

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

НАСОНЕНКО ОЛЕСЯ ВОЛОДИМИРІВНА



УДК: 616.12-008.331.1-06-07-08:[616-008.6:577.175.6]-055.1

**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТОНІЧНОЇ  
ХВОРОБИ ІІ СТАДІЇ У ЧОЛОВІКІВ З АНДРОГЕННИМ ДЕФІЦИТОМ**

14.01.11 – кардіологія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата  
медичних наук

Запоріжжя – 2019

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор **Візір Вадим Анатолійович**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, проректор з науково-педагогічної роботи, професор кафедри внутрішніх хвороб 2.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Фуштей Іван Михайлович**, ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», проректор з наукової роботи, професор кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології;

доктор медичних наук, професор **Курята Олександр Вікторович**, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», завідувач кафедри внутрішньої медицини 2 і фтизіатрії.

Захист відбудеться «29» листопада 2019 р. о 10<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.02 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий «28» жовтня 2019 року.

Учений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
доктор медичних наук, професор

Н.С. Михайловська

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Незважаючи на значний прогрес у розумінні епідеміології, патофізіології та ризиків, пов'язаних з підвищенням артеріального тиску (АТ), артеріальна гіпертензія (АГ) залишається серйозною проблемою світового рівня. Глобальна поширеність АГ станом на 2015 рік оцінюється у 1,13 млрд. випадків (40,8%), з числа яких більше 150 000 000 фіксуються в Центральній і Східній Європі (Wilkins E. et al., 2017). В усьому світі 10,4 млн смертей пояснюються ускладненнями АГ (Beaney T. et al., 2019).

В Україні у 2016 р. зареєстровано 10 421 000 осіб, що страждають на АГ (Свищенко Є.П. та співавт., 2017). Поширеність АГ серед дорослого населення в Україні становить 29 %, з-поміж людей працездатного віку – 43,4 % (Дорогой А.П. та співавт., 2015), при цьому частка осіб із цільовим рівнем АТ складає приблизно 7 % (Целуйко В.Й. та співавт., 2017). За даними дослідження EUROASPIRE IV, поширеність АГ серед чоловіків є стабільно вищою порівняно з жіночою популяцією (Коваленко В.М. та співавт., 2016).

Андрогенний дефіцит вважається важливим чинником виникнення та прогресування серцево-судинних захворювань. Поширеність недостатності тестостерону серед чоловіків старше 45 років складає 12-38,7 %, а серед хворих на АГ – 42,4 %. Недостатність тестостерону розглядається як предиктор майбутніх кардіоваскулярних подій у чоловіків з АГ (Ruige J. et al., 2013). Ідентифікація симптомів андрогенного дефіциту ґрунтується на результатах анкетування з подальшою лабораторною верифікацією гіпогонадізму, проте уніфікована шкала для скринінгу на сьогоднішній день не визначена.

Зв'язок структурно-функціональної перебудови артерій і серця з розвитком серцево-судинних подій у хворих на АГ не викликає сумніву (Фуштей І.М. та співавт., 2015). Тестостерон позиціонується як один з маркерів кардіоваскулярного ремоделювання у пацієнтів з АГ, що асоціюється з порушенням діастолічної функції, геометрії лівого шлуночка (ЛШ), пружно-еластичних властивостей артеріальних судин та характеризується позитивним впливом на ліпідний профіль, ендотеліальну дисфункцію і маркери запалення у чоловіків незалежно від віку, однак механізми протективної дії андрогенів залишаються не вивченими (Vlachopoulos C. et al., 2013; Ikeda Y. et al., 2012).

За результатами досліджень останніх років, гіперпролактинемія, яка часто супроводжує синдром андрогенного дефіциту, може бути пов'язана з ендотеліальною дисфункцією, потовщенням інтимо-медіального комплексу та інсулінорезистентністю (Corona G. et al., 2010).

Відомо, що більшість антигіпертензивних препаратів здатні викликати зниження концентрації тестостерону у чоловіків. Наявність переваг антагоністів рецепторів ангіотензину II та блокаторів кальцієвих каналів щодо впливу на

еректильну функцію при еквівалентній антигіпертензивній ефективності обумовлює доцільність їх призначення у хворих з андрогенним дефіцитом (Doumas M. et al., 2013). Застосування сартанів також сприяє покращенню систолічної функції ЛШ і переносимості фізичних навантажень (Курята О.В. та співавт., 2017).

Одним з напрямків лікування сексуальної дисфункції у чоловіків є вплив на ГАМК-ергічну систему центральної нервової системи шляхом застосування похідних  $\gamma$ -аміномасляної кислоти (Хайтович М.В., 2016; Дудко О.Т., 2015). З іншого боку, існують дані щодо ефективності фенібуту у хворих на АГ для зменшення проявів вегетативного дисбалансу (Князькова І.І. та спіавт., 2015). З огляду на це, використання даного препарату у комплексній терапії АГ у чоловіків з андрогенним дефіцитом може бути патогенетично обґрунтованим.

Отже, узагальнення наведених даних свідчить про доцільність пошуку оптимального опитувальника для скринінгу андрогенного дефіциту, вивчення змін показників ліпідного профілю, особливостей перебігу АГ, кардіоваскулярного ремоделювання залежно від сироваткових рівнів тестостерону і пролактину, визначення шкали для стратифікації серцево-судинного ризику у чоловіків з гіпоандрогенією та розробка терапевтичної стратегії у цій категорії хворих є своєчасним та актуальним завданням.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішніх хвороб 2 Запорізького державного медичного університету «Клініко-патогенетичні, структурно-функціональні і лікувально-прогностичні аспекти перебігу серцево-судинних захворювань за наявності коморбідних станів» (№ державної реєстрації 0114U001394). Автором проведена оцінка симптомів андрогенного дефіциту, рівнів загального, вільного тестостерону і пролактину, виконане дослідження показників добового моніторингу АТ (ДМАТ), стану кардіоваскулярного ремоделювання у пацієнтів із гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії з нормальним та зниженим рівнем тестостерону з аналізом ефективності антигіпертензивного лікування на основі застосування ірбесартану і ніфедипіну, а також з визначенням ефекту від додаткового призначення фенібуту.

**Мета дослідження:** підвищення ефективності діагностики та лікування гіпертонічної хвороби II стадії у чоловіків з андрогенним дефіцитом на підставі вивчення показників добового моніторингу артеріального тиску, центрального аортального тиску, кардіоваскулярного ремоделювання, сироваткових рівнів тестостерону та пролактину.

**Завдання дослідження:**

1. Визначити оптимальні підходи до скринінгу андрогенного дефіциту у чоловіків, хворих на гіпертонічну хворобу II стадії із застосуванням комплексного анкетування.

2. Дослідити вміст загального та вільного тестостерону, пролактину в сироватці крові у чоловіків з гіпертонічною хворобою II стадії.

3. Вивчити особливості ліпідного профілю, антропометричних параметрів та обґрунтувати вибір оптимальної шкали для визначення серцево-судинного ризику у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, асоційовану з низьким рівнем тестостерону.

4. З'ясувати особливості показників добового моніторування артеріального тиску та центрального аортального тиску, кардіоваскулярного ремоделювання у хворих на гіпертонічну хворобу II стадії на тлі андрогенного дефіциту у чоловіків.

5. Встановити взаємозв'язок між показниками ліпідного профілю, структурно-функціональної перебудови серця та судин, показників добового моніторування артеріального тиску і сироватковим вмістом тестостерону та пролактину у чоловіків з гіпертонічною хворобою II стадії в поєднанні з андрогенним дефіцитом.

6. Оцінити вплив комбінованої антигіпертензивної терапії ірбесартаном і ніфедипіном з додаванням фенібуту на сироваткові рівні тестостерону, пролактину та показники добового моніторування артеріального тиску, центрального аортального тиску, кардіального ремоделювання і жорсткості артеріальних судин.

*Об'єкт дослідження:* гіпертонічна хвороба II стадії у чоловіків з андрогенним дефіцитом.

*Предмет дослідження:* показники ліпідного профілю, добового моніторування артеріального тиску, центрального аортального тиску, кардіального ремоделювання, жорсткості артеріальних судин, вміст тестостерону та пролактину в сироватці крові та зміни досліджуваних показників під впливом терапії ірбесартаном і ніфедипіном з додаванням фенібуту.

