

DOI: 10.21802/artm.2024.1.29.178
УДК 616.12-005.4-055.1-036-074:577.175.6

ВПЛИВ АНДРОГЕННОГО СТАТУСУ НА ВАЖКІСТЬ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У ЧОЛОВІКІВ

О.О. Ханюков, О.В. Бучарський

*Дніпровський державний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини 3,
м. Дніпро, Україна*

ORCID ID: 0000-0003-4146-0110, e-mail: o.khniukov@mail.com

ORCID ID: 0000-0003-0543-0512, e-mail: s.bucharsky@gmail.com

Резюме. Мета. Визначити взаємозв'язок між андрогенним статусом та клінічним перебігом ішемічної хвороби серця.

Матеріали та методи. У дослідженні прийняли участь 87 пацієнтів кардіологічного відділення із стабільною стенокардією напруження, віком від 45 до 65 років. Усім хворим проводилися рутинні клінічні та параклінічні дослідження. Окрім того хворим визначався рівень загального тестостерону та проводилося анкетування щодо ступеню вираженості симптомів ІХС, сумарний бал становив від 0 до 18. За результатами обстеження хворих було розділено на 2 групи. До першої групи включено хворих, у яких рівень тестостерону був вищий за 12,13 нмоль/л, до другої групи — тих, у кого рівень тестостерону був менший за дане нормативне значення.

Результати. Середній вік хворих склав 55 (50,25; 59) років (Me (25%;75%)). Рівень тестостерону у середньому склав 13,6 (9,83; 16,79) нмоль/л (норма 8,2-21,3 нмоль/л). Середня сума балів при анкетуванні за допомогою опитувальника вираженості симптомів склала 12 (10; 15). Виявлено статистично значущу негативну кореляцію між загальним рівнем тестостерону та сумою балів, що було отримано при анкетуванні хворих. Окрім того було отримано достовірний негативний кореляційний взаємозв'язок між ІМТ та рівнем загального тестостерону, ($p < 0,05$). Також виявлено, що у групі з більшим рівнем тестостерону сума балів за результатами анкетування щодо вираженості симптомів ІХС була статистично значущо меншою ніж у другої, а середня кількість та середня тривалість епізодів депресії сегмента ST за добу були достовірно більшими у групі з меншим рівнем загального тестостерону ($p < 0,05$).

Висновки. Виявлено негативний кореляційний взаємозв'язок середньої сили між ступенем вираженості симптомів ІХС та рівнем загального тестостерону. Окрім того, було доведено, що у групі з меншим рівнем тестостерону спостерігалися більші кількість та середня тривалість епізодів депресії сегмента ST за добу. Отримані результати підкреслюють важливість андрогенів у впливі на клінічну картину та тяжкість симптомів ІХС.

Ключові слова: андрогенний статус, загальний тестостерон, ішемічна хвороба серця, стабільна стенокардія напруження, коморбідність, серцево-судинний ризик, гіпогонадизм, кореляційний аналіз.

Вступ. Ішемічна хвороба серця (ІХС) є поширеною глобальною проблемою охорони здоров'я, яка привертає увагу через значний вплив на смертність і якість життя. Традиційні фактори ризику, включаючи артеріальну гіпертензію, гіперліпідемію та куріння, були ретельно вивчені та включені в моделі оцінки ризику [1]. Однак багатогранна природа ІХС вимагає більш повного розуміння факторів ризику погіршення перебігу захворювання та прогнозу, що спонукає до нових досліджень поза звичайними парадигмами. В останні роки зростає увага наукового суспільства щодо потенційного впливу статевих гормонів, зокрема андрогенів, на здоров'я серцево-судинної системи [2]. Андрогени, в тому числі тестостерон, здійснюють різноманітний вплив на серцево-судинну систему, судинний тонус, ліпідний обмін і запальні процеси [3-7]. Незважаючи на це, специфічний зв'язок між андрогенним статусом і тяжкістю симптомів ІХС залишається предметом поточних досліджень.

Симптоматика стабільної стенокардії, що характеризується такими показниками як дискомфорт у грудній клітці під час фізичного навантаження або стресу, потреба у нітратах короткої дії, частота нападів стенокардії, порушення сну та ін., може бути використана для вивчення кореляції між андрогенним статусом і клінічною тяжкістю ІХС [8]. Поштовхом для

цього дослідження є визнання того, що гормональні фактори можуть суттєво сприяти неоднорідності прояву та прогресування ІХС.

