

Роль тестостерона в развитии коронарного атеросклероза у мужчин с инфарктом миокарда

ФГБОУ ВО Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала

Beibalaeva A.M., Kudaev M.T., Gadzhieva T.A., Shamilova S.G.

The role of testosterone in the development of coronary atherosclerosis in men with myocardial infarction

Резюме

Актуальность. Статья посвящена изучению уровня общего тестостерона в крови у мужчин, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), а также исследованию зависимости между уровнем гормона и выраженности коронарного атеросклероза и его влияние на липидный профиль у этих больных. Цель исследования: оценить влияние уровня общего тестостерона в крови на показатели липидного спектра и особенности поражения коронарного русла у мужчин с ИМ. Материалы и методы. В исследование были включены 45 мужчин с ИМ (средний возраст пациентов составил $56,2 \pm 10,4$ лет). Результаты. Выявлены статистически значимое снижение общего тестостерона у больных ИМ по сравнению с группой контроля, особенно у пациентов старшей возрастной группы и достоверная связь между общим тестостероном и различными фракциями липидов в крови.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, тестостерон, коронарные артерии, липиды

Summary

The article is devoted to the study of the level of total testosterone in the blood of men who have had myocardial infarction (MI), as well as the study of the relationship between the level of the hormone and the severity of coronary atherosclerosis and its effect on the lipid profile in these patients. The purpose of the study: to assess the effect of the level of total testosterone in the blood on the lipid profile and the characteristics of coronary lesions in men with MI. Materials and methods. The study included 45 men with MI (mean age of patients was 56.2 ± 10.4 years). Results. A statistically significant decrease in total testosterone was revealed in patients with myocardial infarction compared with the control group, especially in patients of the older age group, and a reliable relationship between total testosterone and various lipid fractions in the blood.

Keywords: myocardial infarction, testosterone, coronary arteries, lipids

Введение

В последние годы ряд учёных рассматривают дефицит половых гормонов у мужчин в качестве одного из факторов риска сердечно – сосудистых заболеваний (ФРСЗ), в частности, ишемической болезни сердца (ИБС) и ИМ.

Известно, что тестостерон стимулирует выработку эндогенного оксида азота, который обладает антигипертензивным и антиатерогенным действием [1], следовательно, его снижение может оказывать негативное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы у мужчин старшего возраста. Подтверждают данное утверждение результаты исследований, в которых у мужчин с ИБС обнаружено снижение в крови уровней тестостерона и/или дегидроэпиандростерон сульфата – ДГЭА-С [2]. В ряде научных работ установлена связь между уровнем свободного тестостерона и степенью окклюзии коронарных артерий. Так, в работе G.B. Phillips и соавт. [3]

выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем свободного тестостерона и степенью окклюзии коронарных артерий. L.Sieminska и соавт. [4] доказали, что уровень тестостерона значимо ниже у пациентов с коронарным атеросклерозом. По данным Невзорова В.А. (2005), у мужчин, страдающих ИБС, уровень тестостерона снижается более быстрыми темпами, чем у здоровых лиц того же возраста [5], у мужчин с неизменными коронарными артериями по данным ангиографии уровень тестостерона достоверно выше, чем у лиц, имеющих гемодинамически значимое сужение венечных сосудов [6].

Несмотря на значительное число данных, подтверждающих негативный вклад андрогенного дефицита у мужчин в развитие и прогрессирование ИБС, имеется и противоположная точка зрения на данную проблему. Так, согласно объединенным данным обзоров F.C.Wu, A. Eckardstein и M. Muller с соавторами, в ряде научных работ концентрация андрогенов у пациентов с ИБС не от-

Таблица 1. Клиническая характеристика и факторы риска обследованных пациентов с инфарктом миокарда (n=45)

Параметр	I группа (n=20)	II группа (n=25)
Возраст, лет	44,6±5,06	59,4±6,48
Курение, n (%)	5 (25%)	12 (48%)
Наследственность	8 (40%)	5 (20%)
Наличие АГ, n (%)	15 (75%)*	10 (40%)
ОИМК, n (%)	1 (5%)	3 (12%)
ХСН, n (%)	8 (40%)	14 (56%)
СД, n (%)	5 (25%)	11 (44%)*
ИМТ, кг/м ² [ME]	29,8 [27,7;31,2]	30,8 [28,7;31,8]
Принимали β-блокаторы, n (%)	19 (95%)	25 (100%)
Ингибиторы АПФ, n (%)	17 (85%)	24 (96%)
Статины, n (%)	20 (100%)	25 (100%)
Аспирин, n (%)	20 (100%)	24 (96%)
Антикоагулянты, n (%)	20 (100%)	25 (100%)

* – различия между показателями в группах статистически значимы ($p < 0,05$)

АГ – артериальная гипертензия, ОИМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, ИМТ – индекс массы тела

личалась от соответствующих показателей у здоровых мужчин [7, 8].

