

МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ВІКОВОГО ГІПОГОНАДИЗМУ У ЧОЛОВІКІВ, ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Дніпровський державний медичний університет (м. Дніпро, Україна)

s.bucharsky@gmail.com

У сучасному світі особливо гостро постає питання надання допомоги хворим на серцево-судинні захворювання (ССЗ) та ішемічну хворобу серця (ІХС), адже серцево-судинні захворювання залишаються основною причиною смертності в Україні та світі. Незважаючи на те, що встановлено низку чинників, що впливають на серцево-судинний прогноз та перебіг ССЗ, зокрема ІХС, до яких належать вік, стать, паління, артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), порушення ліпідного обміну, фізична активність, генетичну схильність та інші, продовжується пошук нових факторів, що може допомогти у лікуванні та профілактиці ССЗ. Саме тому особливий інтерес викликає тема впливу гіпогонадізму у чоловіків на перебіг ССЗ. За результатами досліджень, віковий гіпогонадізм у чоловіків чинить негативний вплив на перебіг ІХС та ССЗ та погіршує серцево-судинний прогноз, тому дуже важливим питанням є розробка алгоритмів скринінгу чоловіків на андрогенний дефіцит. У проведене дослідження було включено 37 чоловіків, з хронічними формами ІХС, у віці від 45 до 65 років, що знаходилися на стаціонарному лікуванні. Хворим проводилося рутинне клінічне та параклінічне дослідження, окрім цього визначалися рівні загального та зв'язаного тестостерону плазми крові, простатспецифічного антигену (ПСА); виконувалося анкетування за опитувальником AMS (The Aging Males' Symptoms Scale, опитувальник для чоловіків на наявність вікових симптомів). За результатами дослідження виявлено, що його чутливість для виявлення андрогенного дефіциту складає 100%, тоді як специфічність – 67,7% відповідно. Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена між рівнем загального тестостерону та кількістю балів, отриманих за анкетуванням AMS, склав $-0,63$ ($p < 0,01$), що відповідає негативному кореляційному взаємозв'язку середнього ступеня вираженості. Таким чином, можна зробити висновок, що тестування за опитувальником AMS може бути застосоване для скринінгу на наявність андрогенного дефіциту у чоловіків, хворих на ІХС.

Ключові слова: андрогенний дефіцит, віковий гіпогонадізм, ішемічна хвороба серця.

Зв'язок з науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом планової комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини З ДДМУ: «Особливості структурно-функціональних змін серцево-судинної системи у хворих на артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця в поєднанні з коморбідною патологією», номер державної реєстрації 0117U004729

Вступ. На сьогоднішній день дуже важливим залишається питання надання допомоги пацієнтам з

серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), зокрема ішемічною хворобою серця (ІХС). На **рисунок 1** відображена смертність від ІХС та ССЗ у різних країнах світу.

За даними ВООЗ, частка неінфекційних захворювань в загальній структурі смертності складала 71% у 2016 р., тоді як у 2000 р. – 60%. Згідно даних дослідження Global Burden of Disease за 2019 рік, серцево-судинні захворювання є найчастішою причиною смертності в Україні, склавши 64,3% від загальної кількості смертей у 2019 р. [1]. Добре відомі фактори ризику ССЗ включають у себе артеріальну гіпертензію (АГ), дисліпідемію, генетичну схильність, паління, стать, вік старше 45 для чоловіків та період постменопаузи для жінок, цукровий діабет (ЦД). Але разом з цим ведеться пошук нових факторів ризику, які допомогли б краще зрозуміти етіопатогенез ІХС та інших ССЗ та знайти нові шляхи первинної та вторинної профілактики. Так, на сьогоднішній день залишається відкритим питання щодо впливу андрогенного дефіциту на перебіг ССЗ у чоловіків [2]. Існують дослідження, у яких встановлено зв'язок між захворюваністю на ІХС та гіпогонадізмом у чоловіків, також за даними досліджень встановлено прямий кореляційний взаємозв'язок між низьким рівнем загального тестостерону та рівнем смертності у чоловіків старше 40 років. Окрім того, існують відчизняні дослідження, де виявлено, що у чоловіків, хворих на ІХС та ЦД 2 типу був достовірно нижчий рівень загального тестостерону.