Мета дослідження. визначити взаємозв'язок між андрогенним статусом та клінічним перебігом ішемічної хвороби серця.

Матеріали та методи. У проспективному дослідженні взяли участь 87 пацієнтів чоловічої статі, які госпіталізовані в кардіологічне відділення зі стабільною стенокардією II-III функціонального класу та іншими формами хронічної ішемічної хвороби серця, віком від 45 до 65 років. Хворі надали інформовану згоду на участь у обстеженні, а ті, у кого в анамнезі був гострий інфаркт міокарда протягом останніх трьох місяців, які проходили замісну терапію тестостероном або мали серйозні супутні патології, що могли б мати потенційний вплив на результати дослідження, були виключені. Всі пацієнти пройшли комплексне обстеження, що включало планові клінічні та параклінічні методи: збір історій хвороби, фізикальне обстеження, загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові (включаючи тести функції печінки та нирок, електролітів та ліпідограми), коагулограми, електрокардіограми (ЕКГ), ехокардіограми (ЕхоКГ) та добового моніторингу ЕКГ. Загальний рівень тестостерону визначали для кожного учасника, як об'єктивний

кількісний показник андрогенного статусу для визначення потенційного кореляційного взаємозв'язку між статусом андрогенів і тяжкістю симптомів ІХС. Оцінка тяжкості симптомів ІХС проводилася за допомогою анкетування, що включало питання, де пропонувався пацієнту оцінити такі параметри як кількість нападів стенокардії за добу, вираженість нападів стенокардії, потреба у прийомі короткотривалих нітратів та важкість суб'єктивних симптомів, таких як біль та дискомфорт у ділянці серця, загальна слабкість, швидка втомлюваність, порушення сну, яку визначали за попередньо встановленою шкалою: 0 – відсутність

скарг, 1 – легка вираженість, 2 – помірна вираженість, 3 – значна вираженість симптомів та підраховувався кумулятивний бал тяжкості в діапазоні від 0 до 18 для кожного учасника на основі суми балів. Статистичний аналіз проводили з використанням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена для вивчення зв'язків між загальним рівнем тестостерону та сумою балів тяжкості симптомів. Крім того, було вивчено співвідношення між індексом маси тіла (ІМТ) і загальним рівнем тестостерону. Загальну демографічну та клінічну характеристику групи хворих наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

Загальна демографічна та клінічна характеристика групи хворих

Характеристика	Показник
Загальна кількість пацієнтів	87
Вік (роки)	55 (50,25; 59) (Me, (25%; 75%))
Кількість пацієнтів із андрогенним дефіцитом	9 (10,3% обстежуваних)
Загальний рівень тестостерону (нмоль/л)	13,6 (9,83; 16,79)
Опитування ступеню вираженості симптомів, сумарний бал (0-18)	12 (10; 15)
Кількість і відсоток пацієнтів, які курять	38 (43,67% обстежуваних)
Поширеність артеріальної гіпертензії	74 (85% обстежуваних)
Прийом інгібіторів АПФ	40 (45,9% обстежуваних)
Прийом БРА (блокаторів рецепторів ангіотензину II)	30 (34,4% обстежуваних)
Прийом дигідропіридинових антагоністів кальцію	38 (43,7% обстежуваних)
Прийом бета-блокаторів	64 (73,6% обстежуваних)
Використання антитромботичних препаратів	87 (100% обстежуваних)
Використання гіполіпідемічної терапії	87 (100% обстежуваних)
Середній ІМТ (індекс маси тіла)	27,4 (25,0; 30,2)
Середня кількість епізодів депресії сегмента ST за добу на основі добового моніторування ЕКГ	4,2 ± 0,9
Середня тривалість епізодів депресії сегмента ST за добу на основі добового моніторування ЕКГ	13,5 ± 2,4 хв
Середня ФВЛШ	65,86 ± 15,3 %
Середній рівень загального холестерину	5,49 ммоль/л, ± 1,1 ммоль/л
Ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ)	2,71 ± 0,79 ммоль/л

Незважаючи на те, що нормативним значенням тестостерону вважається вищий за 8,55 нмоль/л, деякі автори вважають, що ознакою гіпогонадизму можна вважати рівень загального тестостерону, нижчий за 350 нг/дл, що відповідає 12,13 нмоль/л [9]. Зважаючи на це, хворих було розподілено на 2 групи, до першої групи (49 хворих) належали чоловіки з рівнем тестостерону вищим за 12,13 нмоль/л, до другої групи (38 хворих) належали хворі з рівнем тестостерону меншим за даним показник. Характеристику хворих залежно від групи наведено у таблиці 2.

