе. Концентрации эстрадиола и пролактина были повышены в изучаемые сроки. Сделаны выводы, что ХАИ вызывает серьезные изменения гормонов репродуктивной системы у мужчин. Гиперэстрогенизация является ведущим патогенетическим фактором, приводящим к дисбалансу половых стероидов и изменению уровня пролактина при ХАИ.

Введение

По данным клинических наблюдений установлено, что у мужчин, страдающих ХА, часто выявляются признаки снижения андрогенов и повышения содержания эстрогенов. Признаками гипоандрогенизации являются импотенция, атрофия тестикул и бесплодие, а гиперэстрогенизации — женский тип оволосения, гинекомастия, звездчатые скопления кровеносных сосудов, ладонная эритема. Частота этих признаков нарушения половой функции у мужчин, страдающих ХА варьирует в пределах 20–90% [8]. В экспериментальных исследованиях установлено, что этанол и ацетальдегид блокируют синтез тестостерона в основном на стадии превращения его из андростендиона. В основе этого патологического процесса лежит конкурентное ингибирование ацетальдегидом 17-оксистероидоксидоредуктазы — ключевого фермента стадии синтеза тестостерона из андростендиона, а также изменении активности ферментных систем, участвующих в метаболическом клиренсе стероидов печенью [5].

В последние годы появились новые данные о гормонах репродуктивной системы, стали доступными методы исследования свободного тестостерона и сексгормонсвязывающего глобулина (СГСГ). Изучение этих показателей у больных ХА позволило расширить представления о патогенезе алкогольиндуцированных эндокринопатий.

Хотя в эксперименте неоднократно демонстрировались различные механизмы ингибирующего влияния этанола на синтез гормонов гипофизарно-гонадной системы [4], показатели общего и свободного тестостерона у больных ХА могут быть нормальными, при отсутствии цирротических изменений печени, и даже увеличены у некоторых больных в состоянии абстиненции и периоде воздержания [16]. Противоречивость данных, полученных в экспериментальных и клинических исследованиях, относительно влияния ХАИ на уровень половых стероидов у мужчин, послужило основанием для проведения нашего исследования.

Таким образом, была сформулирована цель нашего исследования — выявить особенности гормонального ста-

туса и охарактеризовать закономерности изменений гормонов репродуктивной системы у мужчин при ХАИ.

Материалы и методы исследования

Исследование было проведено на базе Омского областного наркологического диспансера.

Критерии включения лиц для исследования:

- мужчины в возрасте 40–60 лет, находившиеся на стационарном лечении с диагнозом *хронический алкоголизм, 2-я стадия, синдром активной зависимости, абстинентный синдром* (F 10. 302, F 10. 242);

- наличие клинических проявлений абстинентных расстройств при поступлении в стационар.

Критерии исключения:

- наличие других тяжелых соматических заболеваний, эндокринопатий, декомпенсированного цирроза печени;

- системный и/или эпизодический прием препаратов, не входящих в стандарты лечения ХА, потенциально способных повлиять на результаты исследования (гормональные препараты, гипохолестеринемические препараты);

- отказ от участия в исследовании.

Исследование проведено в дизайне простого проспективного контролируемого.

Забор крови у всех участников исследования проводился при поступлении в стационар и через 3–4 недели пребывания в нем. Купирование абстинентных расстройств проводилось общепринятыми медикаментозными средствами (дезинтоксикация, седативная терапия, витаминотерапия).

В контрольную группу вошли 20 психически и соматически здоровых мужчин (работники промышленного предприятия, отобранные после проведения диспансерного осмотра), у которых при анкетировании не выявлено злоупотребления алкоголем, и исключался эпизодический прием алкоголя в течение двух недель перед исследованием.

Забор крови производился в условиях процедурного кабинета, утром натощак, после 12-часового голодания, в положении сидя.