*Методи дослідження:* загальноклінічні – збір скарг та анамнезу, фізикальне обстеження; антропометричні – для визначення індексу маси тіла (ІМТ), обводу талії (ОТ), стегон (ОС), середньої третини плеча, співвідношень ОТ/ОС і ОТ/зріст; анкетування – для скринінгу андрогенного дефіциту з використанням таких опитувальників: симптомів старіння чоловіка AMS (Aging Males' Symptoms), андрогенного дефіциту при старінні чоловіка ADAM (Androgen Deficiency in the Aging Male) та його кількісного еквіваленту qADAM (quantitative Androgen Deficiency in the Aging Male), симптомів андрогенного дефіциту на основі Массачусетського дослідження старіння чоловіка MMAS (Massachusetts Male Aging Study); біохімічні – для визначення параметрів ліпідограми; імуноферментний метод – для визначення рівня пролактину, загального (ЗТ) і вільного тестостерону (ВТ) у сироватці крові; інструментальні методи: ДМАТ – для вивчення змін середньодобових значень АТ і верифікації

добового профілю АТ; осцилометрична артеріографія – для оцінки судинного ремоделювання; ехокардіографія – для аналізу структурно-функціональних характеристик серця та деформаційних властивостей міокарда ЛШ; методи статистичної обробки результатів дослідження – параметричні, непараметричні, побудова таблиць спряженості (2x2), факторний аналіз методом головних компонент, кореляційний і багатофакторний регресійний аналіз.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше доведена доцільність використання опитувальника AMS у якості оптимального інструмента скринінгу тестостеронової недостатності у чоловіків із гіпертонічною хворобою (чутливість 85,00 %, специфічність 86,79 %) на підставі порівняльного аналізу чутливості, специфічності, точності, негативного та позитивного прогностичного значення традиційних опитувальників для ідентифікації симптомів андрогенного дефіциту.

Доповнені наукові дані про негативний вплив андрогенного дефіциту у чоловіків на перебіг гіпертонічної хвороби II стадії, що підтверджується збільшенням показників ДМАТ, систолічного (на 10,22 %), діастолічного (на 21,55 %) і пульсового (на 51,14 %) центрального аортального тиску, швидкості розповсюдження пульсової хвилі аортою (на 24,05 %) та індексу аугментації (аортального на 29,82 %, стандартизованого на 41,03 %), підвищенням рівнів загального холестерину (на 11,81 %) та ліпопротеїдів низької щільності (на 11,49 %), зростанням індексу маси міокарда ЛШ (ІММ ЛШ) (на 5,97 %) за рахунок потовщення задньої стінки ЛШ і міжшлуночкової перетинки, порушенням поздовжньої деформації міокарда ЛШ та формуванням діастолічної дисфункції ЛШ.

Вперше обґрунтовані переваги використання для стратифікації кардіоваскулярного ризику у чоловіків з низьким рівнем тестостерону шкали PROCAM порівняно зі SCORE та Фремінгемською шкалою.

Уточнені негативні взаємозв'язки між концентрацією ЗТ та підвищенням швидкості розповсюдження пульсової хвилі (аоШПХ) ( $r=-0,54$ ;  $p=0,032$ ), стандартизованим індексом аугментації (AIX75) ( $r=-0,50$ ;  $p=0,041$ ), систолічним (САТао) ( $r=-0,62$ ;  $p=0,007$ ), діастолічним (ДАТао) ( $r=-0,56$ ;  $p=0,014$ ) та середнім центральним аортальним тиском (серАТао) ( $r=-0,64$ ;  $p=0,011$ ); ВТ – з показниками структурної перебудови серця ( $r=-0,44$ ;  $p=0,004$  для ІММЛШ) та порушенням деформації міокарда ( $r=-0,82$ ;  $p=0,001$  і  $r=-0,63$ ;  $p=0,014$  для глобального поздовжнього стрейну та його швидкості відповідно), а також прямий зв'язок вмісту пролактину з підвищеною жорсткістю артерій, оціненою за показником швидкості розповсюдження пульсової хвилі ( $r=+0,51$ ;  $p=0,011$ ), що свідчить про негативний вплив недостатності андрогенів і підвищення рівня пролактину на перебіг АГ.

Вперше доведено, що додавання фенібуту до схеми лікування гіпертонічної хвороби II стадії у чоловіків з андрогенним дефіцитом призводило

до більш суттєвого зниження середньодобових значень артеріального тиску, його варіабельності, і, як наслідок, вірогідного зниження ризику за шкалою PROCAM, а також сприяло регресу гіпертрофії ЛШ, жорсткості артерій та покращенню показників діастолічної функції і параметрів деформації ЛШ на тлі вірогідного зменшення концентрації пролактину й підвищення рівнів обох форм тестостерону.

**Практичне значення одержаних результатів.** Обґрунтована доцільність застосування анкети AMS для скринінгу андрогенного дефіциту як опитувальника з оптимальною чутливістю та специфічністю. Визначено, що підвищення співвідношень обводу талії до обводу стегон та обводу талії до зросту у чоловіків з ГХ II стадії може розглядатися як додаткове показання для проведення скринінгу андрогенного дефіциту. Для стратифікації кардіоваскулярного ризику у чоловіків із ГХ та зниженим рівнем загального тестостерону запропоновано використання шкали PROCAM. Розроблено і впроваджено в практику спосіб оптимізації лікування гіпертонічної хвороби II стадії у чоловіків з андрогенним дефіцитом, який полягає у призначенні в якості комбінованої антигіпертензивної терапії блокатора кальцієвих каналів ніфедипіну та блокатора рецепторів ангіотензину II ірбесартану та додаванні до антигіпертензивних препаратів фенібуту (Патент України на корисну модель №126013 від 25.05.2018 р.).

Отримані результати впроваджено в практичну діяльність кардіологічних відділень КУ «Міська лікарня № 7» м. Запоріжжя, КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради, КУ «Міська клінічна лікарня №6», КУ «Запорізька міська клінічна лікарня № 10», м. Запоріжжя, Дніпровської клінічної лікарні на залізничному транспорті філії «Центр охорони здоров'я» ПАТ «Укрзалізниця», кардіологічного відділення для хворих на інфаркт міокарда №2 КНП «Міська клінічна лікарня №8» Харківської міської ради, відділення гіпертензій та захворювань нирок ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», відділення серцевої недостатності КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради, відділення соматичної патології Навчально-наукового медичного комплексу «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету, терапевтичних відділень КЗ Сумської обласної ради «Сумський обласний клінічний госпіталь ветеранів війни», КНП «5-а міська клінічна лікарня м. Львова», загального терапевтичного відділення №1 КМУ «Чернівецький обласний клінічний кардіологічний центр».

Результати дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес кафедри внутрішніх хвороб 2 Запорізького державного медичного університету; кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти» МОЗ України; кафедри внутрішньої медицини 3 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»; кафедри

кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти; кафедри внутрішньої медицини №2 ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського»; кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації, спортивної медицини та фізичного виховання ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»; кафедри сімейної медицини з курсом дерматовенерології Медичного інституту Сумського державного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто проведений огляд літератури та патентний пошук, спільно з науковим керівником обрано напрямок наукового дослідження, сформульовані мета і завдання, розроблено дизайн дослідження. Дисертантом самостійно проведений підбір пацієнтів та клініко-інструментальне обстеження, здійснений забір крові для виконання біохімічних та імуноферментних досліджень, що проводились при особистій участі автора на базі Клініко-діагностичної лабораторії Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» ЗДМУ та Навчального медико-лабораторного центру ЗДМУ, сформована база даних з результатами дослідження. Дисертант особисто проводила призначення терапії та контролювала її ефективність. Автором власноруч проаналізовані результати дослідження, виконана статистична обробка отриманих даних, написані всі розділи дисертаційної роботи, сформульовані висновки, практичні рекомендації. Здобувачем підготовлені доповіді про результати дослідження, написані та подані до друку статті та тези в матеріалах конференцій та з'їздів.

Дисертантом не використовувались ідеї та/або розробки, що належать співавторам публікацій.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дисертаційного дослідження висвітлені у доповідях на Літній школі Європейського товариства гіпертензії (3-6 вересня 2016 р., м. Сірміоне, Італія), Міжнародній науково-практичній конференції «Інноваційні технології в медицині: досвід Польщі та України» (28–29 квітня 2017 р., м. Люблін, Польща), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених і студентів з міжнародною участю, присвяченій Дню науки «Сучасні аспекти медицини та фармації-2017» (11-12 травня 2017 р., м. Запоріжжя), 40-й ювілейній науково-практичній конференції молодих вчених НМАПО імені П. Л. Шупика з міжнародною участю, присвяченій Дню науки, «Інновації в медицині: досягнення молодих вчених» (18 травня 2017 р., м. Київ), Конгресі Європейського товариства кардіології (26-30 серпня 2017 р., м. Барселона, Іспанія), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні погляди на діагностику, лікування, реабілітацію. Мультидисциплінарний підхід в практиці лікаря-інтерніста, інновації, здобутки, перспективи з позицій доказової медицини та європейського



досвіду» (14-15 вересня 2017 року, м. Запоріжжя), XVIII Національному конгресі кардіологів України (м. Київ, 20-22 вересня 2017 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики» (20 квітня 2018 року, м. Харків), 27-й науковій конференції Міжнародного товариства гіпертензії (м. Пекін, Китайська Народна Республіка, 20-23 вересня 2018 р.).