Результати: когорта дослідження складала 87 пацієнтів чоловічої статі зі стабільною стенокардією напруги, середній вік 55 (50,25; 59) років. Рівень загального тестостерону у середньому становив 13,6 (9,83; 16,79) нмоль/л, при нормативних значеннях 8,55-20,9 нмоль/л. Середня сума балів для оцінки вираженості симптомів становила 12 (10; 15). При підрахунку коефіцієнту рангової кореляції Спірмена виявлено статистично значущу негативну кореляцію між рівнем загального тестостерону та сумою балів, що характеризують вираженість симптомів (коефіцієнт = -0,53, $p < 0,05$).

Таблиця 2

Характеристика груп хворих залежно від рівня тестостерону

Характеристика	Група 1 (загальний тестостерон більший за 12,13 нмоль/л)	Група 2 (загальний тестостерон менший за 12,13 нмоль/л)	Рівень p
Загальна кількість пацієнтів	49	38	-
Вік (роки)	53 (47.25; 58) (Me, (25%; 75%))	56 (49; 61) (Me, (25%; 75%))	-
Опитування ступеню вираженості симптомів, сумарний бал (0-18)	9 (7; 11)	14 (12; 16)	p<0,05 за U критерієм МаннаУїтні
Середня кількість епізодів депресії сегмента ST за добу на основі добового моніторингу ЕКГ	3,1 ± 1,1	5,7 ± 1,3	p<0,05 за U критерієм МаннаУїтні
Середня тривалість епізодів депресії сегмента ST за добу на основі добового моніторингу ЕКГ	10,8 ± 2,6 хв	16,9 ± 3,1 хв	p<0,05 за U критерієм МаннаУїтні
Середній рівень загального холестерину	5,26 ± 1,35 ммоль/л	5,78 ± 1,72 ммоль/л	p>0,05
Середній рівень ЛПНЩ	2,59 ± 0,87 ммоль/л	2,87 ± 0,97 ммоль/л	p>0,05

Також визначено статистично значущий негативний кореляційний взаємозв'язок середньої сили між кількістю та тривалістю епізодів депресії сегмента ST при проведенні добового моніторингу ЕКГ, коефіцієнт рангової кореляції Спірмена склав -0,51, p<0,05, та -0,52, p<0,05 відповідно. Крім того, було отримано достовірний негативний кореляційний зв'язок між ІМТ та рівнем загального тестостерону з коефіцієнтом -0,6 (p < 0,05). При порівнянні показників першої та другої груп виявлено, що у групи з більшим рівнем тестостерону сума балів була статистично значущо

меншою у першій групі ніж у другій, рисунок 1 (p<0,05 за критерієм Манна Уїтні), також виявлено, що середня кількість епізодів депресії сегмента ST за добу (рисунок 2) та середня тривалість епізодів депресії сегмента ST за добу (рисунок 3) були достовірно більшими у групі з меншим рівнем загального тестостерону, (p<0,05 за U критерієм МаннаУїтні). Отримано також тенденцію до більшого рівня загального холестерину та ЛПНЩ у групі хворих з меншим рівнем тестостерону, але дана відмінність не була статистично значущою (p>0,05).



Рис. 1. Порівняння загальної кількості балів, що характеризують важкість клінічного перебігу ІХС.