Половые стероиды у больных хроническим алкоголизмом ($M \pm m$)

Группы обследуемых	Общ. тестостерон, нмоль/л	Своб. тестостерон, пмоль/л	Эстрадиол, пмоль/л	Т.общ./Т.своб.	Эстр./Т.общ.
Контроль (n=30)	13,2±0,8	139,6±10,0	121,1±11,8	101,2±8,75	9,79±1,1
Больные ХА в состоянии абстиненции (n=15)	14,9±2,0	87,5±12,6 pU<0,05	221,8±23,9 pU<0,01	192,8±33,9 pU<0,05	16,75±2,6 pU<0,05
Больные ХА через 3—4 нед. воздержания (n=20)	16,55±1,8	123,9±11,1 pT<0,05	165,1±23,3 pH<0,05	151,2±22,6 pH<0,05	12,5±2,9

Примечание: pU — достоверность различия с группой контроля по критерию Манна—Уитни; pH — достоверность различия с группой контроля по критерию Крускала—Уоллиса; pT — достоверность различия с группой больных с ХА в состоянии абстиненции с использованием парного критерия Вилкоксона

Концентрацию эстрадиола определяли при помощи набора RIA ESTRADIOL (компания IMMUNOTECH, Чехия). Концентрацию общего тестостерона определяли при помощи набора "СтероидИФА-тестостерон-01" ЗАО "Алкор Био", Россия. Уровень свободного тестостерона определялся при помощи набора Free Testosterone EIA DSL-10-49100 фирмы Diagnostic Systems Laboratories, inc., США. Концентрация пролактина была определена методом ИРМА с использованием тест-систем Spectria фирмы Orion Diagnostica, Финляндия.

Достоверность различия сравниваемых величин (p) для независимых выборок оценивалась с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни, H-критерия Крускала—Уоллиса, а для связанных выборок парного T-критерия Вилкоксона.

Результаты исследований и их обсуждение

Как видно из табл. 1, у мужчин с ХА нами не обнаружено снижения уровня общего тестостерона, отмечена даже тенденция к повышению этого показателя в период воздержания.

В исследовании, проведенном Hasselblatt M. [16], у 18 мужчин, страдающих алкоголизмом, без признаков цирроза печени в состоянии абстиненции и периоде воздержания сравнивались концентрации свободного и общего тестостерона сыворотки крови с аналогичными показателями 20 здоровых мужчин того же возраста. Авторы описывают повышение как общей, так и свободной фракции гормона на 2-е сутки абстиненции и в течение последующего периода воздержания. Однако в нашем исследовании у больных ХА при нормальном уровне общего тестостерона наблюдается низкий уровень свободного тестостерона. Некоторое повышение общего тестостерона во время воздержания у больных ХА может быть связано с компенсаторным повышением уровня гонадотропинов, при ненарушенном режиме их спонтанной секреции и сохраненном гипоталамическом ответе на гонадотропин — релизинг гормон [10]. По данным ряда авторов [11, 13], у мужчин с ХА как в периоде абстиненции, так и во время воздержания отмечалось существенное увеличение уровня лютеинизирующего гормона, стимулирующего синтез тестостерона.

В противоположность концентрации общего тестостерона уровень свободного тестостерона у обследованных

нами мужчин в период абстинентного синдрома снижен на 37,3% (pU<0,05) относительно показателей контрольной группы (табл. 1). В периоде воздержания отмечено повышение свободного тестостерона на 41,6% (pT<0,05) по сравнению с исходными данными при поступлении, но его концентрация еще не достигает показателей контрольной группы. Подобная динамика свободного тестостерона может быть связана с уровнем СГСГ, основная функция которого состоит в том, чтобы ограничивать концентрацию свободного тестостерона в плазме крови. Показано, что концентрация СГСГ увеличивается у больных ХА, независимо от наличия или отсутствия алкогольного повреждения печени [11], [15].

В своем исследовании H. Iturriaga H. с соавторами [11] определяли профиль половых гормонов у больных ХА без признаков поражения печени в период воздержания. По их данным, концентрация тестостерона, эстрадиола и фолликуло-стимулирующего гормона была одинаковой как при поступлении, так и при выписке. Однако уровень лютеинизирующего гормона и СГСГ были значительно уменьшены к выписке, но, несмотря на это, уровень СГСГ у больных ХА оставался в 2 раза выше, чем в контроле.