Апробація дисертаційної роботи проведена 28.03.2019 р на спільному засіданні кафедр внутрішніх хвороб 1, внутрішніх хвороб 2, внутрішніх хвороб 3 і кафедри мультимодальної діагностики та пропедевтики Запорізького державного медичного університету МОЗ України.

**Публікації за темою дисертації.** За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових робіт, з яких 7 статей, серед яких 6 – у фахових наукових виданнях України (3 – у журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз), 1 стаття – у закордонному виданні (SCOPUS), 11 тез в матеріалах наукових конференцій та конгресів, 6 робіт без співавторів. Отримано 1 патент України на корисну модель.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 247 сторінках друкованого тексту, складається із анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних спостережень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, що містить 281 джерело (39 кирилицею і 242 латиною) і займає 37 сторінок, додатків. Робота ілюстрована 40 таблицями і 14 рисунками. Обсяг основного тексту складає 159 сторінок.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Клінічна характеристика хворих та методи дослідження.** Для вирішення поставленої мети та завдань було обстежено 113 пацієнтів із ГХ II стадії чоловічої статі, віком 45-73 років. На момент включення до дослідження всі хворі знаходились на стаціонарному лікуванні в умовах кардіологічного відділення КУ «Міська лікарня №7» м. Запоріжжя протягом 2015-2017 рр. Тривалість АГ серед обстежених склала 9,7 [4,8; 14,6] років, більшість пацієнтів (65,49 %) мали другий ступінь АГ. У якості контрольної групи до дослідження були залучені 27 практично здорових чоловіків.

Діагноз ГХ встановлювався згідно з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (Наказ Міністерства охорони здоров'я від 24.05.2012 р. № 384) і рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії (ESH/ESC, 2013).

При включенні хворих у дослідження були використані такі критерії: верифікований діагноз ГХ II стадії; чоловіча стать; вік пацієнтів старше 18 років;

надання добровільної письмової згоди на участь у дослідженні.

До критеріїв виключення належали: цукровий діабет 1 або 2 типу; ІМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>; ішемічна хвороба серця; порушення серцевого ритму та провідності; симптомні ураження периферичних артерій; вроджені або набуті вади серця; хронічна хвороба нирок (ШКФ  $< 30$  мл/хв/1,73м<sup>2</sup>); онкологічні або психічні захворювання; хронічне обструктивне захворювання легенів; ВІЛ-інфекція; гіпотиреоз; вроджений або набутий гіпогонадізм в анамнезі; непереносимість або підвищена чутливість до інгібіторів АПФ, блокаторів кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду, фенібуту; попереднє антигіпертензивне лікування  $\beta$ -адреноблокаторами або тiazидними діуретиками; застосування анаболічних стероїдів та антидепресантів. Дизайн дослідження погоджено з Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету.

У залежності від рівня загального тестостерону пацієнти з ГХ були розподілені на дві групи спостереження: першу групу склали 59 хворих (основна група), які мали рівень загального тестостерону, нижчий за референтну межу (2,5 нг/мл), до другої групи (група порівняння) увійшли 54 пацієнти з нормальною сироватковою концентрацією тестостерону (2,5-10 нг/мл). Статистично значущих відмінностей стосовно ІМТ ( $p=0,213$ ), ОТ ( $p=0,145$ ), показників офісного систолічного артеріального тиску (САТ) ( $p=0,116$ ), діастолічного артеріального тиску (ДАТ) ( $p=0,372$ ), пульсового артеріального тиску (ПАТ) ( $p=0,427$ ), середнього артеріального тиску (серАТ) ( $p=0,329$ ), тривалості АГ ( $p=0,176$ ) та частоти серцевих скорочень ( $p=0,438$ ) між групами не виявлено. Хворі груп спостереження та порівняння мали переважно другий ступінь АГ.

Всім учасникам дослідження на момент включення та через 12 тижнів лікування проводилось комплексне обстеження, що включало загальноклінічні (збір скарг та анамнезу захворювання, анамнезу життя, сімейного та алергологічного анамнезу, перевірка відповідності критеріям включення та виключення, повне фізикальне обстеження з проведенням антропометричних вимірів – зріст, маса тіла, обвід талії, обвід стегон, довжина обводу середини плеча – і наступним розрахунком ІМТ, співвідношень ОТ/ОС і ОТ/зріст), біохімічні, імуноферментні та інструментальні методи дослідження. З метою скринінгу симптомів андрогенного дефіциту кожному пацієнтові пропонували відповісти на запитання опитувальників ADAM, qADAM, AMS та MMAS, рекомендованих Міжнародним товариством з вивчення питань старіння чоловіків (The International Society for the Study of the Aging Male, ISSAM). Всім чоловікам, залученим до участі у дослідженні, проводили визначення сироваткової концентрації ЗТ, ВТ та пролактину методом імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів «AccuBind ELISA» виробництва фірми Monobind Inc. (США) на базі Навчального медико-лабораторного центру

Запорізького державного медичного університету, а також оцінювали параметри ліпідограми за результатами біохімічних досліджень, проведених у Клініко-діагностичній лабораторії Навчально-наукового медичного центру «Університетська клініка» ЗДМУ (набір реєстрів виробництва «Cormau», Польща, для автоматичного біохімічного аналізатора «Prestige 24i»). Для усіх обстежених основної групи та групи спостереження розраховували показники серцево-судинного ризику за шкалами SCORE, PROCAM та Фремінгемською шкалою. Реєстрацію показників ДМАТ виконували на недомінуючій руці за допомогою плечової манжети портативного осцилометричного пристрою BPLab, аналогічного розміру з тією манжетою, що використовувалась для офісного вимірювання АТ. Для оцінки центрального аортального тиску і стану судинного ремоделювання всім учасникам дослідження проводилось офісне неінвазивне визначення параметрів аортальної жорсткості (ригідності) методом осцилометричної артеріографії за допомогою діагностичної системи BPLab Vasotens. Конвенційну доплер-ехокардіографію, тканинну доплерографію та 2D-спекл-трекінг-ехокардіографію виконували з використанням ультразвукового діагностичного приладу MyLab50 (ESAOTE, Італія).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакетів статистичних програм STATISTICA 6.0 («Statsoft», США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Відповідність характеру розподілу показників критеріям нормальності оцінювали візуально за допомогою побудови гістограм та шляхом використання критеріїв Колмогорова-Смірнова з поправкою Ліллієфорса. У випадку нормального розподілу показники представлені у вигляді середнього арифметичного та середньоквадратичного відхилення, у разі ненормального розподілу – у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху. Оскільки розподіл у групах переважно відрізнявся від нормального, для визначення достовірності відмінностей між групами використовували критерії Манна-Уїтні, при порівнянні змінних більше, ніж у двох незалежних групах для зіставлення їх медіан застосовували тест Крускала-Уолліса. Діагностичну значущість опитувальників для скринінгу андрогенного дефіциту визначали за результатами побудови таблиць спряженості (2x2), розраховували коефіцієнт Крамера. Для аналізу взаємозв'язків між досліджуваними показниками застосовували кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнту Спірмена. З метою оцінки взаємного впливу параметрів, що вивчалися, застосовували багатофакторний регресійний аналіз з обчисленням  $\beta$ -коефіцієнту та його рівня значущості  $p$ . З метою оцінки внеску досліджуваних показників у розвиток андрогенного дефіциту використовувався факторний аналіз за методом головних компонент. Рівень значущості відмінностей встановлений на рівні  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Пацієнти з ГХ та андрогенним дефіцитом мали вірогідно нижчий сироватковий рівень ЗТ на 49,85 % ( $p=0,0003$ ) порівняно з другою та на 61,15 % ( $p=0,0002$ ) – з

контрольною групою. Концентрація ВТ у хворих першої групи також була вірогідно нижчою, ніж у другій групі (на 19,12 %,  $p < 0,001$ ) та у практично здорових осіб (на 27,12 %;  $p = 0,0001$ ). Рівень пролактину у чоловіків з андрогенним дефіцитом на 26,31 % ( $p = 0,013$ ) та 15,43 % ( $p = 0,024$ ) перевищував його вміст у хворих другої та контрольної груп. Статистично значущої різниці щодо концентрацій ВТ та пролактину між контрольною і другою групою не виявлено ( $p = 0,161$  та  $p = 0,236$  відповідно). У чоловіків, що страждали на ГХ та мали андрогенний дефіцит, спостерігались вірогідні вікові зміни рівня ВТ, який у хворих 45-59 років перевищував показник чоловіків, старших за 60 років, на 9,83 % ( $p = 0,033$ ). Динаміка ЗТ з віком не досягла статистичної значущості, а вміст пролактину від віку не залежав.

