

УДК 616.005-616-008.1/ 616-037

DOI: 10.17816/pmj37520-26

СОСТОЯНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ АНДРОГЕНЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ

П.С. Попов¹, И.А. Курникова¹, В.И. Торшин¹, Н.Н. Малютина^{2}*

¹Российский университет дружбы народов, г. Москва,

²Пермский государственный медицинский университет
имени академика Е.А. Вагнера, Россия

STATE OF LIPID METABOLISM IN PATIENTS RECEIVING ANDROGEN REPLACEMENT THERAPY

P.S. Popov¹, I.A. Kournikova¹, V.I. Torshin¹, N.N. Malyutina^{2}*

¹RUDN University, Moscow,

²E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Оценка состояния показателей липидного обмена и прогнозирование сердечно-сосудистого риска у пациентов с вторичным (приобретенным) гипогонадизмом на фоне андрогензаместительной терапии.

Заместительная терапия тестостероном часто используется в современной медицине при диагностированном андрогендефиците у пациентов любой возрастной группы. Вопросам диагностики и лечения посвящено достаточно много публикаций, но эффективность и безопасность любой терапии определяются несколькими факторами, из которых в представленном исследовании были рассмотрены два – дозозависимый эффект и комплаентность.

Материал и методы. Обследовано 62 пациента в возрасте от 30 до 52 лет с андрогенным дефицитом и низким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний по критериям Принстонского консенсуса. Пациентов разделили на группы в зависимости от выраженности андрогенной недостаточности и

© Попов П.С., Курникова И.А., Торшин В.И., Малютина Н.Н., 2020

тел. +7 963 880 17 08

e-mail: dr-malyutina@yandex.ru

[Попов П.С. – ассистент кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики; Курникова И.А. – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики; Торшин В.И. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии; Малютина Н.Н. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии № 2, профпатологии, клинической лабораторной диагностики].

© Popov P.S., Kournikova I.A., Torshin V.I., Malyutina N.N., 2020

tel. +7 963 880 17 08

e-mail: dr-malyutina@yandex.ru

[Popov P.S. – Lecturer, Department of Hospital Therapy with Course of Endocrinology, Hematology and Clinical Laboratory Diagnostics; Kournikova I.A. – MD, PhD, Professor, Department of Hospital Therapy with Course of Endocrinology, Hematology and Clinical Laboratory Diagnostics; Torshin V.I. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Normal Physiology; Malyutina N.N. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Head of Department of Faculty Therapy №2, Professional Pathology, Clinical Laboratory Diagnostics].

продолжительности терапии. Оценивались жалобы, объективный статус, мышечная сила, данные суточного мониторинга АД и ЧСС, показатели липидограммы и половых гормонов.

Результаты. Полученные данные позволяют считать, что андрогензаместительная терапия в дозах, приводящих к повышению уровня тестостерона в крови выше уровня верхней границы референсных значений, оказывала негативное влияние на показатели липидного спектра и повышала сердечно-сосудистый риск для этой группы пациентов.

Выводы. Персонализированный подход в терапии возрастного андрогендефицита должен предусматривать индивидуальный подбор дозы на основе определения целевого уровня тестостерона в крови.

Ключевые слова. Андрогендефицит, заместительная гормональная терапия, нарушение обмена липидов.

Objective. To assess the state of lipid metabolism indicators and predict cardiovascular risk in patients with secondary (acquired) hypogonadism on the background of androgen replacement therapy. Testosterone replacement therapy is often used in modern medicine for diagnosed androgen deficiency in patients of any age group. There are quite a lot of publications devoted to diagnosis and treatment, but the effectiveness and safety of any therapy is determined by several factors, of which two were considered in the presented study – dose-dependent effect and compliance.

Material and methods. Sixty two patients aged 30 to 52 years with androgen deficiency and a low risk of developing cardiovascular diseases were examined according to the Princeton Consensus criteria. Patients were divided into groups depending on the severity of androgen deficiency and the duration of therapy. Complaints, objective status, muscle strength, daily blood pressure and heart rate monitoring data, lipidogram and sex hormone indicators were evaluated.