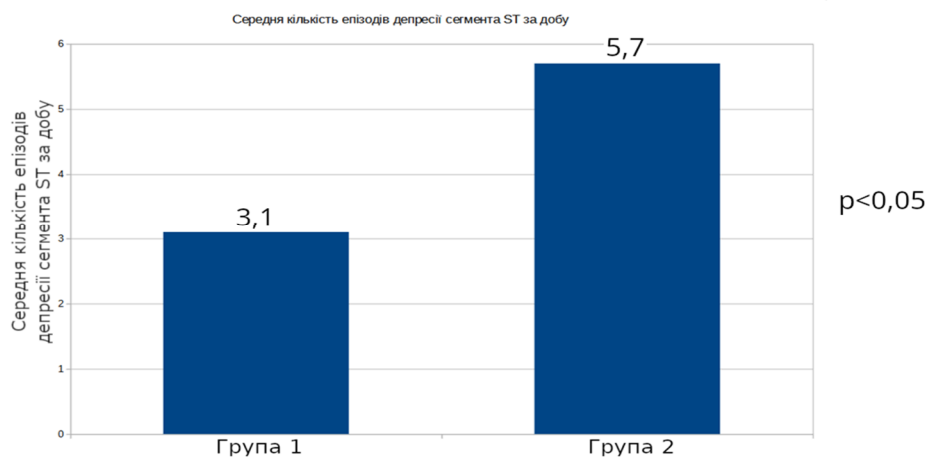


Рис. 2. Порівняння середньої кількості епізодів депресії сегмента ST за добу

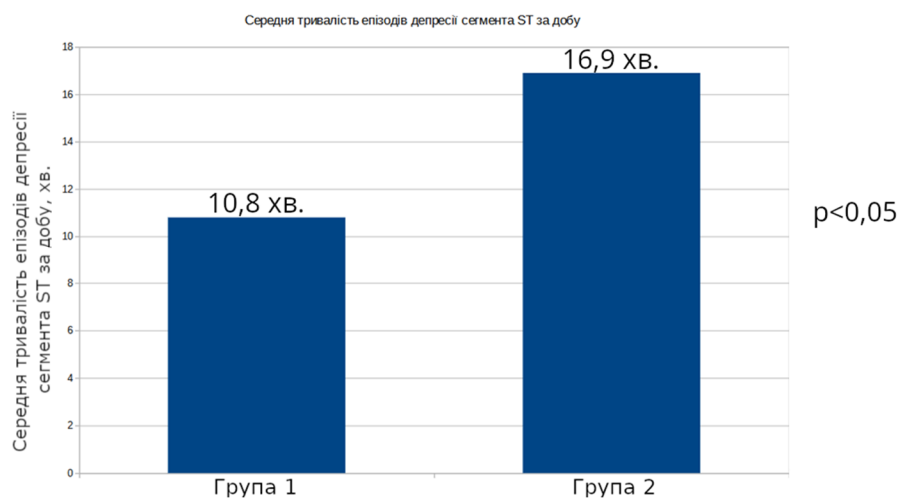


Рис. 3. Порівняння середньої тривалості епізодів депресії сегменту ST у досліджуваних групах

Обговорення. Дане дослідження складного зв'язку між андрогенним статусом і клінічним перебігом ішемічної хвороби серця (ІХС) у чоловіків, зокрема з використанням опитувальника тяжкості ішемічної хвороби серця, дало результати, які вимагають ретельного розгляду. Обговорення охоплює спостережувані кореляції, їх клінічні наслідки, обмеження дослідження та шляхи майбутніх досліджень. Результати, отримані в результаті поділу вибірки пацієнтів на основі рівня тестостерону, виявляють переконливі асоціації з параметрами холтерівського моніторингу та симптоматикою ІХС. Стратифікація пацієнтів на дві групи, заснована на пороговому рівні тестостерону 12,13 нмоль/л, виявила відмінні закономірності. Слід зазначити, що в групі з вищим рівнем тестостерону за холтерівським моніторингом спостерігалася значно більша кількість і загальна тривалість епізодів депресії сегмента ST за добу. Цей висновок свідчить про потенційний зв'язок між вищим рівнем тестостерону та кращими показниками перебігу ІХС, підкреслюючи необхідність подальшого дослідження механізму цього зв'язку. Також, та сама група з вищим рівнем тестостерону продемонструвала значно нижчий загальний бал симптомів ІХС згідно з опитувальником тяжкості ішемічної хвороби серця. Результати, які спостерігаються в параметрах холтерівського моніторингу та оцінках тяжкості симптомів, підкреслюють багатогранний характер впливу андрогенів на серцеву функцію та суб'єктивні прояви ІХС. Перехресний

характер плану дослідження виключає встановлення причинно-наслідкового зв'язку, і майбутні подовжені дослідження є важливими для розкриття динамічної природи спостережуваних зв'язків з часом.

