

## ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТНОГО АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА НА ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

*С.Б. Шустов, В.П. Кицышин, Д.С. Фролов, А.В. Макарова*

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, Россия

Обследован 161 мужчина (средний возраст 58 (52; 64) лет): у 60 пациентов верифицирован возрастной андрогенный дефицит и ишемическая болезнь сердца, у 80 — ишемическая болезнь сердца и нормальный уровень тестостерона крови, у 21 пациента не имелось андрогенного дефицита и ишемической болезни сердца. Оценивали данные эхокардиографии, холтеровского мониторирования, компьютерной томографии миокарда, коронарографии, определяли наличие депрессии. Выявлено, что снижение уровня тестостерона у мужчин с ишемической болезнью сердца ассоциировано с уменьшением фракции выброса левого желудочка, атипичным ангинозным синдромом и субклинической депрессией. У мужчин с ишемической болезнью сердца и андрогенодефицитом отмечается снижение вариабельности сердечного ритма, а число экстрасистол и длительность безболевого депрессии сегмента ST больше, чем у лиц с ишемической болезнью сердца без андрогенодефицита. У мужчин с нормальным уровнем тестостерона выявлена отрицательная корреляция между уровнем общего тестостерона и количеством перенесенных операций по реваскуляризации миокарда. По данным коронарографии у лиц с уровнем свободного тестостерона менее 9 пг/мл отмечается более тяжелое поражение коронарных артерий, чем у пациентов с уровнем свободного тестостерона более 9 пг/мл.

**Ключевые слова:** возрастной андрогенный дефицит, ишемическая болезнь сердца, стентирование, коронарография, эхокардиография, холтеровское мониторирование, компьютерная томография миокарда, депрессия.

**Введение.** Несмотря на высокую распространенность, возрастной андрогенный дефицит (ВАД) изучен недостаточно полно. Актуальность проблемы связана с тем, что дефицит андрогенов проявляется не только нарушением половой функции, но и ассоциирован со многими возрастными заболеваниями (ишемическая болезнь сердца (ИБС), ожирение, сахарный диабет, остеопороз и др.), ухудшая их течение и прогноз [1, 2].

Данные литературы и клинической практики свидетельствуют о том, что проблема ВАД при ИБС является весьма важной в связи с сохраняющейся актуальностью коронарной болезни сердца, как основной причины летальности в мире [3].

Предполагается, что метаболические факторы риска выступают в качестве объединяющего звена между андрогендефицитным состоянием и развитием сердечно-сосудистых заболеваний. В литературе встречаются данные о негативном влиянии возрастного гипогонадизма у мужчин на углеводный и липидный обмены, развитие абдоминального ожирения, что, в свою очередь, вероятно, способствует ранней манифестации кардиоваскулярной патологии [4].

Вместе с тем, при анализе литературных источников обращает на себя внимание факт наличия разных точек зрения на проблему воз-

растного снижения уровня тестостерона и его влияния на кардиоваскулярную патологию. В одних исследованиях не выявляются ассоциации между исследуемыми параметрами, а в других обнаруживается негативное влияние сниженных уровней андрогенов на некоторые факторы риска коронарной болезни сердца [5, 6].

**Цель исследования.** Изучение особенностей течения ИБС, данных коронарографии, функциональных нагрузочных проб и суточного мониторирования ЭКГ у мужчин с ВАД.

**Материалы и методы.** Обследован 161 мужчина в возрасте 40–75 лет, средний возраст составил 58 (52; 64) лет. Обследованные пациенты были разделены на 3 группы: 1-я – с наличием ИБС и ВАД (60 пациентов), 2-я – с ИБС и без ВАД (80 больных), 3-я – без ИБС и без ВАД (группа контроля, 21 пациент). Все группы пациентов были сопоставимы по возрасту. Диагноз ИБС устанавливали на основе совокупности стандартизованных критериев диагностики данного заболевания при наличии типичной клинической симптоматики, анамнестических указаний на перенесенный инфаркт миокарда, результатов нагрузочных проб и эхокардиографических признаков, определении при коронарографии гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий. Пациенты 1-й и 2-й групп были сопоставимы по количеству пе-

ренесенных инфарктов миокарда (47,6 и 44,4% соответственно).