Results. The obtained data suggest that androgen replacement therapy in doses that lead to an increase in the level of testosterone in the blood above the upper limit of reference values had a negative impact on the lipid spectrum and increased cardiovascular risk for this group of patients.

Conclusions. The analyzed approach to therapy of androgen deficiency should provide an individual adjustment of dosage on the background of determining the target blood testosterone level.

Keywords. Androgen deficiency, hormone replacement therapy, lipid metabolism disorders.

ВВЕДЕНИЕ

Возникновение андрогенной недостаточности у мужчин, как правило, связывают с возрастом [1–3]. Однако иногда с жалобами на нарушение половой функции, в том числе фертильной, обращаются и пациенты молодого и среднего возраста. Проявление андрогенной недостаточности у этой группы пациентов требует, в первую очередь, исключения патологических изменений в гипоталамо-гипофизарной системе и первичного поражения тестикул [4]. Как и любые проявления гормональной недостаточности, дефицит тестостерона устраняется назначением заместительной терапии [5]. Однако выбор правильной дозы –

процесс непростой, поскольку ориентироваться на лабораторные критерии можно только до определенной степени (расхождение по значениям показателей в разных лабораториях могут быть даже кратными), а реализация эффекта зависит от индивидуальных особенностей организма. Правильность подбора дозы также зависит от регулярности врачебного наблюдения и комплаентности пациента. Поэтому на практике можно наблюдать как ятрогенную гиперандрогению, так и ятрогенную гипоандрогению. Существующая классификация гипогонадизма не включает вариант ятрогенных нарушений, и этот аспект проблемы к настоящему моменту находится в стадии изучения.

Важнейшей задачей для специалиста, назначающего андрогензаместительную терапию, является определение сердечно-сосудистого риска для пациента. В обязательную программу обследования пациентов входит не только определение артериального давления и частоты сердечных сокращений, но и углубленное обследование, особенно если речь идет о восстановлении сексуальной активности пациента. В основе лежат врачебные рекомендации, принятые на международной конференции в Принстоне в 1999 г.

К настоящему времени опубликовано большое количество работ на тему взаимосвязи возрастного гипогонадизма и сопутствующих этому метаболических нарушений, в частности, дислипидемии как значимого фактора сердечно-сосудистого риска [6, 7]. Доказанным фактом можно признать и регрессию некоторых значимых показателей, характеризующих степень этого риска на фоне назначения андрогензаместительной терапии. Однако, на наш взгляд, недостаточно внимания уделяется вопросам дозозависимого эффекта, а также проявлениям дисметаболических нарушений у пациентов, причиной вторичного гипогонадизма которых послужила заместительная терапия препаратами экзогенного тестостерона.

Цель исследования – оценка состояния показателей липидного обмена и прогнозирование сердечно-сосудистого риска у пациентов с вторичным (приобретенным) гипогонадизмом на фоне андрогензаместительной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 62 пациента (мужчины) в возрасте от 30 до 52 лет

с доказанным диагнозом вторичного приобретенного гипогонадизма. Критерий включения – уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) $< 1,24$ мМЕ/мл. Все пациенты относились к группе низкого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний по критериям Принстонского консенсуса, что и позволяло назначить заместительную терапию препаратами тестостерона. Низкий риск – отсутствие симптомов (менее трех факторов риска ишемической болезни сердца), контролируемая артериальная гипертензия, недостаточность кровообращения I класса (NYHA). Обследованные, которые в течение предшествовавших трех месяцев получали высокие дозы андрогенов, составили группу наблюдения (группа 1): пациенты, по данным анамнеза получавшие терапию экзогенным тестостероном более трех месяцев с уровнем общего тестостерона в крови $> 7,81$ нг/мл (группа 1а – 10 человек) и $> 1,75$, но $< 7,81$ нг/мл (группа 1б – 22 человека). Группа сравнения (группа 2 – 8 человек) была представлена пациентами, которые, по данным анамнеза, не принимали препараты экзогенного тестостерона в течение последних трех месяцев с уровнем общего эндогенного тестостерона $< 1,75$ нг/мл.

