

*S.B. Shustov, V.P. Kitsyshin, D.S. Frolov, A.V. Makarova*

## ANDROGEN DEFICIENCY IN AGING MALE AND ISCHEMIC HEART DISEASE

**Sergey Shustov** – professor, 1 Department (Advanced Training Therapy), S.M. Kirov Military Medical Academy, Doctor of Medicine, professor, Honored Doctor of Russian Federation, St. Petersburg; **e-mail: sbs5555@mail.ru.**

**Viktor Kitsyshin** – professor, 1 Department (Advanced Training Therapy), S.M. Kirov Military Medical Academy, Doctor of Medicine, professor, St. Petersburg; **e-mail: kitsyshin@ya.ru.**

**Dmitry Frolov** – lecturer, 1 Department (Advanced Training Therapy), S.M. Kirov Military Medical Academy, PhD in Medicine, St. Petersburg; **e-mail: froloff\_82@mail.ru.**

**Anastasia Makarova** – post-graduate student, the Department of Endocrinology named after academician V.G. Baranov, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg; **e-mail: av-kalash@mail.ru.**

*We make a review of our two researches concerning the clinical course of ischemic heart disease in males with age-dependent androgen deficiency. We prove that males suffering from coronary heart disease and age-related hypogonadism tend to have stronger manifestations of myocardial ischemia, dysfunction of vegetative nervous system, more severe atherosclerosis of coronary arteries, which is characteristic for older age. We suppose that androgen deficiency in middle-aged males suffering from ischemic heart disease may be a compensatory response to grave systemic disease and may contribute to better long-term results of myocardial revascularization. At the same time, age-related decline of testosterone in elderly males may play a contrary role in the pathogenesis and forecast of coronary heart disease compared to middle-aged patients.*

**Keywords:** *age-dependent androgen deficiency; ischemic heart disease; male; total testosterone; cardiovascular events; myocardial revascularization.*

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

## ВОЗРАСТНОЙ АНДРОГЕНОДЕФИЦИТ МУЖЧИНЫ И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

**Сергей Борисович Шустов** – профессор 1 кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, г. Санкт-Петербург; **e-mail: sbs5555@mail.ru.**

**Виктор Петрович Кицышин** – профессор 1 кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, доктор медицинских наук, профессор, г. Санкт-Петербург; **e-mail: kitsyshin@ya.ru.**

**Дмитрий Сергеевич Фролов** – преподаватель 1 кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, кандидат медицинских наук, г. Санкт-Петербург; **e-mail: froloff\_82@mail.ru.**

**Анастасия Вадимовна Макарова** – аспирант кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург; **e-mail: av-kalash@mail.ru.**

*В статье приведены данные двух собственных исследований, посвященных особенностям течения ишемической болезни сердца у мужчин на фоне возрастного андрогенодефицита. Установлено, что мужчины с коронарной болезнью сердца и возрастным гипогонадизмом характеризуются более выраженными проявлениями ишемии миокарда, дисфункцией вегетативной нервной системы, более тяжелым атеросклерозом коронарных артерий, что в наибольшей степени проявляется в старшей возрастной группе.*

*Предполагается, что возрастной андрогенный дефицит у мужчин среднего возраста с ишемической болезнью сердца может являться компенсаторной реакцией на тяжелое общее заболевание и способствовать лучшим отдаленным результатам реваскуляризации миокарда у них. В то же время, возрастное снижение уровня тестостерона у пожилых мужчин, вероятно, играет иную роль в патогенезе и прогнозе коронарной болезни сердца, нежели у пациентов среднего возраста.*

**Ключевые слова:** *возрастной андрогенный дефицит; ишемическая болезнь сердца; мужской пол; общий тестостерон; сердечно-сосудистые события; реваскуляризация миокарда.*

Несмотря на высокую распространенность, возрастной андрогенный дефицит (далее – 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 (далее – 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 [8].

Вместе с тем, при анализе литературных источников обращает на себя внимание факт наличия различных точек зрения на проблему возрастного снижения уровня тестостерона и его влияния на сердечно-сосудистую 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 [10;12]. Недавнее рандомизированное клиническое исследование у мужчин с высокой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний было досрочно прекращено из-за развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (повышенным риском смерти, инфаркта миокарда или инсульта) на фоне терапии тестостероном [13].