За даними анкетування щодо симптомів андрогенного дефіциту з використанням опитувальника AMS встановлено, що серед пацієнтів першої групи 34 особи (57,63 %) мали симптоми андропаузи середнього ступеня тяжкості, 19 чоловіків (32,20 %) – виражені прояви андрогенного дефіциту. Серед включених до другої групи 24 пацієнти (45,44 %) мали симптоми легкого та середнього ступеня тяжкості. В групі контролю прояви гіпогонадізму спостерігалися у 4 осіб (14,81 %). За даними опитувальника MMAS, для 53 обстежених (89,83 %) першої групи були характерними симптоми андрогенного дефіциту слабкої або середньої вираженості, при цьому у 28 обстежених групи порівняння (51,85 %) та 22 чоловіків групи контролю (81,48 %) не було проявів недостатності тестостерону. Результати опитувальника ADAM були позитивними у 45 (76,27 %) чоловіків основної групи, 13 (24,07 %) чоловіків групи порівняння та 8 (29,63 %) практично здорових осіб. Прояви андрогенного дефіциту згідно з анкетною qADAM мали 47 чоловіків (79,66 %) першої групи, 34 (62,96 %) – другої та 7 (25,93 %) – групи контролю.

При аналізі відповідності результатів анкетування рівню ЗТ встановлено, що оптимальним валідним інструментом для скринінгу симптомів андрогенного дефіциту є шкала AMS, враховуючи її найвище позитивне (87,93 %) та негативне прогностичне значення (83,63 %) стосовно лабораторного підтвердження гіпогонадізму, високу чутливість (85,00 %), специфічність (86,79 %) та точність (85,84 %).

Оцінка відповідей за окремими компонентами опитувальника AMS продемонструвала, що загальна оцінка у першій групі вірогідно відрізнялась від показника у другій ( $p = 0,031$ ) та контрольній групі ( $p = 0,022$ ). Характерною для осіб основної групи була найбільша вираженість проявів, що входили до сексуальної ( $p = 0,010$  порівняно з другою групою та  $p = 0,001$  – з контрольною) та психологічної підшкал ( $p = 0,024$  порівняно з другою групою і  $p = 0,011$  – з контрольною). Оцінка стосовно соматовегетативних проявів між групами статистично не відрізнялась. Аналіз кореляційних зв'язків рівнів досліджуваних

гормонів та наявності симптомів андропаузи продемонстрував негативну кореляцію загального балу AMS та балу за сексуальним доменом із концентрацією ЗТ ( $r=-0,49$ ;  $p=0,011$  та  $r=-0,60$ ;  $p=0,003$  відповідно) та ВТ ( $r=-0,51$ ;  $p=0,005$  та  $r=-0,69$ ;  $p=0,007$  відповідно), а також статистично значущий позитивний зв'язок між рівнем пролактину та оцінкою за психологічною шкалою ( $r=+0,54$ ;  $p=0,039$ ).

У якості додаткових параметрів, що опосередковано свідчать про наявність вісцерального ожиріння та сприяють розвитку андрогенного дефіциту, оцінювались ОТ, ОС, ОП та визначались співвідношення ОТ/ОС і ОТ/зріст. Значення ОТ/ОС у пацієнтів із ГХ на тлі андрогенного дефіциту було вищим на 26,04 % ( $p=0,033$ ), а співвідношення ОТ/зріст – на 7,38 % ( $p=0,042$ ) порівняно з другою групою. Антропометричні параметри і вік були використані для подальшого факторного аналізу, за результатами якого встановлено, що основний внесок у структурі розвитку андрогенного дефіциту має вік, а підвищення показників ОТ, ОС та їх співвідношення сприяють подальшому зниженню рівня андрогенів.

При аналізі параметрів ліпідограми виявлена схильність до формування несприятливого ліпідного профілю у пацієнтів з андрогенним дефіцитом, що підтверджується наявністю вірогідно вищих концентрацій загального холестерину (між першою та другою групою – на 11,81 %;  $p=0,012$ ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) (між першою та другою групою – на 11,49 %;  $p=0,044$ ) та нижчих – ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) (між першою та другою групою – на 18,49 %;  $p=0,024$ ). Медіана концентрації розрахункового ремнантного холестерину (РХС) у першій групі склала 0,01 [0; 0,05] ммоль/л, достовірно відрізняючись від показника другої – 0,01 [0,01; 0,04] ммоль/л ( $p=0,011$ ).

За даними кореляційного аналізу, статистичної значущості досягли зв'язки ЗТ з загальним холестерином ( $r=-0,27$ ;  $p=0,013$ ), ЛПВЩ ( $r=-0,23$ ;  $p=0,033$ ) та РХС ( $r=-0,21$ ;  $p=0,001$ ), в той час як вірогідних кореляцій між рівнем вільного тестостерону, пролактину та показниками ліпідограми не виявлено.

Ризик оцінювався за рекомендованою в клінічній практиці шкалою SCORE та додатково за Фремінгемською шкалою та шкалою PROCAM. За шкалою PROCAM до групи високого ризику належали 39 хворих першої групи (66,10 %) та 21 пацієнт другої групи (38,89 %) проти 33 чоловіків (55,93 %) і 23 чоловіків (42,59 %) відповідно за Фремінгемською шкалою та 30 чоловіків (50,84 %) і 19 чоловіків (35,19 %) відповідно за алгоритмом SCORE. Різниця між чоловіками зі зниженим рівнем тестостерону та без дефіциту андрогенів за шкалою PROCAM була вірогідною ( $p=0,021$ ), кореляція медіани ризику за даною шкалою з концентрацією ЗТ досягла статистичної значущості ( $r=-0,43$ ;  $p=0,024$ ), що дає можливість розглядати даний алгоритм в якості

пріоритетного для стратифікації кардіоваскулярного ризику у чоловіків з андрогенним дефіцитом.

Чоловіки з ГХ за наявності андрогенного дефіциту та хворі з нормальним рівнем андрогенів за показниками офісного вимірювання АТ вірогідно не відрізнялись, проте за даними ДМАТ виявлені статистично значущі відмінності щодо середнього САТ в активний період (серСАТа) (вищий у першій групі на 9,43 % порівняно з другою;  $p=0,010$ ) і середнього ПАТ за добу (серПАТ24) (вищий у першій групі на 17,02 % порівняно з другою;  $p=0,048$ ). За показниками ДАТ як в активний, так і в пасивний період основна група і група порівняння суттєво не відрізнялись. Значення варіабельності САТ вдень (варСАТа) виявилось більшим на 24,32 % ( $p=0,004$ ) у першій групі в порівнянні з другою, варіабельності ДАТ вдень (варДАТа) – на 15,38 %, ( $p=0,010$ ). Індекс часу гіпертензії (ІЧ) виявився найбільшим у хворих основної групи – ІЧ САТа у них на 61,54 %, ( $p=0,032$ ) перевищував показник пацієнтів другої групи. За ступенем нічного зниження АТ розбіжності між групами досягли статистичної значущості за САТ, відсоток зниження якого у першій групі був на 52,85 % ( $p=0,018$ ) меншим, ніж у другій. Осіб із несприятливим добовим профілем АТ (за ступенем нічного зниження САТ) серед хворих з андрогенним дефіцитом було більше: 14 чоловіків (23,74 %) класифікувались як найт-пікери та 23 обстежених (38,98 %) – нон-діппери, тоді як кількість відповідних добових профілів АТ у другій групі склала 4 (7,41 %) та 19 (35,18 %) пацієнтів.

Групи чоловіків із ГХ з андрогенним дефіцитом та без недостатності тестостерону вірогідно відрізнялись між собою за значеннями центрального аортального тиску: САТао у першій групі був вищим на 10,22 % ( $p=0,037$ ), ДАТао – на 21,55 % ( $p=0,046$ ) порівняно з другою, ПАТао – на 51,14 % ( $p=0,022$ ), серАТао – на 6,92 % ( $p=0,034$ ) порівняно з другою групою.

Пацієнти з асоційованим перебігом ГХ та андрогенного дефіциту мали більш виражені порушення пружно-еластичних властивостей артерій у порівнянні з чоловіками з ГХ з нормальним рівнем тестостерону. Так, медіани аоШПХ, АІХао стандартизованого та прямого індексів аугментації у пацієнтів першої групи істотно перевищували аналогічний показник другої групи на 24,05 % ( $p=0,020$ ), 29,82 % ( $p=0,047$ ), 41,03 % ( $p=0,036$ ) і 4,48 % ( $p=0,045$ ) відповідно.

За даними ехокардіографічного обстеження значущих відмінностей між чоловіками в залежності від рівня ЗТ стосовно фракції викиду (ФВ) та розмірів камер серця не було, тоді як товщина міжшлуночкової перетинки (ТМШП) у пацієнтів першої групи на 9,30 % ( $p=0,036$ ) перевищувала аналогічний показник другої групи, товщина задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ) – на 9,38 % ( $p=0,012$ ), значення ІММ ЛШ – на 5,97 % ( $p=0,022$ ). Хворі з андрогенним дефіцитом мали статистично значуще порушення переважно поздовжнього компоненту деформації у вигляді зменшення глобального поздовжнього стрейну на 19,43 %, ( $p=0,002$ ) та його швидкості на 25,00 % ( $p=0,004$ ) порівняно з другою групою.