Противоречивость результатов научных исследований, посвящённых изучению значимости снижения уровня мужских половых гормонов в развитии ИБС, подтверждает актуальность дальнейшего изучения данной проблемы, особенно, если учесть тот факт, что ИБС продолжает оставаться основной причиной летальности в мире [9].

Цель: оценить влияние концентраций общегормонального тестостерона в крови на показатели липидного спектра и особенности поражения коронарного русла у мужчин с ИМ.

Материалы и методы

В исследование были включены 45 мужчин с ИМ, находившихся на лечении в инфарктном отделении Республиканской клинической больницы скорой медицинской помощи Махачкалы, в период с 1.01.2018г. по 31.12.2018. Средний возраст пациентов составил 56,2±10,4 г.В соответствии с целью исследования больные были разделены на 2 группы - 30-50 и 50-70 лет. I-ю группу составили 20 муж., средний возраст 44,6±5,06; II группу – 25 муж., средний возраст 59,4±6,48. В группу контроля (III) вошли 20 здоровых мужчин, средний возраст 55,5±9,24. На всех больных заполнялась индивидуальная регистрационная карта пациента.

Всем пациентам проведено общеклиническое обследование с оценкой ФР ИБС, таких как наследственность, курение в анамнезе, наличие артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), ожирения (по индексу массы тела (ИМТ)). Анализировались также данные о наличии хронической сердечной недостаточности (ХСН) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОИМК). Лабораторно-инструментальное исследование включало общий анализ крови и биохимические анализы - маркеры некроза миокарда, коагулограмму, исследование уровня глюкозы крови натощак, исследование липидного спектра - общего холестерина (ОХС), холе-

стераина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицеридов (ТГ). В соответствии с целью исследования проводилась оценка содержания общего тестостерона в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа в диапазоне референсных значений 3,5- 8,2 нг/мл.

Для уточнения характера и тяжести поражения коронарного русла всем пациентам на ангиографической установке Innova 4100 (GE, Германия) была проведена коронароангиография (КАГ). Оценивали варианты поражения коронарных артерий (КА): одно-, двух- и трехсосудистое. Сужение расценивали как гемодинамически значимое при стенозе КА $\geq 60\%$.

Критериями включения в исследование являлись: 1) подписание пациентом добровольного информированного согласия и высокая готовность следовать предписаниям врача; 2) наличие достоверного диагноза ИМ, выставленного на основании комплексного анализа данных физикального обследования, анамнеза, результатов лабораторных и инструментальных исследований.

Критериями исключения из исследования были: 1) любые инфекционные, аутоиммунные и онкологические заболевания; 2) высокая легочная гипертензия; 3) аневризма грудного и/или брюшного отдела аорты. От всех пациентов и здоровых лиц было получено добровольное и информированное согласие на участие в медицинском исследовании.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программ «Microsoft Excel XP» и «Statistica 6.0». При нормальном распределении значений исследуемых показателей рассчитывались средняя величина (M), стандартное отклонение (SD), достоверность различий вычислялась с помощью критерия Стьюдента - t. Для оценки связи между показателями вычислялся линейный коэффициент корреляции Пирсона - r. Корреляционная связь между величинами оценивалась как слабая при значениях коэффициента корреляции менее

Таблица 2. Результаты исследования концентрации в плазме крови холестерина, ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов у больных с ИМ разных возрастных группы в группе контроля

Показатели	I (n=20)	II (n=25)	III (n=20) (группа контроля)	P I,II	P I,III	P II,III
Холестерин общий(ммоль/л)	6,1±0,2	6,2±1,2	5,2±1,1	p>0,05	P<0,05	P<0,05
ЛПНП (ммоль/л)	3,3± 1,3	3,4± 2,3	2,5±1,6	p>0,05	P<0,05	P<0,05
ЛПВП (ммоль/л)	1,1±1,9	1,0±0,9	1,3±2,1	p>0,05	P<0,05	P<0,05
ТГ (ммоль/л)	1,8 ±0,3	1,9 ± 1,3	1,5±1,9	p>0,05	P<0,05	P<0,05