**Цель исследования.** Изучение особенностей течения ИБС, функциональных нагрузочных проб и суточного мониторирования ЭКГ, данных коронарографии и отдаленных результатов реваскуляриза-

ции миокарда у мужчин с ВАД.

**Материалы и методы.** В данной статье представлены материалы исследований, проведенных Д.С. Фроловым и соавт. (2012) и А.В. Макаровой и соавт. (2019). В исследовании Д.С. Фролова и соавт. [6] обследовано 108 мужчин в возрасте 45–60 лет, средний возраст составил 55 (52; 59) лет (табл. 1). Обследованные пациенты были разделены на 3 группы: 1-я – с наличием ИБС и ВАД (42 пациента), 2-я – с ИБС и без ВАД (45 больных), 3-я – без ИБС и без ВАД (группа контроля, 21 пациент). В исследовании А.В. Макаровой и соавт. [4] обследовано 112 мужчин в возрасте 46–74 лет, средний возраст составил  $60,8 \pm 6,6$  лет. Обследованные пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – с наличием ИБС и ВАД (40 больных), 2-я – с ИБС и без ВАД (72 пациента). Данные группы были подразделены на подгруппы лиц среднего и пожилого возраста (табл. 1). Сравнимые группы пациентов в обоих исследованиях были сопоставимы по возрасту, частоте встречаемости стенокардии, постинфарктного кардиосклероза, артериальной гипертензии (далее – АГ), сахарного диабета (далее – СД) 2 типа, случаев реваскуляризации миокарда, длительности ИБС. 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, определения при коронарографии гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий.

Коронарография и операция по реваскуляризации коронарных артерий (стентирование) в исследовании А.В. Макаро-

вой и соавт. выполнялись всем пациентам. По данным коронарографии был рассчитан суммарный балл по шкале SYNTAX Score [11], учитывающей локализацию и характер поражения коронарных артерий позволяющей оценить тяжесть поражения коронарного русла в цифровом формате.

ВАД верифицировали по снижению концентрации общего тестостерона менее 12 нмоль/л и/или свободного тестостерона в сыворотке крови ниже 225 пмоль/л при наличии клинических признаков андрогенодефицита [9]. Для выявления клинических признаков андрогенодефицита использовали опросник AMS (AgingMales' Symptomratingscale) [7]. Пациентам проводился велоэргометрический тест (ВЭМ-тест), выполнялось суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ) с оценкой вариабельности сердечного ритма (BCP).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета программ Statistical10.0 (Statsoft, США). Количественные данные (при нормальном распределении признака) представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – вы-

борочное 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 сравнения числа новых сердечно-сосудистых событий в исследуемых подгруппах применяли критерий хи-квадрат с поправкой Йетса.

**Результаты и их обсуждение.** Антропометрические измерения показали, что у значительной части больных ИБС и ВАД имелось абдоминальное ожирение (табл. 2), которое является одним из значимых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

В исследовании Д.С. Фролова и соавт. [5] установлено, что атипичный характер ангинозной боли у мужчин с ВАД встречался значительно чаще по сравнению с

*Таблица 1*

**Клиническая характеристика пациентов, Ме**

	Д.С. Фролов и соавт., 2012 [6] (108 мужчин 45-60 лет)			А.В. Макарова и соавт., 2019 [4] (112 мужчин 46-74 лет)			
	ИБС+ВАД Д n=42	ИБС без ВАД n=45	Контроль n=21	ИБС+ВАД		ИБС без ВАД	
				46-59 n=19	60-74 n=21	46-59 n=37	60-74 n=35
Средний возраст, лет	56	56	53,5	58	66	57	66
Стенокардия, %	83	80		100		100	
Постинфарктный кардиосклероз, %	47,6	44		47,5		52,8	
Реваскуляризация миокарда, %	40,4	35,5		100		100	
Длительность ИБС, лет	5	3		5		5	
АГ, %	93	89		100		100	
Длительность АГ, лет	12*	9		8	13	6	10
СД 2 типа, %	40,4	24,4		37,5		41,7	

Примечание: \*– различия между показателями в группе ИБС и ВАД по сравнению с группой ИБС без ВАД статистически значимы (\* $p < 0,05$ ).