Істотними також виявились відмінності між першою та другою групою щодо показників циркулярного стрейну та його швидкості, тоді як показники радіального стрейну не відрізнялись. Для пацієнтів з ГХ та зниженим рівнем ЗТ характерною була наявність діастолічної дисфункції, що виражалось у суттєвому зниженні середньої швидкості  $E'$  (на 30,00 %;  $p=0,012$ ) і збільшенні середніх значень  $E/E'$  (на 18,31 %;  $p=0,038$ ) порівняно із пацієнтами другої групи, при цьому істотно нижчими були значення септальної і середньої швидкостей мітрального кільця.

Проведений багатофакторний регресійний аналіз підтвердив дані кореляційного аналізу щодо негативного впливу недостатності тестостерону на підвищення показників ДМАТ, центрального аортального тиску, прогресування артеріальної жорсткості та розвиток субклінічної систолічної та діастолічної дисфункції ЛШ.

Згідно з дизайном дослідження, всім пацієнтам із ГХ призначали комбіновану антигіпертензивну терапію ірбесартаном 150 мг 1 раз на добу і ніфедипіном пролонгованої дії у добовій дозі 40 мг з або без включення до схеми лікування фенібуту 250 мг 2 рази на добу. В залежності від застосованої терапії чоловіки з ГХ були рандомізовані до чотирьох підгруп: 1А підгрупа ( $n=26$ ) – хворі на ГХ з андрогенним дефіцитом, які додатково до комбінованої антигіпертензивної терапії приймали фенібут, 1Б підгрупа ( $n=33$ ) – хворі на ГХ з андрогенним дефіцитом – приймали тільки ірбесартан і ніфедипін; 2А підгрупа ( $n=31$ ) – чоловіки з ГХ без дефіциту андрогенів із додаванням фенібуту до антигіпертензивних препаратів, 2Б підгрупа ( $n=23$ ) – хворі на ГХ без андрогенного дефіциту) отримували лише ірбесартан і ніфедипін. Тривалість спостереження склала 12 тижнів. Критерієм ефективності антигіпертензивної терапії вважали досягнення цільового рівня АТ за даними офісного вимірювання ( $<140/90$  мм рт.ст.) та/або за результатами ДМАТ ( $<130/80$  мм рт.ст) (ESH/ESC, 2013).

При аналізі динаміки досліджуваних гормонів під впливом лікування у хворих з андрогенним дефіцитом, що приймали фенібут додатково до антигіпертензивної терапії, спостерігалось збільшення рівнів ЗТ (на 29,72 %;  $p=0,0002$ ), ВТ (на 28,08 %;  $p=0,0003$ ) та зменшення вмісту пролактину (на 10,68 %;  $p=0,008$ ), в той час як у групі пацієнтів з недостатністю андрогенів, яким не призначали фенібут, медіана концентрації пролактину на тлі лікування зросла на 10,26 % ( $p=0,003$ ) за відсутності статистично значущих змін рівнів обох форм тестостерону. Вміст пролактину у підгрупах без андрогенного дефіциту зазнав подібних змін до хворих 1А і 1Б підгруп, вірогідно зменшуючись при прийомі фенібуту.

На тлі лікування найбільш виражена позитивна динаміка загальної оцінки за опитувальником AMS спостерігалась у пацієнтів, що приймали фенібут: у групі 1А загальний бал знизився на 10,0 % ( $p=0,005$ ), у групі 2А – на 11,1 %, у групі 1Б – на 11,1 %, у групі 2Б – на 11,1 %.

( $p=0,011$ ), як і в групах 1Б і 2Б, де зміни також виявились статистично значущими (4,9 %;  $p=0,026$  та 9,1 %;  $p=0,019$  відповідно). Кількість балів за сексуальним доменом достовірно зменшилась лише в підгрупах 1А на 23,08 % ( $p=0,009$ ) та 2А на 18,18 % ( $p=0,012$ ), як і оцінка за психологічною підшкалою (15,4 %;  $p=0,018$ , та 10,00 %;  $p=0,037$  в 1А і 2А підгрупах відповідно).

Під впливом призначеної терапії цільових офісних значень АТ досягли 76,92 % пацієнтів групи 1А, 69,70 % – 1Б, 70,97 % – 2А та 69,57 % – 2Б групи. Порівняння параметрів ДМАТ до та після лікування дозволило визначити значуще зниження серСАТа (в 1А групі на 14,2 %;  $p=0,012$ , 1Б – на 11,6 %;  $p=0,017$ , 2А – на 14,5 %;  $p=0,007$ , 2Б – на 14,8 %;  $p=0,006$ ), середнього САТ в пасивний період (серСАТп) (на 7,8 %, 14,1 %, 9,7 % та 13,5 % у групах відповідно;  $p<0,05$ ), зменшення рівня серДАТа також було достовірним в усіх групах, а динаміка середнього ДАТ в нічні години (серДАТп) виявилась незначущою. Призначена комбінація антигіпертензивних препаратів та фенібуту сприяла досягненню нормативних показників варіабельності як САТ, так і ДАТ в активний та пасивний періоди, вірогідна позитивна динаміка була характерною і для показників індексу часу гіпертензії ( $p<0,05$  в усіх групах). В процесі лікування частка пацієнтів, що мали несприятливий добовий профіль АТ, істотно зменшилась серед усіх пацієнтів із ГХ: кількість «діперів» в 1А групі зросла на 33,6 %, в 1Б – на 32,3 %, 2А – на 15,4 %, 2Б – на 9,6 %, кількість «найт-пікерів» суттєво зменшилась в усіх групах.

При порівнянні показників ліпідограми до та після лікування статистично значущої динаміки лабораторних даних не спостерігалось, проте відзначалось вірогідне зменшення рівня розрахункового РХС у пацієнтів 2А і 2Б групи, медіани РХС після лікування склали 0,01 [0,00; 0,01] ммоль/л ( $p=0,020$ ) і 0,00 [0,00; 0,01] ммоль/л ( $p=0,002$ ) відповідно. На тлі проведеного лікування спостерігалось суттєве зменшення частки пацієнтів високого ризику за всіма використовуваними шкалами в 1А підгрупі: за Фремінгемською шкалою – на 11,54 %, PROCAM – на 23,07 %, SCORE – на 3,85 %, у підгрупі 2А – на 6,45 %, 12,9 % і 6,45 % відповідно. Хворі 1Б і 2Б підгруп, які не приймали фенібут, мали менш виражене зниження серцево-судинного ризику.

Показники центрального аортального тиску також зазнали статистично значущих позитивних змін на тлі лікування. Найбільше зниження для величин ПАТао, ДАТао і серАТао спостерігалось в 1А групі.

Дослідження жорсткості артерій у динаміці лікування продемонструвало вірогідне покращення показників аоШПХ, АІХ75, ампліфікації пульсового тиску (РРА), часу розповсюдження відбитої хвилі (RWTT), максимальної швидкості приросту АТ ( $dP/dt$ ) та кардіо-кісточкового васкулярного індексу (CAVІа) в усіх групах спостереження, найбільших змін зазнали АІХ та АІХао у хворих 1А (на 25,00 %;  $p=0,028$  та 14,29 %;  $p=0,036$  відповідно) та 1Б підгруп (на 20,69 %;



$p=0,031$  та 12,28 %;  $p=0,043$  відповідно). Відсоток зниження аоШПХ у 2А і 2Б групах був зіставним (близько 10 %) при значно менш вираженій динаміці в 1Б підгрупі (5,15 %).

На тлі лікування статистично значущої динаміки розмірів камер серця та ФВ ЛШ в жодній із груп не спостерігалось, проте достовірні відмінності зафіксовані щодо ТМШП, ТЗСЛШ, ІММ ЛШ у пацієнтів з андрогенним дефіцитом, яким призначали фенібут. Вірогідних змін зазнали також показники систолічної і діастолічної функції ЛШ. Так, значення глобального поздовжнього стрейну збільшилось у підгрупі 1А на 13,08 % ( $p=0,015$ ), 1Б – на 8,31 % ( $p=0,021$ ), 2А – на 4,54 % ( $p=0,018$ ) та на 2,63 % ( $p=0,022$ ) – в 2Б. Статистично значущими були зміни показників септальної (Е` септ) та середньої (Е` сер) швидкостей Е` і співвідношення Е/Е` у хворих 1А групи: Е` септ зросла на 14,29 % ( $p=0,004$ ), Е` сер на 12,50 % ( $p=0,013$ ), значення Е/Е` зменшилось на 6,10 % ( $p=0,032$ ). Вірогідне підвищення Е`сер і зменшення індексу Е/Е` спостерігалось і в інших групах лікування.

