

**ЭНДОГЕННЫЙ ТЕСТОСТЕРОН И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У МУЖЧИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

А.В. Макарова,^{1*} С.Б. Шустов,^{1,2} В.П. Кицышин,² Н.В. Ворохобина¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени
И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.

²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ,
г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

*Тел.: +7(911)910-67-25, e-mail: av-kalash@mail.ru

Резюме. Обследовано 112 больных мужского пола с ишемической болезнью сердца 46-74 лет (средний возраст $60,8 \pm 6,6$) перед плановым коронарным стентированием. Пациенты разделены на группы по наличию или отсутствию возрастного андрогенодефицита, а также на возрастные подгруппы. У 19 человек 46-59 лет и у 21 пациента 60-74 лет диагностирован возрастной андрогенодефицит (подгруппы 1 и 2 соответственно), а 37 мужчин 46-59 лет и 35 лиц 60-74 лет не имели андрогенодефицита (подгруппы 3 и 4). Проведен анализ новых крупных сердечно-сосудистых событий (смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, повторная реваскуляризация миокарда, стентирование крупных некоронарных артерий), возникших за $4,4 \pm 1,8$ лет наблюдения от момента реваскуляризации миокарда. Выявлено, что у пациентов 46-59 лет с уровнем общего тестостерона менее 12 нмоль/л, отдаленные результаты стентирования коронарных артерий достоверно более благоприятные, чем у пациентов того же возраста с нормальным уровнем тестостерона ($p < 0,05$). Отдаленные результаты реваскуляризации достоверно не отличаются у мужчин пожилого возраста с андрогенодефицитом и без него. Вероятно, гипоандрогения может быть проявлением адаптационных механизмов и иметь протективное значение для пациентов среднего возраста и очень высокого сердечно-сосудистого риска, перенесших стентирование коронарных артерий.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стентирование, мужской пол, возрастной андрогенный дефицит, общий тестостерон, сердечно-сосудистые события.

ENDOGENOUS TESTOSTERONE AND LONG-TERM OUTCOMES OF CORONARY STENTING IN MEN WITH CORONARY HEART DISEASE

A.V. Makarova,¹ S.B. Shustov,^{1,2} V.P. Kitsyshin,² N.V. Vorokhobina¹

¹*I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia*

²*S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia*

Abstract. A total of 112 men with coronary heart disease 28–83 years of age (mean age of $60,8 \pm 6,6$ years) were available for examination before planned coronary stenting. These patients were divided to a group with late-onset hypogonadism and a group without late-onset hypogonadism, age subgroups were also formed. Nineteen patients were 46–59 years old and presented confirmed late-onset hypogonadism (subgroup 1), 21 were 60–74 years old and had confirmed late-onset hypogonadism (subgroup 2), 37 men of 46–59 years and 35 men of 60–74 years had no hypogonadism (subgroup 3 and 4). We analyzed new major cardiovascular events (death from cardiovascular causes, myocardial infarction, stroke, recurrent heart revascularization, noncoronary artery stenting) in 4.4 ± 1.8 years after myocardial revascularization. It was found that 46–59 years old patients with testosterone under 12 mmol/l had better long-term results of coronary stenting than men with normal testosterone of the same age ($p < 0,05$). Long-term results were similar in patients in late adulthood with testosterone deficiency and without it. Hypotestosteronemia might have adaptive and protective role in middle age patients with high cardiovascular risk and coronary stenting in anamnesis.

Key words: coronary heart disease, stenting, male, late-onset hypogonadism, total testosterone, cardiovascular events.