Висновки: Результати цього дослідження надають докази статистично значущої, негативної кореляції середньої сили між загальним рівнем тестостерону та кумулятивним балом тяжкості симптомів ішемічної хвороби серця (ІХС) у пацієнтів чоловічої статі зі стабільною стенокардією. Отримані результати підкреслюють важливість визначення андрогенного статусу у формуванні клінічного перебігу та тяжкості симптомів ІХС. Спостережувана кореляція рівня загального тестостерону із сумою балів тяжкості симптомів передбачає потенційну роль андрогенів у впливі на широкий спектр симптомів ІХС, що охоплює такі фактори, як біль, дискомфорт, слабкість, втома та порушення сну. Виявлено статистично значущий негативний кореляційний взаємозв'язок між рівнем загального тестостерону та кількістю і тривалістю епізодів депресії сегменту ST за добу. Також виявлена негативна кореляція між індексом маси тіла (ІМТ) і загальним рівнем тестостерону додатково освітлює взаємодію між гормональним статусом і здоров'ям серцево-судинної системи. Окрім того, було доведено, що у групі з меншим рівнем тестостерону була статистично значущо більша вираженість клінічних симптомів ІХС, кількість епізодів депресії сегмента ST за добу та середня тривалість епізодів депресії сегмента

ST за добу. Також отримано тенденцію до більшого рівня загального холестерину та ЛПНЩ у групі з меншим рівнем загального тестостерону, але дана різниця не була статистично значущою. Отримані результати підкреслюють необхідність розгляду статусу андрогенів як важливого фактора в цілісному розумінні ІХС.

Перспективи подальших досліджень. Спираючись на інформацію, отриману в результаті цього дослідження, з'являється кілька напрямків для майбутніх досліджень, які дають можливість поглибити наше розуміння складної взаємодії між статусом андрогенів та ішемічною хворобою серця (ІХС), та включають у себе наступні напрями.

Патофізіологічні дослідження: У майбутніх дослідженнях слід заглибитися в основні механізми, які пов'язують андрогенний статус із патофізіологією ІХС. Це дослідження може включати з'ясування молекулярних взаємодій, клітинних процесів і сигнальних каскадів, які опосередковують спостережувані кореляції.

Поздовжні аналізи: Поздовжні дослідження є важливими для розкриття динамічної природи асоціацій, що спостерігаються в цьому поперечному дослідженні. Відстеження змін андрогенного статусу та клінічного перебігу ІХС протягом тривалого часу може дати цінну інформацію про часову еволюцію цих взаємозв'язків, дозволяючи більш детально зрозуміти вплив гормональних коливань на здоров'я серцево-судинної системи.

Вплив замісної терапії андрогенами: Дослідження впливу замісної терапії андрогенами на перебіг ІХС є одним з ключових напрямів для подальших досліджень. Розуміння того, як екзогенна терапія андрогенного дефіциту впливає на клінічний перебіг і тяжкість симптомів ІХС, може сприяти удосконаленню наявних стратегій лікування.

Роль андрогенів у моделях прогнозування ризику: Оцінка корисності включення статусу андрогенів, поряд із традиційними факторами ризику, у моделі прогнозування ризику ІХС є практичним напрямком для майбутніх досліджень. Оцінка того, чи підвищують рівні андрогенів прогностичну точність існуючих моделей, може спрямувати розробку більш надійних інструментів оцінки серцево-судинного ризику.

References.

1. Visseren, Frank L J et al. "2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice." *European heart journal* vol. 42,34 (2021): 3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
2. Goodale T, Sadhu A, Petak S, Robbins R. Testosterone and the Heart. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2017 Apr-Jun;13(2):68-72. doi: 10.14797/mdcj-13-2-68. PMID: 28740585; PMCID: PMC5512682.
3. Kloner, Robert A et al. "Testosterone and Cardiovascular Disease." *Journal of the American College of Cardiology* vol. 67,5 (2016): 545-57. doi:10.1016/j.jacc.2015.12.005
4. Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA.* 2013;310(17):1829-1836
5. Michos, Erin D, and Matthew J Budoff. "Testosterone: therapeutic or toxic for the cardiovascular health of