Отже, наявність андрогенного дефіциту в чоловіків з ГХ II стадії сприяє підвищенню офісних і середньодобових значень АТ, формуванню несприятливого добового профілю АТ та дисліпідемії, зростанню сумарного серцево-судинного ризику, а також чинить негативний вплив на процеси кардіоваскулярного ремоделювання. Призначення комбінованого антигіпертензивного лікування ірбесартаном і ніфедипіном з додаванням фенібуту сприяє досягненню цільових значень АТ, зменшення жорсткості артерій, покращенню параметрів систолічної і діастолічної функції ЛШ на тлі вірогідного підвищення рівня загального і вільного тестостерону та статистично значущого зниження вмісту пролактину.

## ВИСНОВКИ

1. В Україні гіпертонічна хвороба відіграє провідну роль у формуванні сучасних негативних медико-демографічних тенденцій шляхом впливу на основні показники здоров'я: захворюваність, смертність, інвалідність, тривалість та якість життя населення. Андрогенний дефіцит у чоловіків обтяжує перебіг артеріальної гіпертензії, призводить до підвищення серцево-судинного ризику та погіршує прогноз. На сьогодні залишаються невирішеними питання щодо ролі статевих гормонів у становленні та прогресуванні гіпертонічної хвороби, їх впливу на показники артеріального тиску, ліпідного профілю, ремоделювання серця і судин. У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та оптимізоване вирішення актуального завдання сучасної кардіології, що полягає в удосконаленні підходів до діагностики та лікування ГХ II стадії у чоловіків з андрогенним дефіцитом на підставі вивчення сироваткових рівнів тестостерону

та пролактину, показників добового моніторування артеріального тиску, центрального аортального тиску, кардіоваскулярного ремоделювання.

2. На підставі порівняння результатів скринінгу андрогенного дефіциту за анкетами AMS, MMAS, ADAM і qADAM та за рівнем загального тестостерону у чоловіків із ГХ II стадії продемонстровані переваги використання анкети AMS для виявлення симптомів гіпогонадізму як інструмента з оптимальною чутливістю (85,00 %), специфічністю (86,79 %), точністю (85,84 %), позитивним (87,93 %) та негативним (83,63 %) прогностичними значеннями.

3. У чоловіків з ГХ II стадії за наявності андрогенного дефіциту на тлі вірогідного зниження рівнів загального (на 49,85 %;  $p < 0,001$ ) і вільного (на 19,12 %;  $p < 0,001$ ) тестостерону спостерігається підвищення концентрації пролактину (на 26,31 %;  $p = 0,013$ ) порівняно з пацієнтами з ГХ без гіпоандрогенії, при цьому тільки вміст вільного тестостерону статистично значуще залежить від віку ( $r = -0,63$ ;  $p = 0,04$ ), величини співвідношень ОТ/ОС ( $r = -0,86$ ;  $p = 0,04$ ) та ОТ/зріст ( $r = -0,61$ ;  $p = 0,03$ ), що узгоджується з результатами факторного аналізу.

4. Встановлено, що пацієнти з поєднаним перебігом ГХ та андрогенного дефіциту, порівняно з хворими на ГХ з нормальним рівнем андрогенів, мають вищі рівні загального холестерину ( $p = 0,012$ ), ЛПНЩ ( $p = 0,044$ ), ЛПВЩ ( $p = 0,024$ ) та ремнантного холестерину ( $p = 0,011$ ), при цьому порушення ліпідного обміну прогресують зі зниженням концентрації загального тестостерону, що підтверджується наявністю його статистично значущих кореляцій із загальним холестерином ( $r = -0,27$ ;  $p = 0,013$ ), ЛПВЩ ( $r = -0,23$ ;  $p = 0,033$ ) та ремнантним холестерином ( $r = -0,21$ ;  $p = 0,001$ ).

5. Наявність андрогенного дефіциту у чоловіків із ГХ II стадії асоціюється з більшою часткою осіб з високим кардіоваскулярним ризиком за Фремінгемською шкалою (55,93 %), шкалами SCORE (50,84 %) та PROCAM (66,10 %) у порівнянні з чоловіками з нормальним вмістом тестостерону (42,59 %, 38,89 % та 35,19 % відповідно). Разом з тим, рівень загального тестостерону негативно корелює з медіаною ризику серцево-судинних подій лише за шкалою PROCAM ( $r = -0,43$ ;  $p = 0,024$ ), що дає можливість розглядати її в якості пріоритетної для стратифікації кардіоваскулярного ризику у чоловіків з андрогенним дефіцитом.

6. Визначено, що у чоловіків поєднаний перебіг ГХ II стадії та андрогенного дефіциту супроводжується вірогідно більшими показниками середнього САТ (на 9,43 %;  $p = 0,010$ ) та варіабельності САТ (на 24,32 %;  $p = 0,004$ ) в активний період, середнього ПАТ за добу (на 17,02 %;  $p = 0,048$ ), що сприяло формуванню прогностично несприятливих добових профілей АТ у вигляді переважання «нон-діперів» (38,98 %) та «найт-пікерів» (23,74 %). Рівні центрального аортального тиску: САТао, ДАТао, ПАТао та СерАТао також є вірогідно вищими в осіб з ГХ та гіпоандрогенією.

7. Доведено, що інтенсивність процесів кардіоваскулярного ремоделювання при ГХ II стадії зростає за наявності андрогенного дефіциту, що виражається у вірогідних змінах як показників пружно-еластичних властивостей артерій: підвищенні аоШПХ (на 24,05 %;  $p=0,020$ ), зниженні стандартизованого (на 41,03 %;  $p=0,036$ ) і прямого (на 4,48 %;  $p=0,045$ ) індексів аугментації та меншим часом розповсюдження відбитої хвилі (на 9,22 %;  $p=0,040$ ), так і параметрів структурно-функціональної перебудови серця: потовщенні МШП і ЗСЛШ, збільшенні ІММ ЛШ, розвитку систолічної дисфункції ЛШ у вигляді редукції глобального поздовжнього (на 19,43 %;  $p=0,002$ ), циркулярного (на 16,60 %;  $p=0,034$ ) стрейнів і їхніх швидкостей та порушенні діастолічної функції, визначеної за зниженням середньої швидкості  $E'$  (на 30,00 %;  $p=0,012$ ) і зростанням співвідношення  $E/E'$  (на 18,31 %;  $p=0,038$ ).

8. Встановлена наявність статистично значущих взаємозв'язків рівня ВТ з показниками ДМАТ: серСАТа ( $r=-0,48$ ;  $p=0,002$ ), серСАТп ( $r=-0,45$ ;  $p=0,003$ ) та варСАТа ( $r=-0,36$ ;  $p=0,050$ ), тоді як вміст ЗТ з параметрами ДМАТ не пов'язаний. Дефіцит андрогенів корелює з параметрами жорсткості артерій: серАТао та САТао, прямим та аортальним індексами аугментації. Статистично значущою є асоціація обох форм тестостерону з порушенням систолічної (зменшення глобального поздовжнього стрейну, його швидкості і глобального циркулярного стрейну) та діастолічної функції ЛШ. Рівень пролактину вірогідно корелював з серСАТа ( $r=+0,36$ ;  $p=0,013$ ), варСАТп ( $r=+0,32$ ;  $p=0,010$ ) і варДАТп ( $r=+0,42$ ;  $p=0,016$ ) та аоШПХ ( $r=+0,51$ ;  $p=0,011$ ). Багатофакторний регресійний аналіз підтвердив вплив ЗТ, ВТ та пролактину на перебіг артеріальної гіпертензії та процеси структурно-функціональної перебудови серця і судин.

9. Додавання фенібуту до 12-тижневої комбінованої антигіпертензивної терапії ірбесартаном і ніфедипіном має переваги у пацієнтів із ГХ за наявності андрогенного дефіциту, що асоціюється з досягненням цільових рівнів АТ у переважній більшості хворих (76,92 %) за даними офісного вимірювання, більш суттєвим покращенням показників ДМАТ, кардіоваскулярного ремоделювання, супроводжується більш значним зниженням серцево-судинного ризику за шкалою PROCAM на тлі статистично значущого підвищення рівнів загального (на 29,72 %,  $p=0,0002$ ), вільного тестостерону (на 28,08 %,  $p=0,0003$ ) та достовірного зниження концентрації пролактину (на 10,68 %,  $p=0,008$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У чоловіків із ГХ II стадії для скринінгу андрогенного дефіциту слід використовувати опитувальник AMS. За сумарної оцінки вище 27 балів рекомендовано подальше визначення концентрації загального тестостерону сироватки крові для лабораторного підтвердження гіпогонадізму.

2. Підвищення співвідношень обводу талії до обводу стегон та обводу талії до зросту у чоловіків з ГХ II стадії може розглядатися як додаткове показання для проведення скринінгу андрогенного дефіциту.