Клиническое обследование включало оценку жалоб (появление кардиалгий и ангинозных болей, перебоев в работе сердца и др.), морфофизиологических показателей, динамометрию, определение АД, суточный мониторинг АД, определение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и суточный мониторинг ЧСС. Пациентам проводился забор крови в промежутки времени с 8.00 до 11.00 натошак. Определяли показатели липидного спектра: общий холестерин (ХС), триглицериды, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, коэффициент атерогенности (ИА). Гормональ-

ное обследование предусматривало определение общего тестостерона, лютеинизирующего гормона и пролактина.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на наличие у всех обследованных не более трех факторов риска ИБС, ангинозные боли наблюдались и у пациентов, получающих андрогензаместительную терапию (группы 1а и 1б), хотя и в несколько раз реже, чем у пациентов с низким уровнем тестостерона без заместительной терапии (группа 2). Отмечено, что у пациентов группы 1а кардиалгии вегетативного происхождения не наблюдались, но у пациентов группы наблюдения 1б выявлялись, хотя и в два раза реже, чем в группе сравнения (табл. 1). Относительно небольшое количество пациентов в отдельных группах позволило получить только очень предварительные результаты выраженности клинических проявлений патологии сердечно-сосудистой системы, но оценка показателей липидного обмена

дала возможность более точно оценить прогностический риск.

Как показали результаты исследования, только у пациентов из группы 1а показатели липидного спектра превышали верхнюю границу нормального значения по уровню общего холестерина – $5,6 \pm 1,5$ ммоль/л, в этой же группе выявлен самый высокий показатель данного параметра у одного из пациентов (8,75 ммоль/л). Уровень триглицеридов не имел тенденции к значительному повышению ни в одной из групп (максимальное значение – 2,84 ммоль/л в группе 2). Максимальное снижение ЛПВП (при нормальном среднем показателе по группе) отмечалось в группе 1а (0,31 ммоль/л). Средний уровень ЛПНП имел тенденцию к повышению в группах 1а и 1б, причем наиболее выраженную в группе 1а ($4,49 \pm 1,26$ ммоль/л). Среднее значение коэффициента атерогенности максимально повышено в группе 1а ($5,85 \pm 2,55$ ммоль/л), хотя наиболее высокое значение данного показателя у одного пациента было выявлено в группе сравнения – 15,38 (табл. 2).

Таблица 1

Основные жалобы пациентов в сравниваемых группах при первичном обследовании

| Клинические проявления | Группа 1а, n = 10 | | Группа 1б, n = 22 | | Группа 2, n = 8 | |
|---------------------------|----------------------|----|----------------------|------|--------------------|------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Кардиалгии | 0 | 0 | 3 | 13,6 | 2 | 25,0 |
| Ангинозные боли | 1 | 10 | 1 | 4,5 | 2 | 25,0 |
| Повышение АД | 1 | 10 | 2 | 9,0 | 2 | 25,0 |
| Увеличение ЧСС | 1 | 10 | 1 | 4,5 | 1 | 12,5 |
| Вегетативные расстройства | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 50,0 |