Таблица 3. Уровень общего тестостерона в сыворотке крови у больных с инфарктом миокарда разных возрастных групп(группы I и II) и в группе контроля(III)

Показатель	Все обследованные (n=45)	I (n=20)	II (n=25)	III (n=20) (группа контроля)
Тестостерон (нг/мл)	3,2±1,9*	3,4±1,3**	2,7±0,9	5,7±3,8

* различия между концентрациями тестостерона у всех обследованных больных (n=45) и группой контроля статистически значимы (p<0,05). ** различия между концентрациями тестостерона в I и II группах статистически значимы (p<0,05).

0,3, от 0,3 до 0,69 – как связь средней силы, при коэффициенте корреляции более 0,7 – как сильная. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в старшей возрастной группе (II) число курящих пациентов было в 2,4 раза больше, чем в I группе. Значимость АГ, как ФР ИМ, была выше в I группе, причём выявленные различия были статистически достоверны (P<0,05). Отягощенную наследственность по ИБС в анамнезе имело 40% мужчин I группы и 20% мужчин II группы (P>0,05). Достоверно значимых различий по индексу Кетле между группами обследованных пациентов выявлено не было (P>0,05). Сахарным диабетом страдали 44,0% больных II группы, что на 76,0% превышало частоту распространённости данного ФР ИБС у более молодых пациентов (I группа). По получаемой стандартной терапии значимых различий между группами обследованных больных не выявлено.

Нарушение липидного спектра является одним из важных модифицируемых факторов риска ИБС. Обследование уровня холестерина, ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов проведено в двух возрастных группах пациентов – 30-50 и 50-70 лет и в группе контроля.

Как свидетельствуют данные табл. 2 существенные различия в концентрации показателей липидного спектра в обследованных группах (I и II) больных ИМ разного возраста отсутствуют. В сравнении с группой контроля в обеих группах отмечаются статистически достоверно (P<0,05) более высокие значения концентраций холестерина, ЛПНП, ТГ и более низкие концентрации ЛПВП.

Для оценки возрастных гормональных изменений проведено исследование общего тестостерона в обследованных группах пациентов с ИМ и в группе контроля

(см. табл.3).

Уровень общего тестостерона крови у обследованных пациентов с ИМ, (n=45) был статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой (p<0,05), причём такая закономерность отмечалась в обеих возрастных группах. Кроме того, при сравнительном анализе концентраций общего тестостерона в крови у мужчин I и II групп установлено, что имеется статистически значимое его снижение у мужчин II группы (p<0,05). Данный факт можно объяснить приобретенным возрастным андрогенным дефицитом у мужчин II группы, а также большей частотой выявления СД II типа у мужчин II группы по результатам настоящего исследования. По имеющимся данным литературы андрогенный дефицит выше у больных сахарным диабетом [10], так по данным Согора G. et al, распространённость андрогенного дефицита у больных СД 2 типа достигает 75% [12].

В табл. 4 представлены результаты корреляционного анализа по Пирсону между уровнем тестостерона и показателями липидов в крови у обследованных больных с ИМ (n=45).

Как свидетельствуют данные табл. 4 между уровнем общего тестостерона в крови у обследованных больных ИМ (n=45) и общим холестерином существует обратная статистически достоверная корреляционная связь средней силы (R=-0,53; P=0,036). С другими показателями липидного спектра, а именно с ЛПНП и ТГ, концентрации общего тестостерона также демонстрируют обратную средней силы корреляционную связь, но без статистической достоверности - значения P - 0,279 и 0,091, соответственно. Между уровнем общего тестостерона и ЛПВП отмечается прямая сильная корреляционная связь (R=0,96; P=0,344).

Таблица 4. Результаты корреляционного анализа между уровнем тестостерона и показателями липидного спектра в крови у больных с ИМ (n=45)

Показатели липидного спектра	Уровень тестостерона в крови (нг/мл)	
	R	P
Холестерин общий (ммоль/л)	-0,53	0,036
ЛПНП (ммоль/л)	-0,61	0,279
ЛПВП (ммоль/л)	0,96	0,344
ТГ (ммоль/л)	-0,42	0,091

Таблица 5. Особенности поражения коронарного русла у больных с ИМ

Показатель	I (n=20)	II (n=25)	P
Одрососудистое поражение КА, n (%)	3 (15%)	2 (8%)	p>0,05
Двусосудистое поражение КА, n (%)	11 (55%)	7 (28%)	p>0,05
Многососудистое поражение КА, n (%)	6 (30%)	16 (30%)	p<0,05

Большой интерес представляет, на наш взгляд, оценка особенностей поражения коронарного русла в группах обследованных пациентов с ИМ разного возраста, которые, по представленным данным, имеют статистически значимое различие значений общего тестостерона в сыворотке крови. Результаты проведенного сравнительного анализа отражены в табл.5.