3. Для стратифікації серцево-судинного ризику у чоловіків з ГХ II стадії на тлі зниження рівня тестостерону доцільно використовувати шкалу PROCAM.

4. З метою підвищення ефективності лікування артеріальної гіпертензії, корекції показників кардіоваскулярного ремоделювання та позитивного впливу на сироваткові рівні загального, вільного тестостерону та пролактину чоловікам з ГХ II стадії за наявності андрогенного дефіциту рекомендовано додавати до комбінованого антигіпертензивного лікування ірбесартаном і ніфедипіном фенібут по 250 мг двічі на добу протягом 12 тижнів.

## СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

**Наукові праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації:**

1. Візір В.А., Насоненко О.В., Садовов А.С. Динаміка у процесі лікування концентрації тестостерону та пролактину, показників артеріального тиску й кардіоваскулярного ремоделювання в чоловіків із гіпертонічною хворобою та андрогенним дефіцитом. *Запорозж. мед. журн.* 2019. Т. 21, №4 (115). С. 428-436. URL: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2019.4.173172> (Здобувачем здійснено відбір хворих, інструментальне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовка статті до друку).

2. Prolactin in hypertensive men with androgen deficiency: an éminence grise? / V. A. Vizir, O. V. Nasonenko, O. V. Demidenko, A. S. Sadowov *Wiadomości Lekarskie.* 2019. Vol. 72, N 3. P. 357-361 (Здобувачу належить ідея статті, проведено огляд літератури, відбір хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, написання та оформлення статті).

3. Візір В. А., Садовов А. С., Насоненко О. В. Оцінка серцево-судинного ризику в чоловіків із гіпертонічною хворобою на тлі андрогенного дефіциту. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2018. № 1. С.61-67. URL: <http://dx.doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i1.8475> (Здобувачу належить ідея статті, проведено відбір та інструментальне обстеження хворих, статистичну обробку, підготовлено статтю до друку).

4. Візір В. А., Приходько І. Б., Насоненко О. В. Стан діастолічної функції лівого шлуночка у чоловіків із гіпертонічною хворобою та андрогенним дефіцитом. *Art of Medicine.* 2018. № 3 (7). С. 22-25. (Здобувачем проведено відбір пацієнтів, їх інструментальне обстеження, статистичний аналіз отриманих даних, написання та оформлення статті).

5. Візір В. А., Насоненко О. В. Особливості ліпідного профілю у чоловіків із гіпертонічною хворобою за наявності андрогенного дефіциту. *Журн. клінічних та експерим. мед. досліджень*. 2018. Т. 6, №2. С. 215–220. URL: [http://dx.doi.org/10.21272/jcemr.2018.6\(2\):215–220](http://dx.doi.org/10.21272/jcemr.2018.6(2):215-220) (Здобувачем проведено відбір хворих, інструментальне обстеження пацієнтів, статистичний аналіз отриманих даних, узагальнення та підготовка статті до друку).

6. Vizir V. A., Sadowov A. S., Nasonenko O. V. Features of blood pressure variability and arterial stiffness in hypertensive men with androgen deficiency. *Запорозж. мед. журн.* 2016. № 4 (97). С. 16–20. URL: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2016.4.79893> (Здобувачем проведено огляд літератури, відбір хворих, статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено статтю до друку).

7. Vizir V. A., Sadowov A. S., Nasonenko O. V. Age-related changes in myocardial deformation and arterial stiffness in hypertensive males. *Запорозж. мед. журн.* 2016. №6 (99). С. 21–24. URL: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1210.2016.6.85487> (Здобувачу належить ідея статті, проведено відбір та інструментальне обстеження хворих, статистична обробка, написання та оформлення статті).

#### **Опубліковані праці апробаційного характеру:**

8. Візір В. А., Насоненко О. В. Пружно-еластичні властивості артерій у чоловіків із гіпертонічною хворобою у залежності від рівня тестостерону. *Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Харків, 20 квіт. 2018 р.). С. 32 (Здобувачеві належить ідея тез, проведено інструментальне обстеження пацієнтів у процесі лікування, статистична обробка отриманих даних, написання та оформлення тез).

9. Nasonenko O., Vizir V., Sadowov A. Lipid profile in hypertensive men with androgen deficiency. *Atherosclerosis*. 2018. Vol. 275. P. e222. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.699> (Здобувачеві належить ідея тез, проведено інструментальне обстеження пацієнтів, статистична обробка та аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).

10. Nasonenko O., Vizir V. Left ventricular diastolic function and arterial stiffness in hypertensive men with low testosterone. *J. Hypertens.* 2018. Vol. 36. E-Suppl. 3. P. e240. URL: <http://dx.doi.org/10.1097/01.hjh.0000648983.12481.36> (Здобувачеві належить ідея тез, проведено інструментальне обстеження пацієнтів, аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез).

11. Візір В. А., Деміденко О. В., Насоненко О. В. Стан жорсткості артерій та показників добового моніторування артеріального тиску у чоловіків із гіпертонічною хворобою різних вікових груп. *Медицина наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів* : матеріали міжнар. наук.-практ.

конф. (м. Львів, 21-22 квіт. 2017 р.). Львів, 2017. С.32-34 (*Здобувачеві належить ідея тез, проведено інструментальне обстеження пацієнтів, статистична обробка та аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез*).

12. Насоненко О. В. Динаміка показників жорсткості артерій та деформації міокарда під впливом комбінованої терапії ірбесартаном та ніфедипіном. *Сучасні аспекти медицини та фармації-2017* : тези доп. всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених і студентів з міжнар. участю, присвяч. Дню науки (м. Запоріжжя, 11-12 трав. 2017 р.). Запоріжжя, 2017. С. 99.

13. Nasonenko O. V. The role of aging in cardiovascular remodeling in hypertensive men *Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine* : international research and practice conference (Lublin, Republic of Poland, April 28–29, 2017). Lublin, 2017. P.65-68.

14. Насоненко О. В. Проблема андрологічного старіння у кардіологічній практиці. *Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI ст.* : зб. тез наук. робіт учасників наук.-практ. конф. (м. Одеса, 14-15 квіт. 2017 р.). Одеса, 2017. С.51-55.

15. Насоненко О.В. Особливості кардіоваскулярного ремоделювання у чоловіків із гіпертонічною хворобою. *Інновації в медицині: досягнення молодих вчених* : матеріали 40-ої ювіл. наук.-практ. конф. молодих вчених НМАПО ім. П.Л. Шупика з міжнар. участю, присвяч. Дню науки (м. Київ, 18 трав. 2017 р.). К., 2017. С.110-112.

16. Nasonenko O. Age-related testosterone decline and cardiovascular remodeling in hypertensive men. *Eur. Heart J.* 2017. Vol. 38 (Suppl.). P.66.

17. Особливості кардіального ремоделювання у чоловіків із гіпертонічною хворобою на тлі андрогенного дефіциту / В. А. Візір, О. В. Насоненко, А. С. Садомов, О. В. Деміденко. *Сучасні погляди на діагностику, лікування, реабілітацію. Мультидисциплінарний підхід в практиці лікаря-інтерніста, інновації, здобутки, перспективи з позицій доказової медицини та європейського досвіду* : тези за матеріалами всеукр. наук.-практ. конф. (м. Запоріжжя, 14-15 вер. 2017 р.). Запоріжжя, 2017. С.9-10 (*Здобувачеві належить ідея тез, проведено інструментальне обстеження пацієнтів у процесі лікування, статистична обробка та аналіз отриманих даних, написання та оформлення тез*).

18. Насоненко О. В. Добове моніторування артеріального тиску у чоловіків з гіпертонічною хворобою II стадії за наявності симптомів андрогенного дефіциту. *Укр. кардіол. журн.* 2017. Додаток 1 : Матеріали XVIII Нац. конгресу кардіологів України (м. Київ, 20–22 вер. 2017 р.). С. 27-28.

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

19. Пат. 126013 Україна, МПК (2018.01) А61К 31/00, А61Р 9/00. Спосіб оптимізації лікування чоловіків із гіпертонічною хворобою та андрогенним дефіцитом / В. А. Візір, О. В. Насоненко. № u2018 02135 ; заявл. 01.03.18 ;

опубл. 25.05.18, Бюл. № 10 (Здобувачем проведено патентно-інформаційний пошук, практична апробація способу та оформлення заявки).

## АНОТАЦІЯ

**Насоненко О.В. Оптимізація діагностики та лікування гіпертонічної хвороби II стадії у чоловіків з андрогенним дефіцитом.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.11 – кардіологія. – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2019.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності діагностики та лікування гіпертонічної хвороби (ГХ) II стадії у чоловіків з андрогенним дефіцитом на підставі вивчення сироваткових рівнів тестостерону та пролактину, показників добового моніторування артеріального тиску, центрального аортального тиску, кардіоваскулярного ремоделювання.