Основные показатели липидограммы у пациентов сравниваемых групп

| Показатель | Группы пациентов | | | P_1 | P_2 | P_3 |
|-----------------------|------------------------|------------------------|----------------------|---------|---------|---------|
| | Группа 1а, $n = 10$ | Группа 1б, $n = 22$ | Группа 2, $n = 8$ | | | |
| Тестостерон, нмоль/л | $23,13 \pm 2,5$ | $3,86 \pm 1,63$ | $1,13 \pm 0,37$ | $<0,02$ | $<0,02$ | $<0,02$ |
| Холестерин, ммоль/л | $5,60 \pm 1,62$ | $4,47 \pm 1,13$ | $4,81 \pm 1,29$ | $>0,1$ | $>0,1$ | $<0,02$ |
| Триглицериды, ммоль/л | $0,98 \pm 0,36$ | $1,03 \pm 0,49$ | $1,22 \pm 0,69$ | $>0,1$ | $>0,1$ | $>0,1$ |
| ЛПВП, ммоль/л | $0,91 \pm 0,35$ | $1,04 \pm 0,33$ | $0,91 \pm 0,35$ | $>0,1$ | $>0,1$ | $>0,1$ |
| ЛПНП, ммоль/л | $4,49 \pm 1,26$ | $3,14 \pm 0,98$ | $3,54 \pm 1,17$ | $>0,1$ | $>0,1$ | $<0,02$ |
| ИА | $5,85 \pm 2,55$ | $3,71 \pm 1,91$ | $5,27 \pm 4,28$ | $>0,1$ | $>0,1$ | $<0,02$ |

Примечания: P_1 – достоверность различий между показателями группы наблюдения 1а и группы сравнения; P_2 – достоверность различий между показателями группы наблюдения 1б и группы сравнения; P_3 – достоверность различий между показателями группы наблюдения 1а и 1б.

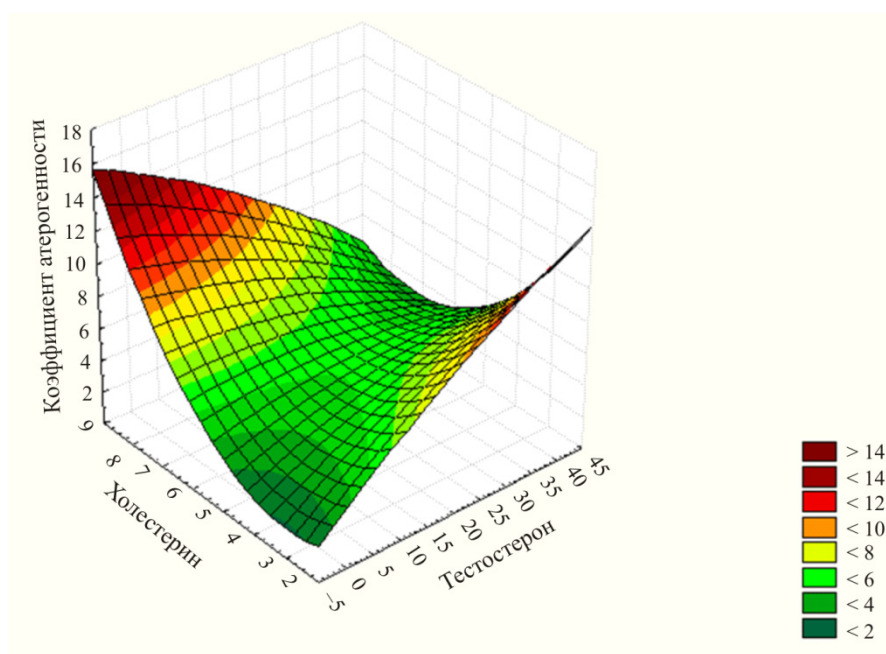


Рис. 3D-график зависимости показателей липидного спектра от уровня тестостерона

Связь между показателями липидного спектра (холестерин, индекс атерогенности) была подтверждена при использовании методов разведочного анализа выяв-

ленными связями при построении 3D-графика поверхностей (рисунок). После повышения уровня тестостерона выше верхней границы референсных значений

наблюдалось параллельно увеличение индекса атерогенности. А высокие значения индекса атерогенности – это признанный критерий высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Полученные данные по некоторым позициям оказались не совсем в рамках традиционных представлений о влиянии андрогензаместительной терапии на динамику показателей липидного спектра. Негативное влияние на показатели липидограммы оказывала андрогензаместительная терапия в дозах, приводящих к повышению уровня тестостерона в крови выше уровня верхней границы референсных значений. Именно у этой группы пациентов уровень липопротеидов низкой плотности и индекс атерогенности оказались выше по сравнению не только с показателями группы с уровнем общего тестостерона крови $1,75 > TC < 7,81$ нг/мл, но и в сравнении с показателями пациентов, вообще не получавших заместительную терапию (группа 2). И отрицательная динамика показателей липидограммы пациентов группы 1а уже проявилась на клиническом уровне, несмотря на относительно небольшой период наблюдения.