Поскольку продукция СГСГ усиливается под действием эстрогенов, а тестостерон связывается с СГСГ с большим сродством, чем эстрадиол, то увеличение концентрации СГСГ способствует еще большему снижению свободного тестостерона.

В нашем исследовании высокое соотношение Тс.общ./Тс.свободный (табл. 1) может быть обусловлено высоким уровнем СГСГ.

У обследованных нами больных при поступлении в стационар соотношение Тс.общ./Тс.своб. на 90,5% выше, чем в группе контроля (pU<0,05). На фоне 3—4-недельного воздержания отмечена тенденция к снижению этого соотношения (на 21,6% ниже, чем при поступлении), но все же оно остается на 49,4% выше контрольного уровня (pU<0,05). По мнению Р. Юликахири [8], повышение уровня СГСГ рассматривается в качестве одного из биохимических показателей гиперэстрогенизации у мужчин, страдающих ХА.

По нашим данным (рис. 1), изменение уровня эстрадиола подобно изменению соотношения Тс.общ./Тс.своб., что косвенно свидетельствует о патогне-

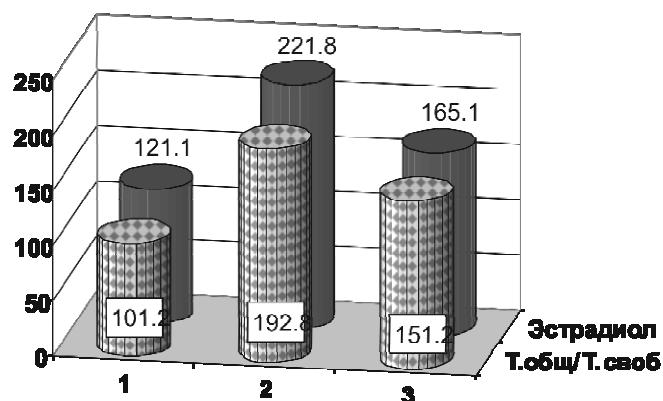


Рис. 1. Уровень эстрадиола и соотношение Т.общ./Т.своб. у больных ХА. 1 — контрольная группа, 2 — больные ХА в период абстиненции, 3 — больные ХА через 3–4 недели воздержания.

нетической взаимосвязи гиперэстрогемии с продукцией ТСГ у мужчин, находящихся в состоянии ХАИ.

Однако при проведении корреляционного анализа не выявлено значимых взаимосвязей уровня эстрадиола и соотношения Тс. общ./Тс. своб. как в группе контроля ($r_s=0,2$; $p>0,05$), так и у больных ХА в острый период абстиненции ($r_s=0,03$; $p>0,05$) и в период воздержания ($r_s=-0,38$; $p>0,05$).

Изменение концентрации эстрадиола у наших больных (табл. 1) противоположно изменению уровня свободного и в меньшей степени общего тестостерона. На фоне клинической картины абстинентных расстройств у обследованных нами мужчин отмечен наиболее высокий уровень эстрадиола, превышающий на 83,0% ($pU<0,001$) аналогичный показатель лиц контрольной группы. В периоде 3–4-недельного воздержания концентрация эстрадиола снизилась на 35,6% относительно исходного значения (табл. 1), но все же оставалась выше показателя контрольной группы на 36,3% ($pH<0,05$). Подобная динамика уровня эстрадиола отмечена в исследовании А. Heinz с соавторами [13], которые исследовали гормоны гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у мужчин, страдающих алкоголизмом в остром периоде абстиненции и в течение трех недель воздержания. Авторы выявили существенное увеличение уровня эстрадиола в течение острого периода абстиненции с последующим снижением концентрации эстрадиола в период воздержания, что, по их мнению, является следствием увеличения периферической конверсии андростендиона в эстрадиол под действием ароматазного комплекса ферментов на фоне алкогольной интоксикации.