Введение. Существуют противоречивые данные о значении андрогенного статуса в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно некоторым исследованиям, гипогонадизм ассоциирован с повышенной смертностью от кардиоваскулярных причин и более тяжелым течением ишемической болезни сердца (ИБС) [1,2,3]. По другим данным, низкий уровень тестостерона у мужчин с очень высоким сердечно-сосудистым риском может играть протективную роль, снижая вероятность развития новых сердечно-сосудистых событий [4,5]. По мнению ряда авторов, содержание тестостерона в крови не оказывает влияния на частоту встречаемости кардиоваскулярных катастроф [6,7,8]. Весьма противоречивы сведения в литературе о влиянии заместительной терапии препаратами тестостерона на развитие осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [9]. Ранее

нами сообщалось [10,11], что низкий уровень тестостерона у мужчин с ИБС ассоциирован с повышением уровня триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности, а также с более тяжелым атеросклеротическим поражением венечных артерий по данным коронарографии. Вместе с тем, полученные результаты не позволяют судить о причинно-следственных связях в этой ассоциации. Учитывая противоречивость данных литературы, остается неясным, является ли низкий уровень тестостерона фактором риска ИБС или же следствием атеросклероза сосудов.

Цель исследования. Изучить связь андрогенного статуса мужчин с ИБС с отдаленными результатами проведения у них коронарного стентирования.

Материалы и методы. Обследовано 112 больных мужского пола с ИБС 46-74 лет (средний возраст $60,8 \pm 6,6$), которым было запланировано коронарное стентирование. В группу I отнесены 40 пациентов с возрастным андрогенодецитом (ВАД), а в группу II (группа сравнения) – 72 мужчины с нормальным уровнем общего тестостерона. С учетом возраста в группе I выделены лица 46-59 лет (подгруппа 1) и 60-74 лет (подгруппа 2), в группе II – 46-59 лет (подгруппа 3) и 60-74 лет (подгруппа 4). В подгруппе 1 было 19 мужчин (средний возраст 58 (53;59) лет, средняя продолжительность ИБС 3 (2;8) лет, средний уровень тестостерона 9,6 (7,9;11,1) нмоль/л), подгруппу 2 составил 21 пациент (средний возраст 66 (65;68) лет, средняя продолжительность ИБС 5 (5;10) лет, средний уровень тестостерона 9,4 (8,9;10,4) нмоль/л). В подгруппу 3 включены 37 мужчин (средний возраст 57 (53;59) лет, средняя продолжительность ИБС 4 (2;7) лет, средний уровень тестостерона 16,3 (14,8;19,7) нмоль/л), а подгруппу 4 составили 35 пациентов (средний возраст 66 (63;67) лет, средняя продолжительность ИБС 5 (3;10) лет, средний уровень тестостерона 14,7 (12,8;17,9) нмоль/л).

Клиническая характеристика больных приведена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных мужчин.

	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 3	Подгруппа 4
Возраст, лет	58 (53;59)	66 (65;68)	57 (53;59)	66 (63;67)
Пациентов с сахарным диабетом 2 типа, %	31,6	42,9	32,4	51,4
Пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, %	36,8	57,1	56,8	48,6

Пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения в анамнезе, %	0,0*	19,1	2,7#	17,1
Длительность ИБС, лет	3 (2;8)	5 (5;10)	4 (2;7)	5 (3;10)
Длительность артериальной гипертензии, лет	8 (5;10)	13 (8;15)	6 (3;10)	10 (5;20)
Табакокурение, (%)	15,8	4,8	37,8	22,9

Примечание: данные представлены как Ме (25; 75%), где Ме – медиана, 25; 75% – интерквартильный размах в виде 25% и 75% процентилей.

* – различия между показателями в 1 и 2 подгруппах статистически значимы ($p < 0,05$);

– различия между показателями в 3 и 4 подгруппах статистически значимы ($p < 0,05$).

Как показано в таблице, у пожилых мужчин острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе встречались чаще, чем у лиц среднего возраста ($p < 0,05$).

Перед проведением реваскуляризации коронарных артерий пациентам проводился осмотр и лабораторное обследование, инструментальная оценка состояния сердечно-сосудистой системы. ИБС диагностировали по общепринятым критериям, у всех мужчин диагноз был подтвержден при коронарографии. ВАД верифицировали при уровне общего тестостерона менее 12 нмоль/л в сочетании с клиническими проявлениями дефицита андрогенов, а также при содержании тестостерона менее 8 нмоль/л безотносительно к клинической картине. У всех мужчин исключались другие заболевания, сопровождающиеся гипотестестеронемией (гипотиреоз, гиперпролактинемия и др) [12,13]. Оценку клинических проявлений андрогенодефицита проводили по шкале оценки симптомов старения мужчины (AMS, Aging Males' Symptom rating scale).