Выводы

1. К терапии возрастного андрогендефицита необходим персонализированный подход.

2. Персонализированная терапия возрастного андрогендефицита должна предусматривать индивидуальный подбор дозы на основе определения целевого уровня тестостерона в крови и предполагаемого прогноза по формированию риска развития сердечно-сосудистой патологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Верткин А.Л., Аринина Е.Н., Моргунов Л.Ю. и др.* Распространенность возрастного гипогонадизма у мужчин с соматической патологией. Здоровье человека как основа национальной безопасности: материалы Сибирского конгресса. Красноярск 2006; 298–299.

2. *Lumenfeld B., Mskbalaya G., Zitzmann M., Arver S., Kalinchenko S., Tisbova Y. et al.* Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male* 2015; 18 (1): 5–15. DOI: 10.3109/13685538.2015.1004049.

3. *Пашкова Е.Ю., Рождественская О.А.* Возрастной андрогенный дефицит у мужчин: этиология, клиника, диагностика, лечение. *Андрология и генитальная хирургия* 2015; 1: 95–101. DOI: 10.17650/2070-9781-2015-1-95-101

4. *Grossman H., Fabre B., Lopez M. et al.* Complex relationship between sex hormones, insulin resistance and leptin in men with and without prostatic disease. *Aging Male* 2015; 19 (1): 40–45. DOI: 10.3109/13685538.2015.1100600. PMID: 26526283

5. *Аметов А.С., Пашкова Е.Ю.* Эволюция тестостеронзаместительной терапии. Новые формы – новые возможности. *Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение* 2017; 2: 55–65. DOI: 10.24411/2304-9529-2017-00006

6. *Soisson V., Brailly T.S., Empana J.P., Feart C., Ryan J. et al.* Low plasma testosterone and elevated carotid intima-media thickness: importance of low-grade inflammation in elderly men. *Atherosclerosis* 2012; 223: 244–249.

7. *Muller M., Van Der Schouw Y.T., Thijsen J.H., Grobbee D.E.* Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5076–5086.

REFERENCES

1. Vertkin A.L., Arinina E.N., Morgunov L.Yu. *etc.* The prevalence of age-related hypogonadism in men with somatic pathology. Human Health as the basis of national security: materials of the Siberian Congress. Krasnoyarsk 2006: 298–299 (in Russian).
2. Lunenfeld B., Mskbalaya G., Zitzmann M., Arver S., Kalinchenko S., Tishova Y. *et al.* Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male* 2015; 18 (1): 5–15. DOI: 10.3109/13685538.2015.1004049
3. Pashkova E.Yu., Rozbdestvenskaya O.A. Age-related androgen deficiency in men: etiology, clinic, diagnosis, treatment. *Andrology and genital surgery* 2015; 1: 95–101. DOI: 10.17650/2070-9781-2015-1-95-101 (in Russian).
4. Grossman H., Fabre B., Lopez M. *et al.* Complex relationship between sex hormones, insulin resistance and leptin in men with and without prostatic disease. *Aging Male* 2015; 19 (1): 40–45. DOI: 10.3109/13685538.2015.1100600. PMID: 26526283
5. Ametov A. S., Pashkova E. Yu. Evolution of testosterone replacement therapy. New forms – new features. *Endocrinology. News. Opinions. Training* 2017; 2: 55–65. DOI: 10.24411/2304-9529-2017-00006 (in Russian).
6. Soisson V., Brailly T.S., Empana J.P., Feart C., Ryan J. *et al.* Low plasma testosterone and elevated carotid intima-media thickness: importance of low-grade inflammation in elderly men. *Atherosclerosis* 2012; 223: 244–249.
7. Muller M., Van Der Schoouw Y.T., Thijssen J.H., Grobbee D.E. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5076–5086.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 20.07.2020