- men?." *The lancet. Healthy longevity* vol. 3,6 (2022): e368-e369. doi:10.1016/S2666-7568(22)00115-5
6. Muraleedharan, Vakkat, and T Hugh Jones. "Testosterone and mortality." *Clinical endocrinology* vol. 81,4 (2014): 477-87. doi:10.1111/cen.12503
7. Muehlenbein MP, Gassen J, Shattuck EC, Sparks CS. Lower testosterone levels are associated with higher risk of death in men. *Evol Med Public Health.* 2022 Dec 26;11(1):30-40. doi: 10.1093/emph/eoac044. PMID: 36820240; PMCID: PMC9938530.
8. Knuuti, Juhani et al. "2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes." *European heart journal* vol. 41,3 (2020): 407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
9. Wang, C et al. "ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations: investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males." *International journal of impotence research* vol. 21,1 (2009): 1-8. doi:10.1038/ijir.2008.41

UDC 616.12-005.4-055.1-036-074:577.175.6

INFLUENCE OF ANDROGEN STATUS ON THE SEVERITY OF THE CLINICAL COURSE OF CORONARY ARTERY DISEASE IN MEN

O.O. Khaniukov, O.V. Bucharskyi

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

ORCID ID: 0000-0003-4146-0110,

e-mail: o.khaniukov@mail.com

ORCID ID: 0000-0003-0543-0512,

e-mail: s.bucharsky@gmail.com

Abstract. Aim: investigate the relationship between androgen status and the clinical course of coronary artery disease.

Materials and methods. 87 patients of the cardiology department with stable angina pectoris of the II-III functional class, aged from 45 to 65 years old, who gave informed consent to participate in the examination, took part in the study, and the exclusion criteria were the presence of an acute myocardial infarction in the anamnesis less than 3 months ago, taking testosterone replacement therapy and the presence of severe concomitant pathology, which may affect the results. All patients underwent routine clinical and paraclinical examinations (collection of complaints, history, objective data, general blood test, biochemical blood test with determination of indicators of functional tests of the liver, kidneys, electrolytes, lipidogram, etc., coagulogram, ECG, daily ECG monitoring, Echocardiography, etc. In addition, the patient's level of total testosterone was determined and the clinical status of the patient was assessed using a questionnaire on the severity of symptoms, such as pain and discomfort in the heart, general weakness, rapid fatigue, sleep disturbances, and the need for short-acting nitrates. determined according to the scale, where 0 - absence of complaints, 1 - slight severity, 2 - moderate severity, 3 - significant severity of symptoms, after which the sum of points was determined, ranging from 0 to 18. According to the results of the examination, the patients were divided into 2 groups. The first group included patients whose testosterone level was higher than 12.13 nmol/l, and the second group included

those whose testosterone level was lower than this normative value. After that, statistical processing of the obtained results was carried out.

Results and discussion. The average age of the patients was 55 (50.25; 59) years old (Me (25%;75%)). The average testosterone level was 13.6 (9.83; 16.79) nmol/l (normal 8.2-21.3 nmol/l). The average number of points in the questionnaire using the symptom severity questionnaire was 12 (10; 15). Further mathematical analysis revealed a statistically significant negative correlation between the total level of testosterone and the sum of points obtained during the patient questionnaire and was -0.53 ($p<0.05$). In addition, a reliable correlation relationship between BMI and the level of total testosterone was obtained, Spearman's rank correlation coefficient was -0.6 ($p<0.05$). When comparing the indicators of the first and second groups, it was found that in the group with a higher level of testosterone, the sum of points was statistically significantly lower in the first group than in the second group ($p< 0.05$ according to the Mann-Whitney test), it

was also found that the average number of ST segment depression episodes per day and the average duration of ST-segment depression episodes per day were significantly greater in the group with a lower total testosterone level ($p<0.05$) according to the Mann-Whitney U test.

Conclusion: A statistically significant negative correlation relationship of medium strength was found between the severity of CAD symptoms and the level of total testosterone. In addition, it was shown that the group with lower testosterone levels had a greater number and average duration of ST-segment depression episodes per day. The obtained results emphasize the importance of androgens in influencing the clinical picture and severity of symptoms of CAD.

Keywords: androgen status, total testosterone, coronary artery disease, stable angina pectoris, comorbidity, cardiovascular risk, hypogonadism, correlational analysis.

Стаття надійшла в редакцію 15.01.2024 р.
Стаття прийнята до друку 27.02.2024 р.