Всем пациентам иммунохемилюминесцентным методом определяли уровень общего тестостерона и глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПГ). Концентрацию свободного тестостерона рассчитывали при помощи электронного калькулятора (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>).

Через 4.4 ± 1.8 лет после проведения стентирования коронарных артерий были собраны данные о возникновении крупных сердечно-сосудистых событий (смерть от сердечно-сосудистых причин, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, реваскуляризация миокарда или стентирование артерий другой локализации) за период наблюдения. Оценивалась каждая конечная точка, а также комбинированная

конечная точка, включавшая в себя все показатели. Отдаленные результаты были изучены у 90 человек.

Статистическая обработка проводилась при помощи программы Statistica 6.0 (Statsoft, США). Данные представлены как Me (25; 75%), где Me – медиана, 25; 75% – интерквартильный размах в виде 25% и 75% перцентилей, т.к. большинство исследуемых выборок не соответствовали закону нормального распределения. Для сравнения качественных показателей применяли непараметрические методы. Так, для сравнения числа новых сердечно-сосудистых событий в исследуемых подгруппах применяли критерий хи-квадрат с поправкой Йетса. При нормальном распределении количественные данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, а m – стандартная ошибка среднего. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты.

Содержание тестостерона и ГСПГ в крови обследованных мужчин представлено в таблице 2.

Таблица 2. Содержание фракций тестостерона и ГСПГ в плазме крови обследованных лиц разных подгрупп, Me (25; 75%)

Показатель	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 3	Подгруппа 4
Общий тестостерон, нмоль/л	9,6 (7,9;11,1) **	9,4 (8,9;10,4) ⏚	16,3 (14,8;19,7)	14,7(12,8;17,9)
Свободный тестостерон расчетный, пмоль/л	192,0 (156,0;226,0) ** #	161,0 (139,5;178,5) ⏚	280,0 (227,5;346,0)	255,0 (224,0;286,0)
ГСПГ, нмоль/л	24,2 (19,6;35,4) * #	34,8 (27,7;47,0)	39,2 (29,0;51,2)	39,2 (28,8;51,9)

Примечание: *,** – различия между показателями в 1 и 3 подгруппах статистически значимы (* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$); # – различия между показателями в 1 и 2 подгруппах статистически значимы ($p < 0,05$); ⏚ – различия между показателями во 2 и 4 подгруппах статистически значимы ($p < 0,001$). Me – медиана, 25; 75% – интерквартильный размах в виде 25% и 75% перцентилей.

У лиц с ВАД оказались снижены обе фракции тестостерона, причем в наибольшей степени это относилось к пациентам пожилого возраста. Кроме того, у мужчин 1 подгруппы выявлено снижение уровня ГСПГ по сравнению с показателями во 2 и 3 подгруппах ($p<0,05$). Это, по-видимому, является компенсаторной реакцией у мужчин среднего возраста с ВАД, направленной на увеличение содержания свободного тестостерона. Данный факт косвенно подтверждается тем, что уровень свободного тестостерона в 1 подгруппе оказался статистически значимо выше, чем во второй ($p<0,05$), тогда как концентрация общего тестостерона в этих подгруппах не имела существенных различий ($p>0,05$).

Отдаленные результаты реваскуляризации миокарда у мужчин 1, 2, 3 и 4 подгрупп представлены в таблице 3.

Таблица 3

Отдаленные результаты реваскуляризации миокарда у мужчин с ИБС различных подгрупп.