Коронарография и операция по реваскуляризации коронарных артерий (стентирование) в 1-й группе пациентов ранее выполнялась 18-ти больным, во 2-й группе – 35 пациентам. У всех пациентов, подвергшихся стентированию, был сахарный диабет 2 типа. По данным коронарографии был рассчитан суммарный балл по шкале SyntaxScore [7], учитывающей локализацию и характер поражения коронарных артерий и позволяющей оценить тяжесть поражения коронарного русла в цифровом формате.

ВАД верифицировали по снижению концентрации общего тестостерона менее 12 нмоль/л при наличии клинических признаков андрогенодефицита [8], с учетом содержания лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, эстрадиола, пролактина, тиреотропного гормона и определением глобулина, связывающего половые гормоны и свободного тестостерона. Для выявления клинических признаков андрогенодефицита использовали опросник AMS (Aging Males' Symptom rating scale) [9]. Уровень депрессии оценивали в баллах с помощью шкалы Бека [10]. Пациентам проводили эхокардиографию, выполняли суточное мониторирование ЭКГ с оценкой вариабельности сердечного ритма (ВСР) и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) миокарда в покое и с нагрузкой адензинтрифосфатом (АТФ). Дефект перфузии по результатам ОФЭКТ в покое и при нагрузке оценивался по сегментам, соответствующим бассейнам кровоснабжения коронарных артерий: LAD – передняя нисходящая коронарная артерия, LCX – огибающая коронарная артерия, RCA – правая коронарная артерия, TOT – общий дефект перфузии, в процентах от площади пораженных сегментов.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0 (Statsoft, США). Количественные данные (при нормальном распределении признака) представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – выборочное среднее,  $SD$  (standard deviation) – стандартное отклонение. В случаях, когда распределение отличалось от нормального, данные представлены как  $Me$  (25; 75%), где  $Me$  – медиана, 25; 75% – интерквартильный размах в виде 25% и 75% перцентилей.

Сравнение количественных показателей проводили с помощью рангового метода Вилкоксона (для зависимых переменных) и U-теста

Манна-Уитни (для независимых групп). Для анализа связей между изучаемыми признаками (корреляций) применяли непараметрический метод Спирмана (R).

**Результаты и их обсуждение.** Клиническая оценка пациентов по шкале Бека позволила установить, что в группе мужчин с коронарной болезнью сердца и возрастным андрогенодефицитом уровень депрессии оказался достоверно выше, чем у пациентов 2-й и 3-й групп (10,5 (8; 13) против 6,5 (5; 9) и 5 (4,5; 6,5) баллов соответственно,  $p < 0,001$ ) и соответствовал легкой ее выраженности – субдепрессии.

При анализе суточной записи ВСР в 1-й группе по сравнению со 2-й было выявлено достоверное снижение показателей SDNN (138 (104; 153,3) против 162 (120; 204) мс;  $p < 0,05$ ) и RMSSD (29,5 (20,7; 34,5) против 38,5 (24; 96) мс;  $p < 0,05$ ), что свидетельствовало об уменьшении парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы, имеющего кардиопротективное значение.

Атипичный характер ангинозной боли у мужчин с ВАД встречался значительно чаще по сравнению с больными коронарной болезнью сердца и нормальным уровнем тестостерона (35,7 против 11,1% мужчин,  $p = 0,03$ ). При андрогенодефицитном состоянии ангинозный синдром часто характеризовался болью в грудной клетке колюще-давящего характера, сопровождавшейся чувством жара в груди (с распространением на лицо) и потливостью. Учитывая, что приступы стенокардии у таких пациентов возникали на фоне выраженных вегетативных расстройств, вероятно, атипичный характер стенокардических приступов был обусловлен нарушением вегетативной регуляции.