Установлено, что больные ИМ I группы статистически недостоверно чаще имели одно- и двусосудистое поражение КА ($p \geq 0,05$), а во II группе статистически значимо чаще отмечалось многососудистое поражение КА ($p \leq 0,05$). При этом у пациентов II группы уровень тестостерона был статистически значимо ниже, чем в I группе, что позволяет предположить, что снижение уровня тестостерона является предиктором более тяжелого течения коронарного атеросклероза.

Выводы

1. Показатели липидного спектра крови (ХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ) не имеют статистически значимых различий у больных ИМ мужчин в разных возрастных группах;

2. Уровень общего тестостерона у больных ИМ статистически значимо ниже по сравнению с группой

контроля ($p < 0,05$), особенно у пациентов старшей возрастной группы.

3. Обратная статистически достоверная корреляционная связь средней силы отмечается между концентрациями общего тестостерона в крови у больных ИМ и показателями общего холестерина ($R = -0,53$; $P = 0,036$), ЛПНП ($R = -0,61$; $P = 0,279$) и ТГ ($R = -0,42$; $P = 0,091$). Между концентрациями общего тестостерона и ЛПВП отмечается прямая сильная корреляционная зависимость ($R = 0,96$; $P = 0,344$).

4. Снижение уровня общего тестостерона, возможно, является предиктором более тяжелого течения коронарного атеросклероза. ■

Бейбалаева Амина Мусаибовна, ДГМУ, ассистент каф. Терапии ФПК и ППС. **Кудаев Магомед Тагирович**, ДГМУ, д.м.н., проф., завед. каф. терапии ФПК и ППС. **Гаджиева Тамила Абдурахмановна**, ДГМУ, д.м.н., проф., каф. терапии ФПК и ППС. **Шамилова Сабина Гаджимагомедовна**, ДГМУ, к.м.н., ассистент каф. терапии ФПК и ППС. Автор, ответственный за переписку — Бейбалаева Амина Мусаибовна, E-mail: 89288350200@mail.ru; тел. 89282247570.

Литература:

1. Jones T.H. Testosterone deficiency: a risk factors for cardiovascular disease. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21:496-503
2. Gururani K., Jose J., George P.V. Testosterone as a marker of coronary disease in middle aged males. *Indian Heart Journal* 2016; 68(3): 16-20.
3. Phillips G.B., Pinkernell B.H., Jing T.Y. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb* 1994; 14 (5):701-6.
4. Sieminska L., Wojciechowska C., Swietochowska E. Serum free testosterone in men with coronary artery atherosclerosis. *Med. Sci Monit.* 2003; 9 (5): 162-6
5. Невзорова В.А., Настрадаин О.В., Родионова Л.В. и др. Содержание половых гормонов в сыворотке крови у здоровых с факторами риска развития ишемической болезни сердца и больных ишемической болезнью сердца молодого и среднего возраста. *Терапевт.* 2005; 9: 28-31.
6. Vermeulen A. Androgen replacement therapy in the aging male – a critical evaluation. *J Endocrinol. Metab.* 2001. Jun; 86(6):2380-90.
7. Muller Majon, T. Yvonne van der Schouw, Jos H.H. Thijssen, et al. Endogenous Sex Hormones and Cardiovascular Disease in Men. *J Clin Endocrinol*

- Metab.*2003; 88 (11): 5076-86.
8. F.C.W. Wu, A. von Eckardstein. *Androgens and Coronary Artery Disease.* *Endocrine Reviews.* 2003; 24 (2): 183-217.
 9. Rath GA, Forouzanfar MN, Moran AE, et al. *Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality.* *NEnglMed.* 2015;372(14): 1333-1341
 10. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Шестакова М. В. и др. *Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин с сахарным диабетом. Ожирение и метаболизм.* 2017; 14(4): 87
 11. Corona G. et al. *The aging male* 2006 March; 9(1):30