	Подгруппа 1 (n=15)	Подгруппа 2 (n=21)	Подгруппа 3 (n=26)	Подгруппа 4 (n=28)
Комбинированная конечная точка	1 (6,7%)*	8 (38,1%)	11 (42,3%)	12 (42,9%)
Количество пациентов, подвергшихся повторной реваскуляризации миокарда	1 (6,7%)	4 (19,1%)	8 (30,8%)	10 (35,7%)
Количество пациентов, перенесших ОНМК/инфаркт миокарда	0	0 (0%)	1(3,9%)#	5 (17,9%)
Количество пациентов, у которых проведено стентирование крупных артерий (не коронарных)	0	1	2	2
Количество умерших пациентов	0 (0%)	3 (14,3%)	0 (0%)	0 (0%)

Примечание: * – различия между показателями в подгруппе 1 и 3 статистически значимы ($*p<0,05$). # – различия между показателями в подгруппе 3 и 4 статистически значимы ($*p<0,05$).

Установлено, что у лиц 1 подгруппы, пациентов среднего возраста с ВАД, отдаленные результаты реваскуляризации оказались значительно лучше, чем у пациентов аналогичного возраста без ВАД, о чем свидетельствуют достоверные различия между этими подгруппами по комбинированной конечной точке ($p<0,05$). Отдаленные результаты

реваскуляризации у мужчин пожилого возраста с ВАД и без ВАД существенно не отличались ($p>0,05$).

Что касается больных ИБС без ВАД, то в 4 подгруппе количество пациентов, перенесших ОНМК и инфаркт миокарда оказалось значительно больше ($p<0,05$), чем в 3 подгруппе. Это, вероятно, объясняется существенным вкладом возраста в сердечно-сосудистый риск.

Выводы и обсуждение. В литературе имеются весьма противоречивые сведения о связи уровня тестостерона у мужчин с течением ишемической болезни сердца и смертностью от кардиоваскулярных причин [9]. Так, К.Н. Micules и соавт. (2004), J. Arnlov и соавт. (2006) не удалось выявить значимой ассоциации между эндогенным тестостероном и сердечно-сосудистыми событиями [14,7]. К.Т. Khaw и соавт. (2007) установили обратную зависимость между уровнем тестостерона и кардиоваскулярной летальностью [15]. С. Militaru и соавт. (2010) продемонстрировали, что низкий уровень тестостерона у мужчин в остром периоде инфаркта миокарда является неблагоприятным фактором в отношении прогноза для жизни [16]. Напротив, G. Corona и соавт. (2014) показали, что андрогенодефицит снижает риск повторных сердечно-сосудистых событий у некоторых категорий пациентов [4]. Неоднозначны данные литературы о влиянии заместительной терапии препаратами тестостерона на течение ишемической болезни сердца [9,17].