Анализ эхокардиографических данных показал, что систолическая дисфункция встречалась значительно чаще в группе мужчин с ИБС и гипотестостеронемией по сравнению с больными коронарной болезнью сердца без ВАД (47,6 против 17,8% случаев;  $p < 0,05$ ) и составляла 54,8 (50,5; 59)%, что было существенно ниже, чем в группах лиц с ИБС без ВАД ( $p < 0,01$ ) и в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Также выявлена умеренная отрицательная связь между уровнем общего тестостерона и размерами восходящего отдела аорты ( $R = -0,32$ ;  $p = 0,03$ ), вертикальным размером обоих предсердий ( $R = -0,25$ ;  $p = 0,04$ ) и конечным диастолическим размером левого желудочка ( $R = -0,28$ ;  $p = 0,006$ ).

Оценка эктопической активности миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ

показал, что у больных ИБС с ВАД по сравнению с пациентами с нормальным уровнем тестостерона отмечалось большее количество суправентрикулярных (32,5 (15,5; 151) против 13 (5; 55);  $p=0,04$ ) и желудочковых экстрасистол (55,5 (9; 437) против 16 (1; 89);  $p=0,03$ ).

При исследовании преходящих ишемических изменений ЭКГ по результатам холтеровского мониторирования у пациентов с ИБС корреляционный анализ позволил выявить отрицательную связь средней силы между уров-

нем общего тестостерона в крови и количеством безболевого эпизода депрессии сегмента ST ( $R= -0,29$ ;  $p<0,01$ ).

При исследовании дефекта перфузии в покое и после внутривенного введения АТФ по данным сцинтиграфии миокарда в обеих основных группах получены сходные данные в виде достоверного увеличения общего дефекта перфузии, что свидетельствует о преходящей ишемии сердечной мышцы на фоне нагрузки (табл. 1).

Таблица 1

**Нарушения перфузии миокарда по данным ОФЭКТ у больных ИБС  
в покое и при нагрузке АТФ, Ме (25; 75%)  
(в % соотношении от общей площади кровоснабжения миокарда коронарными артериями)**

Бассейны коронарных артерий	Дефект перфузии в миокарде, %	
	ИБС с ВАД (n=42)	ИБС без ВАД (n=45)
	В покое:	
LAD	0 (0; 20)	0 (0; 6)
LCX	15 (0; 36)#	1,5 (0; 19)
RCA	7 (0; 40)	0 (0; 13)
TOT	3 (2; 19)	5,5 (0; 17)
	При нагрузке:	
LAD	3 (0; 24)*	4 (0; 14)**
LCX	19 (8; 53)	15,5 (0; 28)***
RCA	13 (0; 39)	8 (0; 32)***
TOT	7 (3; 25)***	10,5 (3; 22,5)***

Примечание: \*, \*\*, \*\*\* – различия между показателями, полученными до и после нагрузки АТФ статистически значимы (\* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,01$ ; \*\*\* –  $p<0,001$ ); # – различия между показателями в 1-й и во 2-й группах пациентов статистически значимы (# –  $p<0,05$ ).

Однако в группе с ИБС и ВАД значимый прирост дефекта перфузии миокарда был отмечен только в зоне кровоснабжения левой нисходящей артерии ( $p<0,05$ ) и при оценке суммарного нарушения перфузии ( $p<0,001$ ). При этом в группе с коронарной болезнью сердца без андрогенодефицита значительный прирост дефекта перфузии миокарда зафиксирован в зонах кровоснабжения как левой, так и правой коронарной артерии ( $p<0,01$ ). Вероятно, полученные результаты свидетельствуют о преобладании в группе мужчин с гипотестостеронемией крупноочаговых кардиосклеротических изме-

нений и меньшей обратимости ишемических изменений.

При межгрупповом сравнении больных ИБС с ВАД и без него у пациентов 1-й группы в покое выявлено значимое нарушение дефекта перфузии в зоне кровоснабжения левой огибающей коронарной артерии ( $p<0,05$ ), что, по-видимому, является следствием большей зоны кардиосклероза в зоне перфузии данной артерии.