Також недостатньо вивчене питання впливу гіпогонадізму на ризик розвитку фібриляції передсердь (ФП) у чоловіків [3, 4]. За результатами проведених досліджень є дані, що вказують на негативний вплив андрогенного дефіциту на ризик ФП [5]. У дослідженні FINRISK, де визначався рівень загального тестостерону у сироватці крові у 7892 пацієнтів, з яких 3876 чоловіків, а 4016 жінок, віком 25-74 років, кінцевими точками були фібриляція передсердь або гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом. Середня тривалість спостереження становила 13,8 років. Загалом у 8% обстежуваних (629 пацієнтів) виникла фібриляція передсердь або ішемічний інсульт; при цьому було показано, що низький рівень тестостерону пов'язаний з підвищеним ризиком майбутньої фібриляції передсердь у чоловіків. Також було проведено дослідження статевих гормонів у 58 чоловіків з ФП, які мали задокументовану ФП та без структурних змін серця на ехокардіографії [6]. В контрольну групу було набрано 58 здорових чоловіків. В обох групах визначали рівні загального тестостерону та естрадіолу в сироватці крові. В результаті було визначено достовірно нижчий рівень тестостерону у групі пацієнтів з ФП у порівнянні з контрольною.

A



B



Рисунок 1 – смертність від ІХС та ССЗ у різних країнах світу за даними ВООЗ.

Існують клінічні дослідження, де показано позитивний вплив терапії тестостероном на коронарний та периферичний кровоток та ригідність периферичних артерій [7, 8]. У деяких дослідженнях виявлено, що терапія тестостероном у чоловіків з його дефіцитом зменшує вираженість ангінального синдрому, покращує толерантність до фізичних навантажень та якість життя [9, 10]. Також існують публікації про вплив замісної терапії тестостероном (ЗТТ) на перебіг ФП. Було проведено обсерваційне дослідження, в якому вивчалися взаємозв'язок між рівнем тестостерону та ризиком розвитку ФП та вплив ЗТТ на цей ризик. В результаті було показано, що низький рівень тестостерону пов'язаний зі збільшенням частоти ФП. Найбільш значне зниження частоти виникнення ФП спостерігалось у групі що отримувала ЗТТ [11].

Зважаючи на це, питання розробки алгоритму діагностики вікового гіпогонадизму у чоловіків, хворих на ІХС є дуже перспективним.

Мета: розробити алгоритми діагностики гіпогонадизму у чоловіків з ІХС.

Об'єкт і методи дослідження. У проспективне дослідження було включено 37 чоловіків, з хронічними формами ІХС (стабільна стенокардія напруження, постінфарктний кардіосклероз, атеросклеротичний кардіосклероз), що знаходились на стаціонарному лікуванні. Критеріями включення були: вік від 45 до 65 років, наявність інструментально та/або анамнестично підтвердженої хронічної ІХС згідно з рекомендаціями європейського товариства кардіологів. Критеріями виключення були: гострий коронарний синдром (гострий інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія), хронічна хвороба нирок 3-5 стадії, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, доброякісні та злоякісні утворення передміхурової залози та інші онкологічні захворювання.

Хворим проводилися наступні методи обстеження: загальноклінічні (опитування, огляд, заповнення

Таблиця – Вихідна характеристика хворих чоловіків, що були включені у дослідження

Показник	Усі обстежувані (n=37)
Вік	56 [54;60]
45-49	10,8% (4)
50-54	21,6%(8)
55-59	40,6% (15)
60-65	27% (10)
Паління	51,4%(19)
ПІКС	35,1% (13)
Підтверджений атеросклероз коронарних судин методом КАГ/КТ коронарографії	67,6% (25)
Стабільна стенокардія напруження 1 ФК	0 (0)
Стабільна стенокардія напруження 2 ФК	40,5% (15)
Стабільна стенокардія напруження 3 ФК	29,7% (11)
Стабільна стенокардія напруження 4 ФК	0 (0)
Мають ФП	45,9% (17)
Мають АГ	78,4% (29)
Мають ХСН	40,5% (15)
NYHA I ФК	21,6% (8)
NYHA II ФК	13,5% (5)
NYHA III ФК	5,4% (2)
NYHA IV ФК	0 (0)
ІМТ	25,5 [22,6;29;4]
Нормальна маса тіла	46% (17)
Надлишкова маса тіла	35,1% (13)
Ожиріння I ст	18,9% (7)