В доступных литературных источниках нам не удалось найти данные о связи возрастного андрогенодефицита мужчин и отдаленных результатов реваскуляризации коронарных артерий. Нами установлено, что у мужчин среднего возраста с ВАД через $4,4\pm 1,8$ года после стентирования коронарных артерий комбинированная конечная точка (смерть от сердечно-сосудистых причин, ОНМК, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация миокарда, стентирование артерий другой локализации) наблюдалась статистически значимо реже, чем у лиц аналогичного возраста без ВАД. Известно, что тестостерон оказывает неоднозначный эффект на сосудистую стенку: увеличивает образование окиси азота и вазодилатацию, одновременно усиливая оксидативный стресс и апоптоз гладкомышечных элементов [18]. Можно полагать, что при невозможности расширения стентированных артерий в них начинают преобладать негативные сосудистые эффекты тестостерона, а андрогенодефицит может оказывать вазопротективное влияние. Вместе с тем, у пожилых мужчин (60-74 года) подобной закономерности выявлено не было. Возможно, в различные периоды жизни тестостерон оказывает неодинаковое действие на сердечно-сосудистую систему, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Phillips G.B., Pinkernell B.H., Jing T.Y. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men// *Arteriosclerosis and Thrombosis*. – 1994. – Vol.14. – P.701–706.
2. Oskui P.M., French W.J., Herring M.J., Mayeda G.S., Burstein S., Kloner R.A. Testosterone and the cardiovascular system: a comprehensive review of the clinical literature// *J Journal of the American Heart Association*. – 2013. – Vol.2, N6. – P.1-22. doi:10.1161/JAHA.113.000272.
3. Kloner RA, Carson C 3rd, Dobs A, Kopecky S, Mohler ER 3rd. Testosterone and Cardiovascular Disease// *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – Vol.67, N5. – P.545– 557.
4. Corona G., Rastrelli G., Maseroli E., Fralassi N., Sforza A., Forti G., Mannucci E., Maggi M. Low testosterone syndrome protects subjects with high cardiovascular risk burden from major adverse cardiovascular events// *Andrology*. – 2014 – Vol.2, N.5. – P.741-747.
5. Pesonen E, Pussinen P, Huhtaniemi I. Adaptation to acute coronary syndrome-induced stress with lowering of testosterone: a possible survival factor// [European Journal of Endocrinology](#). – 2016. – Vol.174, N.4. – P.481-489.
6. Hautanen A, Mänttari M, Manninen V, Tenkanen L, Huttunen JK, Frick MH, Adlercreutz H. Adrenal androgens and testosterone as coronary risk factors in the Helsinki Heart Study// *Atherosclerosis*. – 1994– Vol.105, N.2 – P.2191-2200.
7. Arnlov J., Pencina M.J., Amin S. et al. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease incidence in men// *Annals of internal medicine*. – 2006. – Vol.145. – P.176-184.
8. Chan Y.X., Knuiman M.W., Hung J., Divitini M.L., Beilby J.P., Handelsman D.J., Beilin J, McQuillan B., Yeap B.B. Neutral associations of testosterone, dihydrotestosterone and estradiol with fatal and non-fatal cardiovascular events, and mortality in men aged 17-97 years// *Clinical Endocrinology*. – 2016. – Vol.85, N.4. – P.575-82.
9. Clavell-Hernandes J., Wang R. Emerging evidences in the long-standing controversy regarding testosterone replacement therapy and cardiovascular events// *World Journal of Men's Health*. – 2018. –Vol.36, N2. – P.92-102.
10. Макарова А.В., Шустов С.Б., Кицышин В.П., Ярных А.Л. Возрастной андрогенодефицит и особенности течения ишемической болезни сердца у мужчин после стентирования коронарных артерий// *Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова*. – 2016. – № 1. – С.50-55.

11. Шустов С.Б., Кицышин В.П., Фролов Д.С., Макарова А.В. Влияние возрастного андрогенного дефицита на течение ишемической болезни сердца// Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова. – 2017. – № 1. – Том 9. – С.28-33.
12. Wang C., Nieschlag E., Swerdloff R.S. Behre H.M., Hellstrom W.J., Gooren L.J. ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males// Aging male. – 2009. – Vol. 12. – № 1. – P. 5-12.
13. Дедов И. И. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин / Дедов И. И., Калинин С. Ю. – М: Практическая Медицина, 2006. – 240 с.
14. Mikulec K.H., Holloway L., Krasnow R.E. et al. Relationship of endogenous sex hormones to coronary heart disease: a twin study// The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2004. – Vol.89. – P.1240-1245.
15. Khaw K.T., Dowsett M., Folkerd 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.
16. Militaru C., Donoiu I., Dracea O., Ionescu D.-D. Serum testosterone and short-term mortality in men with acute myocardial infarction// Cardiology Journal. – 2010. – Vol.17, N3. – P.249-253.
17. Baillargeon J., Urban R.J., Kuo Y.-F., Ottenbacher K.J., Raji M.A., Du F., Lin Y., Goodwin J.S. Risk of myocardial infarction in older men receiving testosterone therapy// Annals of Pharmacotherapy. – 2014. – Vol.48 Issue 9. – P.1106–1119.
18. Lopes R.A.M., Neves K.B., Carneiro F.S., Tostes R.C. Testosterone and vascular function in aging// Frontiers in Physiology. – 2012. – Vol.3 //https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00089.