По данным коронарографии, выполненной пациентам перед первым стентированием коронарных артерий, выявлена связь между уровнем свободного тестостерона крови и состоянием

коронарного русла. Так, у пациентов с ИБС и уровнем свободного тестостерона крови более 9 нг/мл количество баллов по шкале Syntaxscore было достоверно меньше, чем при содержании свободного тестостерона крови менее 9 нг/мл:  $21,50 \pm 2,22$  баллов и  $26,12 \pm 2,58$  баллов соответственно ( $p < 0,05$ ). Кроме того, пациенты с высоконормальным уровнем тестостерона реже подвергаются повторным оперативным вмеша-

тельствам на сердце, таким как стентирование или аорто-коронарное шунтирование ( $R = -0,67$ ;  $p < 0,05$ ).

На основании результатов клинического, лабораторного и инструментального обследования пациентов, а также некоторых данных литературы составлена схема, отражающая особенности патогенеза и течения ИБС у мужчин с возрастным андрогенодефицитом (рис. 1).

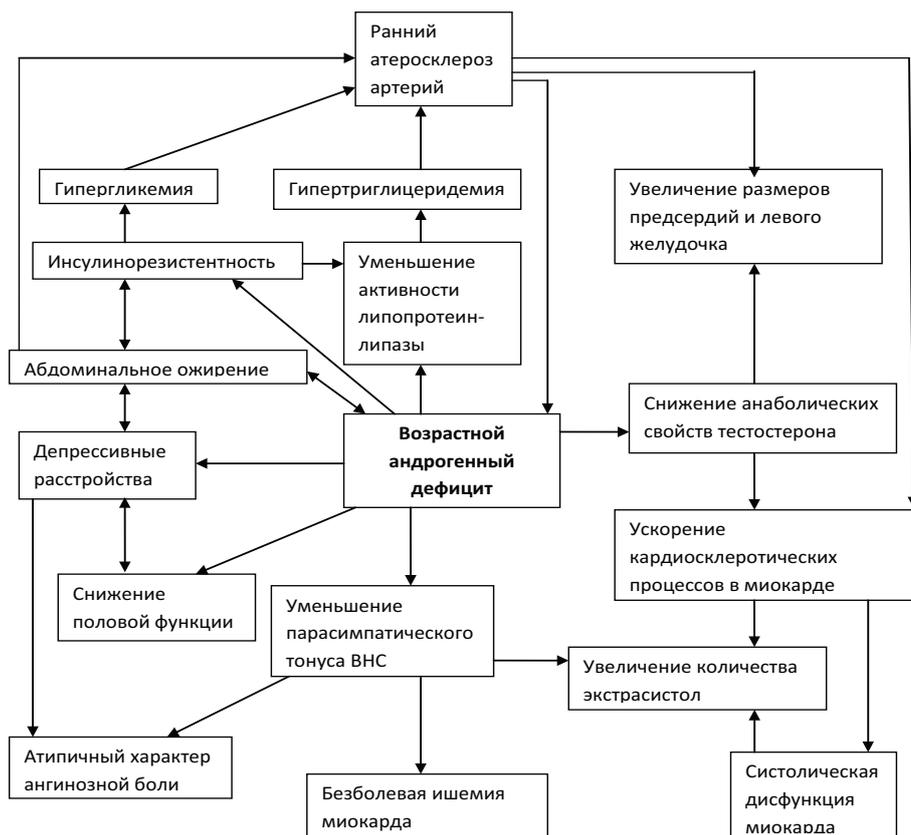


Рис. 1. Особенности развития сердечно-сосудистых нарушений у мужчин с ИБС и ВАД.

## Выводы.

1. Снижение уровня тестостерона у мужчин с ишемической болезнью сердца сопровождается снижением фракции выброса левого желудочка и ассоциируется с субклинически выраженной депрессией.

2. Ангинозный синдром у мужчин с ишемической болезнью сердца и андрогенодефицитным состоянием в 43% случаев имеет атипичный характер, также отмечается снижение показателей variability сердечного ритма, характеризующих суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения.

3. У мужчин с ишемической болезнью сердца и андрогенодефицитом длительность безболевой

депрессии сегмента ST, количество суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол превышает показатели у лиц с ишемической болезнью сердца и нормальным уровнем тестостерона.