Обстежено 113 чоловіків із ГХ, які в залежності від рівня загального тестостерону (ЗТ) були розподілені на групи: концентрація ЗТ сироватки осіб першої групи (n=59) була нижчою за 2,5 нг/мл, пацієнтів другої групи (n=54) –  $\geq 2,5$  нг/мл. До контрольної групи увійшли 27 практично здорових чоловіків, зіставних за віком, індексом маси тіла та статусом паління.

За результатами аналізу сироваткових рівнів досліджуваних гормонів встановлене вірогідне підвищення концентрації пролактину (на 26,31 %;  $p=0,013$ ) на тлі зниження ЗТ (на 49,85 %;  $p=0,0003$ ) і вільного тестостерону (ВТ) (на 19,12 %;  $p<0,001$ ) у чоловіків із ГХ та андрогенним дефіцитом у порівнянні з пацієнтами з ГХ без гіпоандрогенії.

На основі проведеного анкетування з застосуванням опитувальників AMS, MASSQ, ADAM, qADAM була обґрунтована валідність AMS для виявлення симптомів недостатності тестостерону на основі порівняння чутливості, специфічності, точності, позитивного і негативного прогностичного значення досліджуваних анкет.

У чоловіків з поєднаним перебігом ГХ та андрогенного дефіциту спостерігались порушення ліпідного обміну, що виражалося у вірогідному підвищенні концентрацій ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) та ремнантного холестерину на тлі достовірного зниження ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ). Порівняння показників кардіоваскулярного ризику за Фремінгемською шкалою, шкалами SCORE та PROCAM дозволило визначити, що зниження концентрації ЗТ у чоловіків із ГХ II стадії асоціюється з наявністю високого ризику за Фремінгемською шкалою (у 55,93 % осіб), шкалами SCORE (у 50,84 %) та PROCAM (у 66,10 % пацієнтів з ГХ та андрогенним дефіцитом).

Встановлено, що наявність андрогенного дефіциту у хворих першої групи порівняно з пацієнтами з ГХ з нормальним рівнем тестостерону супроводжується вірогідно вищими показниками добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) за відсутності достовірних відмінностей стосовно показників офісного вимірювання артеріального тиску, більшими значеннями швидкості розповсюдження пульсової хвилі аортою, індексу аугментації, товщини міжшлуночкової перетинки та задньої стінки лівого шлуночка (ЛШ), індексу маси міокарда лівого шлуночка без зміни розмірів порожнин серця та фракції викиду ЛШ, порушенням систолічної функції ЛШ у вигляді редукації глобальних поздовжнього, циркулярного стрейнів та їхніх швидкостей, а також асоціюється з прогресуванням діастолічної дисфункції.

Під впливом лікування ірбесартаном і ніфедипіном з додаванням фенібуту у чоловіків із ГХ II стадії з андрогенним дефіцитом спостерігалась вірогідна позитивна динаміка щодо вираженості симптомів андрогенного дефіциту за загальним балом, сексуальним і психологічним доменами опитувальника AMS на тлі збільшення рівнів ЗТ (на 29,72 %;  $p=0,0002$ ), ВТ (на 28,08 %;  $p=0,0003$ ) та зменшення вмісту пролактину (на 10,68 %;  $p=0,008$ ). Відзначене більш значуще зниження показників АТ за результатами як офісного вимірювання, так і ДМАТ, центрального аортального тиску, зменшення жорсткості артерій, покращення параметрів систолічної і діастолічної функції ЛШ у хворих, яким додатково призначали фенібут.

**Ключові слова:** гіпертензія, артеріальний тиск, тестостерон, пролактин, ірбесартан, ніфедипін, фенібут.

## АННОТАЦІЯ

**Насоненко А.В. Оптимизация диагностики и лечения гипертонической болезни II стадии у мужчин с андрогенным дефицитом. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.**

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук (доктора философии) по специальности 14.01.11 – кардиология. – Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, Запорожье, 2019.

Диссертационная работа посвящена повышению эффективности диагностики и лечения гипертонической болезни (ГБ) II стадии у мужчин с андрогенным дефицитом на основании изучения сывороточных уровней тестостерона и пролактина, показателей суточного мониторинга артериального давления, центрального аортального давления, кардиоваскулярного ремоделирования.

Установлено, что наличие андрогенного дефицита у мужчин с ГБ II стадии приводит к повышению среднесуточных значений АД и его вариабельности,



формированию неблагоприятного суточного профиля АД, повышению кардиоваскулярного риска, способствует развитию дислипидемии и структурно-функциональной перестройки сердца и сосудов.

Показано позитивное влияние комбинированной антигипертензивной терапии ирбесартаном и нифедипином с добавлением фенибута на показатели суточного мониторирования АД и параметры кардиоваскулярного ремоделирования у мужчин с ГБ II стадии, уровни общего, свободного тестостерона и пролактина.

**Ключевые слова:** гипертензия, артериальное давление, тестостерон, пролактин, ирбесартан, нифедипин, фенибут.

## ANNOTATION

**Nasonenko O.V. Optimization of diagnostics and treatment of stage II hypertension in men with androgen deficiency. – Qualified scientific work as a manuscript.**

Thesis for a degree of a Candidate of Medical Sciences (Ph.D.) on the specialty 14.01.11 – Cardiology. – Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2019.

Thesis is devoted to more effective diagnostics and treatment of essential hypertension stage II in men with androgen deficiency by studying serum levels of testosterone and prolactin, parameters of 24h blood pressure monitoring, central aortic pressure, cardiovascular remodeling.

It has been established that the presence of androgen deficiency in men with stage II hypertension leads to an increase in the average daily values of blood pressure and its variability in 24-hour blood pressure monitoring (24-BPM), the formation of an unfavorable daily blood pressure profile, an increase in cardiovascular risk. It also contributes to the development of dyslipidemia, structural and functional rearrangement of the heart and blood vessels.

The effect of combined antihypertensive therapy with irbesartan and nifedipine with the addition of phenibut on values of BP in 24-hour blood pressure monitoring (24-BPM) and parameters of cardiovascular remodeling in men with stage II hypertension was clarified, taking into account the effect of the prescribed treatment regimen on the levels of total, free testosterone and prolactin.

**Key words:** hypertension, blood pressure, testosterone, prolactin, irbesartan, nifedipine, phenibut.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ADAM	– Опитувальник щодо андрогенного дефіциту у чоловіків у процесі старіння (Androgen Deficiency in the Aging Male questionnaire)
AMS	– Шкала симптомів андропаузи (Aging Male's Symptoms scale)
MMAS	– Опитувальник Массачусетського дослідження старіння чоловіків (Massachusetts Male Aging Study questionnaire)
АГ	– артеріальна гіпертензія
AIX	– прямий індекс аугментації
AIX75	– стандартизований індекс аугментації
AIXao	– аортальний індекс аугментації
qADAM	– кількісний еквівалент Опитувальника щодо андрогенного дефіциту у чоловіків у процесі старіння (quantitative Androgen Deficiency in the Aging Male questionnaire)
aoШПХ	– швидкість розповсюдження пульсової хвилі аортою
АТ	– артеріальний тиск
варДАТа	– варіабельність діастолічного артеріального тиску в активний період
варДАТп	– варіабельність діастолічного артеріального тиску в пасивний період
варСАТа	– варіабельність систолічного артеріального тиску в активний період
варСАТп	– варіабельність систолічного артеріального тиску в пасивний період
ВТ	– вільний тестостерон
ГХ	– гіпертонічна хвороба
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ДАТао	– центральний діастолічний артеріальний тиск
ДМАТ	– добове моніторування артеріального тиску
ЗТ	– загальний тестостерон
ІММ ЛШ	– індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІМТ	– індекс маси тіла
ЛШ	– лівий шлуночок
ОС	– обвід стегон
ОТ	– обвід талії
САТао	– центральний систолічний артеріальний тиск
серАТао	– середній центральний аортальний тиск
СерДАТа	– середній діастолічний артеріальний тиск в активний період
СерДАТп	– середній діастолічний артеріальний тиск в пасивний період
СерПАТ24	– середній пульсовий артеріальний тиск за добу
серПАТао	– центральний пульсовий артеріальний тиск
СерСАТа	– середній систолічний артеріальний тиск в активний період
СерСАТп	– середній систолічний артеріальний тиск в пасивний період
ТЗСЛШ	– товщина задньої стінки лівого шлуночку
ТМШП	– товщина міжшлуночкової перетинки
ФВ	– фракція викиду лівого шлуночка

Підписано до друку 21.10.2019. Гарнітура Times New Roman  
Папір друкарський. Формат 60×90 1/16. Умовн. друк. арк. 1,0  
Наклад – 100 прим. Замовлення № 8573.  
Надруковано з оригінал-макету в типографії  
Запорізького державного медичного університету  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.