Таблица 2

**Антропометрические показатели у обследованных пациентов,  
M±SD, Me (25; 75%)**

	Д.С. Фролов и соавт., 2012[6] (108 мужчин 45-60 лет)		А.В. Макарова и соавт., 2019[4] (112 мужчин 46-74 лет)	
	ИБС+ВАД	ИБС без ВАД	ИБС+ВАД	ИБС без ВАД
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,7±5,9*	29,3±4,3	29,9 (27,4;32,1)*	28,0 (25,3;31,1)
ОТ, см	110,1±15,7*	101,9±10,6	107,3 (100,5;112,5)	102 (95;110)

Примечание: \* – различия между показателями в группе ИБС и ВАД по сравнению с группой ИБС без ВАД статистически значимы (\*p<0,05).

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. При анализе суточной записи ВСП по данным СМЭКГ 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. Учитывая, что приступы стенокардии у таких пациентов возникали на фоне выраженных вегетативных расстройств, вероятно, атипичный характер стенокардических приступов был обусловлен нарушением вегетативной регуляции.

Оценка эктопической активности миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ показала, что у больных ИБС с ВАД по сравнению с пациентами с

нормальным уровнем тестостерона отмечалось большее количество суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол (табл. 3).

В исследовании Д.С. Фролова и соавт. [5] установлено, что положительный результат велоэргометрии (ВЭМ) у больных ИБС ассоциировался со значимым снижением уровня андрогенов (табл. 4).

По данным А.В. Макаровой и соавт. [3] определено, что при проведении ВЭМ-теста у мужчин с ВАД короче время от начала ВЭМ до снижения сегмента ST.

По данным коронарографии, выполненной пациентам передстентированием коронарных артерий, выявлена связь между уровнем свободного тестостерона крови и состоянием коронарного русла. Пациенты с ИБС и ВАД характеризовались более выраженным поражением коронарного русла (табл. 5), причем различия между показателями в группе лиц пожилого возраста с ИБС и ВАД по сравнению с группой ИБС без ВАД были статистически значимы (p<0,05).

Таким образом, мужчины с ИБС и ВАД характеризуются более выраженными проявлениями ишемии миокарда, дисфункцией вегетативной нервной системы,

Таблица 3

**Анализ эктопической активности миокарда по данным суточного  
мониторирования ЭКГ у обследованных пациентов, Me (25; 75%)**

Показатели	ИБС и ВАД (n=42)	ИБС без ВАД (n=45)	Группа контроля (n=21)
Суправентрикулярные экстрасистолы, число комплексов	32,5 (15,5; 151)* <sup>#</sup>	13 (5; 55)	9 (4; 33)
Желудочковые экстрасистолы, число комплексов	55,5 (9; 437)* <sup>#</sup>	16 (1; 89)	1 (0; 141)

Примечание: \* – различия между показателями в 1 и 2 группах статистически значимы (\*p<0,05); <sup>#</sup> – различия между показателями в 1 и контрольной группах статистически значимы (<sup>#</sup>p<0,05).

Таблица 4

**Андрогенный статус у обследованных пациентов с ИБС в зависимости от результата велоэргометрии, Ме (25; 75%)**

Показатели	Положительная ВЭМ проба, n=25	Отрицательная ВЭМ проба, n=51
Свободный тестостерон, пмоль/л	249 (219; 262)*	324 (214; 477)
Биодоступный тестостерон, нмоль/л	5,9 (5,1; 6,2)*	7,6 (5; 11,2)
Индекс свободных андрогенов, %	33 (26,4; 38,7)*	39,1 (26,6; 65,1)

Примечание: \* – различия между показателями в 1 и 2 группе пациентов статистически значимы (\*p<0,05).

Таблица 5

**Балл SYNTAX Score у пациентов различных возрастных групп с ВАД и без ВАД, Ме (25; 75%)**

	Средний возраст		Пожилые	
	ИБС+ВАД	ИБС без ВАД	ИБС+ВАД	ИБС без ВАД
Балл	24 (17;29)	19 (15;28)	29 (18;44,5)*	19 (11;30,5)

Примечание: \* – различия между показателями в группе ИБС и ВАД по сравнению с группой ИБС без ВАД статистически значимы (\*p<0,05).