Повышенный уровень эстрадиола и особенно эстрона в плазме крови мужчин при хронической алкогольной интоксикации связан с нарушением метаболизма стероидов в печени и увеличением биотрансформации андрогенов в эстрогены. Индуцированное алкоголем повышение секреторной способности коры надпочечников вызывает резкое увеличение в крови содержания адреналовых андрогенов с низкой гормональной активностью (андростендион, дегидроэпиандростендион), дальнейшая ароматизация которых приводит к образованию эстрогенов, в основном эстрона [4]. Поражение печени также приводит к ослаблению инактивации эстрона [8]. Кроме того, на

фоне низкого уровня свободного тестостерона у больных ХА нарушаются андрогенрегулируемые функции печени и, в частности, активность эстрогенметаболизирующих ферментов и активность андрогеновых рецепторов [12]. Такой алкогольиндуцированный гипогонадизм предшествует изменениям в печеночном гомеостазе половых гормонов и последующей феминизации.

При исследовании концентрации гипофизарных гормонов, участвующих в регуляции репродуктивной системы, наиболее значимые изменения у обследованных нами больных выявлены в показателях пролактина. Известно, что изменения секреции пролактина входят в комплекс нейрхимических нарушений при ХА. При изучении патогенеза ХА установлена значительная роль нарушений обмена катехоламинов и, прежде всего, дофамина в формировании алкогольной зависимости [2]. В дальнейших исследованиях была выявлена тесная двусторонняя функциональная связь между секрецией пролактина и высвобождением дофамина в гипоталамусе [7].

В клинических исследованиях получены противоречивые данные по уровню пролактина у больных ХА. Повышение содержания пролактина было отмечено практически у всех больных алкоголизмом, страдающих гинекомастией и в эксперименте у здоровых людей после острого употребления этанола [8]. И.П. Анохина с соавторами [3] установили выраженное снижение уровня пролактина у больных ХА как вне состояния абстиненции, так и в период абстинентного синдрома, очевидно вследствие характерной для этого состояния гиперактивности дофаминергической системы. С.Ю. Абрикосова [1, при обследовании больных ХА также в состоянии абстиненции не выявила у них изменений в уровне пролактина.

По нашим данным (табл. 2), наблюдается достоверное повышение уровня пролактина на 152,7% по сравнению с контрольной группой ($p<0,01$) в крови больных ХА на фоне абстинентного синдрома. В последующем, через 3–4 недели воздержания, отмечено некоторое снижение концентрации пролактина (на 14,8%), хотя она оставалась выше показателя контрольной группы на 115,3% ($pU<0,001$).

Аналогичные результаты при обследовании больных ХА в состоянии абстиненции и периоде воздержания были получены Г.П. Колупаевым с соавторами [6]. По их данным, во время острых абстинентных расстройств отмечены наиболее высокая концентрация пролактина и низкий уровень тестостерона. В периоде воздержания, по данным авторов, фиксировалось незначительное понижение концентрации пролактина и повышение уровня тестостерона. Однако в этом исследовании не отмечено изменений концентрации эстрадиола, а по нашим данным, у больных ХА уровень эстрадиола был значительно выше контрольных значений.

Опираясь на полученные результаты, можно предположить, что гиперпролактинемия у больных ХА может быть фактором, действующим по принципу синергизма с эстрогенами. Между уровнем эстрогенов и пролактина существует отчетливая прямая связь. Эстрогены увеличивают число гипофизарных лактотрофов и генную экспрессию пролактина за счет прямого воздействия на гипофиз [14]. Эстрогены, действуя на лактотропные клетки

Содержание пролактина в крови у больных хроническим алкоголизмом в состоянии абстиненции

Группы обследованных	Пролактин, mU/L
Контрольная группа (n= 20)	144,9±37,21
Больные ХА при поступлении в стационар (n= 15)	366,2±90,3 pU<0,01
Больные ХА через 3–4 недели воздержания (n= 15)	311,9±31,94 pU<0,001

Примечание: pU — достоверность различия с группой контроля по критерию Манна-Уитни.