4. У мужчин с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом 2 типа и нормальным уровнем тестостерона выявлена отрицательная корреляция между уровнем общего тестостерона и количеством перенесенных операций по реваскуляризации миокарда, а также по данным коронарографии у лиц с уровнем свободного тестостерона менее 9 нг/мл отмечается более тяжелое поражение коронарных артерий, чем у пациентов с уровнем свободного тестостерона более 9 нг/мл.

**Литература**

1. Дедов И.И., Калинин С.Ю. Возрастной андрогенный дефицит. – М.: Практическая медицина, 2006. – 239 с.
2. Иванов Н.В., Сильницкий П.А., Ворохобина Н.В. Нарушения репродуктивной функции у мужчин с метаболическим синдромом // Балтийский журнал современной эндокринологии. – 2011. – № 2. – С. 98–105.
3. *Khaw K., Dowsett M., Folkard E. et al.* Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) prospective population study // *Circulation* – 2007. – Vol. 116. – P. 2694–2701.
4. Калинин С.Ю., Тишова Ю.А., Тюзиков И.А., Ворслов Л.О. Ожирение и метаболический синдром у мужчин. – М.: Практическая медицина, 2014. – 128 с.
5. *Ruige J.B., Mahmoud A.M., De Bacquer D., Kaufman J.M.* Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a meta-analysis // *Heart*. – 2011. – Vol. 97, № 11. – P. 870–875.
6. *Traish A.M., Saad F., Feeley R.J., Guay A.* The dark side of testosterone deficiency: III. Cardiovascular disease // *J. Androl.* – 2009. – Vol. 30, № 5. – P. 477–494.
7. *Sianos G., Morel M.A., Kappetein A.P. et al.* The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease // *Euro-Intervention*. – 2005. – Vol. 2, № 1. – P. 219–227.
8. *Lunenfeld B., Mskhalaya G., Zitzmann M. et al.* Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men // *Aging male*. – 2015. – Vol. 18, № 1. – P. 5–15.
9. *Heinemann L.A.* Aging Males' Symptoms scale: a standardized instrument for the practice // *J. Endocrinol. Invest.* – 2005. – Vol. 28. – P. 34–38.
10. *Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. et al.* An inventory for measuring depression // *Arch. gen. psychiatry*. – 1961 Jun. – Vol. 4. – P. 561–571.

---

*А.В. Макарова*

*Тел.: +7(911)910-67-25*

*E-mail: av-kalash@mail.ru*

**С.Б. Шустов, В.П. Кицышин, Д.С. Фролов, А.В. Макарова.** Влияние возрастного андрогенного дефицита на течение ишемической болезни сердца // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета*. – 2017. – Т. 9. – № 1. – P. 28–33.

**LATE-ONSET HYPOGONADISM EFFECTS ON CORONARY HEART DISEASE***S.B. Shustov, V.P. Kitsyshin, D.S. Frolov, A.V. Makarova\**

Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

A total of 161 men with at a mean age of 58 (52; 64) years were available for examination. Sixty of them presented with coronary artery disease and confirmed late-onset hypogonadism, 80 had coronary artery disease and normal testosterone, 21 had no coronary artery disease and no hypogonadism. The study included echocardiography, Holter monitoring, heart computed tomography, coronarography and estimation of depression level. We found that low testosterone in patients with coronary artery disease is associated with decreased left ventricular ejection fraction, atypical anginal syndrome and subclinical depression. Men with androgen deficiency and ischemic heart disease have lower heart rate variability, longer time of ST interval depression and greater amount of extrasystoles, than patients with ischemic heart disease and no androgen deficiency. There is a negative correlation between total testosterone and amount of myocardial revascularisation operations in men with normal testosterone. Patients with free testosterone <9pg/ml have more severe coronary artery disease than men with free testosterone >9pg/ml according to coronary angiography.

**Key words:** Late-onset hypogonadism, coronary heart disease, stenting, coronarography, echocardiography, Holter monitoring, heart computed tomography, depression.

**Authors**

A.V. Makarova

Tel.: +7(911)910-67-25

E-mail: av-kalash@mail.ru

**S.B. Shustov, V.P. Kitsyshin, D.S. Frolov, A.V. Makarova.** Late-onset hypogonadism effects on coronary heart disease // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – T. 9. – № 1. – P. 28-33.