более тяжелым атеросклерозом коронарных артерий, что в наибольшей степени проявляется в старшей возрастной группе.

Вместе с тем представленные материалы не позволяют судить о причинно-следственных связях.

По данным А.В. Макаровой и соавт. [4] при анализе отдаленных результатов реваскуляризации миокарда у пациентов разных возрастных групп при сроке наблюдения 4,4±1,8 года установлено, что комбинированная конечная точка чаще встречалась у пациентов без ВАД. Причем у больных среднего возраста с возрас-

тным гипогонадизмом данная закономерность оказалась статистически значимой (см. табл. 6).

Повторные реваскуляризации миокарда, а также реваскуляризация артерий нижних конечностей чаще встречались у пациентов без ВАД без статистически значимых различий между группами. За период наблюдения у больных ИБС с возрастным гипогонадизмом не зарегистрировано ни одного случая инфаркта миокарда и/или острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Вместе с тем, в подгруппе пожилых пациентов с ИБС и

Таблица 6

**Отдаленные результаты реваскуляризации миокарда у пациентов с ИБС разных возрастных групп, N (%)**

Точка	ИБС+ВАД (средний возраст)	ИБС+ВАД (пожилые)	ИБС без ВАД (средний возраст)	ИБС без ВАД (пожилые)
Комбинированная	1 (6,7)*	8 (38,1)	11 (42,3)	12 (42,9)
Повторная реваскуляризация миокарда	1 (6,7)	4 (19,1)	8 (30,8)	10 (35,7)
Инфаркт миокарда / ОНМК	0	0	1 (3,9)	5 (17,9)
Реваскуляризация артерий нижних конечностей	0	1	2	2
Смерть от сердечно-сосудистых причин	0	3 (14,3)#	0	0

Примечание: \* – различия между группами среднего возраста с ВАД и без ВАД статистически значимы (\*p<0,05); # – результаты в подгруппах пожилых с ВАД – худшие по сравнению с другими обследованными (p<0,05).

ВАД в отдаленные сроки после стентирования было зарегистрировано 3 случая смерти от сердечно-сосудистых причин.

Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что ВАД у мужчин среднего возраста с ИБС может являться компенсаторной реакцией на тяжелое общее заболевание и способствовать лучшим отдаленным результатам реваскуляризации миокарда у них. В то же время, ВАД у пожилых мужчин, вероятно, играет иную роль в патогенезе и прогнозе ИБС, нежели у пациентов среднего возраста.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что необходим осторожный подход к заместительной терапии тестостероном у мужчин, страдающих ишемической болезнью сердца. Требуются дальнейшие исследования, которые позволили бы разработать обоснованные и дифференцированные показания.

#### 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. 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.

4. Макарова А.В., Шустов С.Б., Кицышин В.П., Ворохобина Н.В. Эндогенный тестостерон и отдаленные результаты стентирования коронарных артерий у мужчин с ишемической болезнью сердца // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. 2018. Т. 19. С. 673–681.

5. Фролов Д.С., Зимова И.А., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б. Ишемическая болезнь сердца у мужчин и возрастной дефицит андрогенов // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2011. № 36. С. 39–42.

6. Фролов Д.С., Шустов С.Б., Халимов Ю.Ш. Влияние возрастного андрогенного дефицита на модифицируемые факторы риска у мужчин с ишемической болезнью сердца // Лечение и профилактика. 2014. Т. 10. № 2. С. 62–67.

7. Heinemann L.A. Aging Males' Symptoms scale: a standardized instrument for the practice // J. Endocrinol. Invest. 2005. Vol. 28. P. 34–38.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. Sianos G., Morel M.A., Kappetein A.P. [et al.]. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease // EuroIntervention. 2005. Vol. 2. № 1. P. 219–227.

12. 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.

13. Vigen R., O'Donnell C.I., Barón A.E. [et al.]. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels // JAMA. 2013. Vol. 310. № 17. P. 1829–1836.