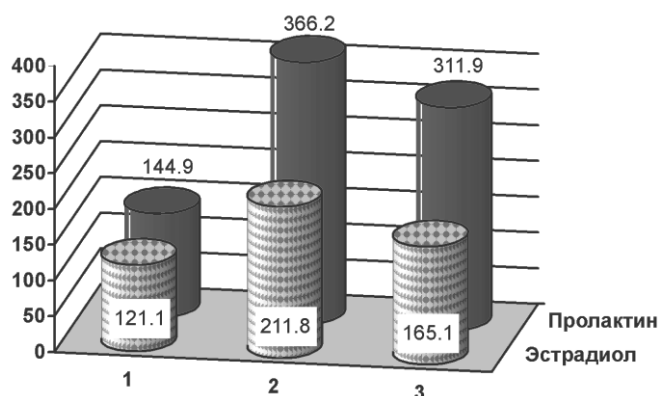


Рис. 2. Содержание пролактина и эстрадиола в плазме крови больных ХА. 1 — контрольная группа, 2 — больные ХА в период абстиненции, 3 — больные ХА через 3–4 недели воздержания.

аденогипофиза, преодолевают тормозящий эффект дофамина и стимулируют секрецию больших количеств пролактина [9]. Влияние различных эстрогенов на повышение уровня пролактина неодинаковое, в нисходящем порядке следуют эстрадиол, эстрон, эстриол.

Таким образом, повышение уровня эстрадиола может сопровождаться увеличением концентрации пролактина.

Вероятней всего, достоверное повышение уровня пролактина у больных ХА в нашем исследовании носит вторичный характер (является отражением гиперэстрогенизации) и отражает тяжесть интоксикации, степень поражения гепатоцитов, нарушение баланса половых стероидов.

При сопоставлении показателей пролактина и эстрадиола (рис. 2) подтверждается наше предположение о вторичном характере гиперпролактинемии у больных ХА.

При проведении корреляционного анализа у больных ХА, как в острый период абстиненции, так и во время 3–4-недельного воздержания не отмечено статистически значимых взаимосвязей уровня пролактина с уровнем эстрадиола. Возможно, отсутствие корреляционной взаимосвязи между этими показателями связано с более выраженной амплитудой колебания уровня пролактина, вызванной стрессом от отмены алкоголя, в отличие от концентрации эстрадиола.

Таким образом, опираясь на наши данные, можно выделить основной характер алкогольиндуцированных изменений гормонов репродуктивной системы у мужчин — гиперэстрогенизм, которая сохраняется течение 3–4 недель, несмотря на полное воздержание от употребления спиртного. Вероятно, повышение концентрации

эстрадиола является ведущим патогенетическим фактором, приводящим к дисбалансу половых стероидов и изменению уровня пролактина при ХАИ у мужчин.

Выводы

1. ХАИ не приводит к нарушению синтеза тестостерона у мужчин. Основной причиной клинических проявлений гипогонадизма в данном случае может быть снижение концентрации свободного тестостерона, что связано с повышением уровня сексгормонсвязывающего глобулина.

2. Характерной чертой алкогольиндуцированных изменений гормонов репродуктивной системы у мужчин является нарушение метаболизма эстрогенов, сохраняющееся длительное время, несмотря на строгое воздержание от употребления спиртного.

3. Нарушение метаболизма эстрогенов является основным патогенетическим фактором приводящим к дисбалансу половых стероидов и изменению уровня пролактина при хронической алкогольной интоксикации у мужчин.