клінічної карти довготривалих спостережень); анкетування за опитувальником AMS, де хворому пропонується відповісти на 17 запитань, оцінивши вираженість вікових симптомів від 1 (симптом відсутній) до 5 (симптом дуже виражений) балів, після чого після чого підраховується сума балів, що може становити від 17 до 85 балів, сума балів ≤ 26 відповідає відсутності вікових симптомів, 27-36 – слабковираженим, 37-49 – середньовираженим, а ≥ 50 – вираженим віковим симптомам; лабораторні (загальний аналіз крові та сечі, глюкоза крові, коагулограма), біохімічні (показники ліпідного спектра плазми крові, АлАТ, АсАТ, загальний білірубін, креатинін з визначенням швидкості клубочкової фільтрації за формулою СКД-ЕРІ, сечова кислота), метод імуноферментного аналізу для дослідження рівнів загального та зв'язаного тестостерону плазми крові, простат специфічного антигену (ПСА); інструментальні (електрокардіографія, добове моніторування електрокардіограми, трансторакальна ехокардіографія, навантажувальні тести) для оцінки перебігу ішемічної хвороби серця у пацієнтів при наявності та відсутності андрогенного дефіциту, статистична обробка отриманих результатів. Вихідну характеристику хворих наведено у таблиці. У переважній більшості дані мали розподіл, що відрізняється від нормального, тому неперервні змінні наведені у вигляді медіани (Me) з за-

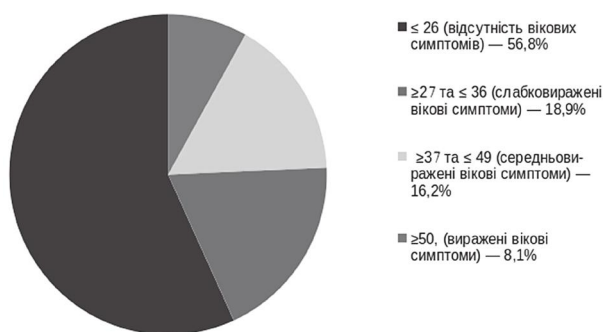


Рисунок 2 – Розподіл пацієнтів згідно балу, що отримано при опитуванні за опитувальником AMS.

значенням першого та третього квартилей [25; 75]. Зважаючи на відмінний від нормального розподіл показників, для оцінки кореляційного взаємозв'язку застосовувався коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Результати вважалися достовірними при $p < 0,05$.

Дослідження проводилося згідно з принципами Гельсінської декларації Світової медичної асоціації «Етичні засади медичних досліджень, що стосуються людських суб'єктів» (змінена в жовтні 2013 року). Письмова інформована згода була отримана від усіх хворих, які брали участь у дослідженні.

Результати дослідження та їх обговорення. Згідно результатів анкетування за опитувальником AMS, середній бал склав 24 [22, 36]; у пацієнтів з ФП бал склав 27 [22, 47], тоді як у пацієнтів без ФП – 22,5 [21,75, 29,25]; ($p > 0,05$ за критерієм Манна Уїтні), таким чином спостерігається тенденція до більшого балу за результатами опитування у пацієнтів з ФП, ніж у пацієнтів без клінічно значущих порушень ритму. У 56,8% пацієнтів (21 чоловіка) бал склав ≤ 26 , що відповідає відсутності вікових симптомів, у 18,9% (7 пацієнтів) бал був >26 та ≤ 36 , що відповідає слабковираженим віковим симптомам, у 16,2% (6 пацієнтів) бал був >36 та ≤ 49 , що відповідає середньовираженим віковим симптомам, та у 8,1% (3 пацієнта) бал склав ≥ 50 , що відповідає вираженим віковим симптомам. Розподіл пацієнтів згідно балу, що отримано

Кореляційний взаємозв'язок між рівнем загального тестостерону та кількістю балів, набраних за опитувальником AMS

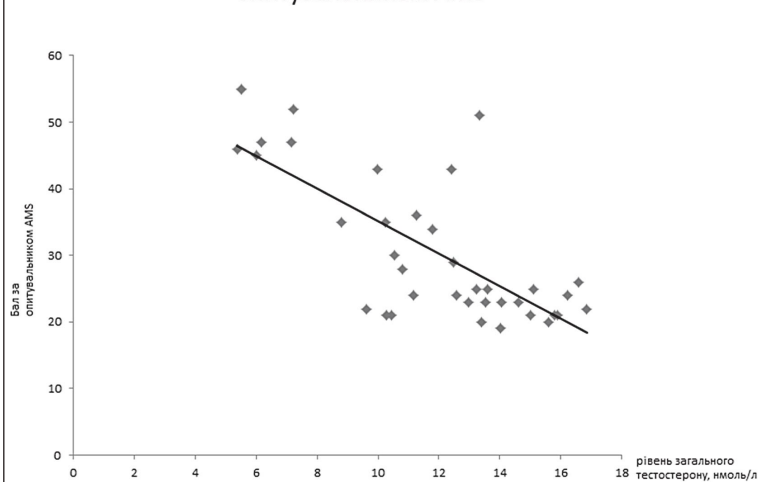


Рисунок 3 – Кореляційний взаємозв'язок між рівнем загального тестостерону та кількістю балів, набраних за опитувальником AMS.