Список литературы:

1. Абрикосова С.Ю. Уровень соматотропного гормона и пролактина у мужчин, больных хроническим алкоголизмом в состоянии абстиненции// Терапевтический архив. — 1990. — № 4. — С. 45–47.
2. Анохина И.П. Нейрохимические аспекты патогенеза хронического алкоголизма// Патогенез, клиника и лечение алкоголизма. — М., 1975. — С. 15.
3. Анохина И.П. Нейробиологические аспекты алкоголизма// Вестн. АМН СССР. — 1988. — № 3. — С. 21.
4. Буров Ю.В. Нейрохимия и фармакология алкоголизма. — М.: Медицина, 1985. — 273 с.
5. Ведерникова Н.Н. Возможные уровни взаимодействия этанола и половых стероидов// Фармакология экспериментального алкоголизма: сборник трудов НИИ института фармакологии АМН СССР/ Под ред. Ю.В. Бурова. — М., 1982. — С. 102–111.
6. Колупаев Г.П. Гормональные нарушения при хронической интоксикации алкоголем// Журнал неврологии и психиатрии. — 1984. — № 11. — С. 1712–1714.
7. Кудинова Е.В. Особенности секреции пролактина при алкогольном абстинентном синдроме// Алкоголизм: клиника, терапия, судебно-психиатрическое значение. — М., 1983. — С. 77–100.
8. Юликахри Р. Алкоголь и половые гормоны у человека// Фармакология экспериментального алкоголизма: сборник трудов НИИ института фармакологии АМН СССР/ Под ред. Ю.В. Бурова. — М., 1982. — С. 95–101.
9. Спарк Р. Нарушение секреции пролактина// Эндокринология пер. с англ./ Под ред. Н. Лавина. — М., 1999. — С. 160–169.

10. Iranmanesh A., Veldhuis J.D., Samojlik E. et al. Alterations in the pulsatile properties of gonadotropin secretion in alcoholic men// Journal of Andrology. — 1988. — Vol. 9, № 3. — P. 207-214.
11. Iturriaga H., Valladares L., Hirsch S. et al. Effects of abstinence on sex hormone profile in alcoholic patients without liver failure// Journal of Endocrinological Investigation. — 1995. — Vol. 18, № 8. — P. 638-644.
12. Tadic S.D., Elm M.S., Subbotin V.M., Eagon P.K. Hypogonadism precedes liver feminization in chronic alcohol-fed male rats// Hepatology. — 2000. — Vol. 31, № 5. — P. 1135–1140.
13. Heinz A., Rommelspacher H., Graf K.J. et al. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis, prolactin, and cortisol in alcoholics during withdrawal and after three weeks of abstinence: Comparison with healthy control subjects// Psychiatry Research. — 1995. — Vol. 56, № 1. — P. 81–95.
14. Tong V., Simard J., Zabrie C. et al. Inhibitory effect of androgen on estrogen-induced prolactin messenger ribonucleic acid accumulation in the male rat anterior pituitary gland// Endocrinol. — 1989. — Vol. 125, № 4. — P. 1821–1828.
15. Myking O., Aakvaag A., Digraanes O. Androgen-oestrogen imbalance in men with chronic alcoholism and fatty liver// Alcohol and Alcoholism. — 1987. — Vol. 22, № 1. — P. 7–15.
16. Hasselblatt M., Krieg-Hartig C., Hufner M. et al. Persistent disturbance of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in abstinent alcoholic men// Alcohol and Alcoholism. — 2003. — Vol. 38, № 3. — P. 239–242.

ALCOHOL-INDUCED DISBALANCE IN MALE REPRODUCTIVE SYSTEM HORMONES

VYSOKOGORSKY V.E., AKSENOV A.V., TITOV S.S.

In 15 men with chronic alcoholism, levels of total and free testosterone, estradiol, and prolactin were measured at hospital admission (in abstinence state) and after 3-4 weeks of treatment. Total testosterone level was similar to control figures during the whole follow-up period. Free testosterone level was reduced at admission, and similar to control figures after 3-4 weeks of treatment. Estradiol and prolactin concentrations were increased at both measurements. Conclusion. Chronic alcohol intoxication results in severe disbalance in male reproductive system hormones. Hyperestrogenisation is the leading pathogenetic factor, causing reproductive hormone disbalance and prolactin level disturbances in chronic alcohol intoxication.