при опитуванні за опитувальником AMS зображено на **рисунку 2**.

У 100% чоловіків з андрогенним дефіцитом бал склав >36, що відповідає середньовираженим та вираженим симптомам андрогенного дефіциту. Середній рівень загального тестостерону становив 12,48 нмоль/л [10,23, 14,06] (норма – 8,6-23,4 нмоль/л). Лабораторні ознаки андрогенного дефіциту було виявлено у 6 пацієнтів, що складає 16,2%, середній вік яких склав 60,2±5,4 роки. Таким чином, чутливість анкетування за опитувальником AMS склала 100%, тоді як специфічність – 67,7% відповідно. Кореляційний взаємозв'язок між кількістю балів, що було набрано за опитувальником AMS та рівнем загального тестостерону сироватки, зображено на **рисунку 3**.

Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена між рівнем загального тестостерону та балом, отриманим в результаті анкетування за опитувальником AMS,

склав 0,63 ($p < 0,01$), що відповідає негативному кореляційному взаємозв'язку середнього ступеня вираженості.

Висновки. Таким чином, отримані результати вказують на те, що анкетування за опитувальником AMS може бути застосоване як інструмент для скринінгу на наявність андрогенного дефіциту у чоловіків з ІХС.

Перспективи подальших досліджень. Оцінка можливості застосування опитувальника AMS для діагностики гіпогонадізму у чоловіків з ішемічною хворобою серця та серцево-судинними захворюваннями з залученням більшої кількості хворих, порівняння опитувальника AMS з іншими методами скринінгу андрогенного дефіциту у чоловіків з ІХС, оцінка впливу замісної терапії тестостероном на перебіг ішемічної хвороби серця та серцево-судинних захворювань у чоловіків.

Література

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
2. Elagizi A, Köhler TS, Lavie CJ. Testosterone and Cardiovascular Health. *Mayo Clin Proc*. 2018 Jan;93(1):83-100. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.11.006.
3. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
4. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):e125-e151. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665.
5. Zeller T, Schnabel RB, Appelbaum S, Ojeda F, Berisha F, Schulte-Steinberg B, et al. Low testosterone levels are predictive for incident atrial fibrillation and ischaemic stroke in men, but protective in women – results from the FINRISK study. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(11):1133-1139. DOI: 10.1177/2047487318778346.
6. Lai J, Zhou D, Xia S, Shang Y, Want L, Zheng L, et al. Reduced testosterone levels in males with lone atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2009;32(1):43-46. DOI: 10.1002/clc.20423
7. Kirby M, Hackett G, Ramachandran S. Testosterone and the Heart. *Eur Cardiol*. 2019 Jul 11;14(2):103-110. DOI: 10.15420/ecr.2019.13.1.
8. Webb CM, McNeill JG, Hayward CS, de Zeigler D, Collins P. Effects of testosterone on coronary vasomotor regulation in men with coronary heart disease. *Circulation*. 1999;100(16):1690-1696. DOI: 10.1161/01.cir.100.16.1690.
9. Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD, Kerry KE, Jones RD, Jones TH, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with angina improves ischaemic threshold and quality of life. *Heart*. 2004 Aug;90(8):871-6. DOI: 10.1136/hrt.2003.021121.
10. Chahla EJ, Hayek ME, Morley JE. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk factors modification. *Aging Male*. 2011;14(2):83-90. DOI: 10.3109/13685538.2010.541538.
11. Sharma R, Oni OA, Gupta K, Sharma M, Sharma R, Singh V, et al. Normalization of Testosterone Levels After Testosterone Replacement Therapy Is Associated With Decreased Incidence of Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5):e004880. DOI: 10.1161/JAHA.116.004880.

МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ВІКОВОГО ГІПОГОНАДИЗМУ У ЧОЛОВІКІВ, ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Ханюков О. О., Бучарський О. В.

Резюме. На теперішній час особливо актуальним стає питання надання допомоги хворим на серцево-судинні захворювання (ССЗ), зокрема ішемічну хворобу серця (ІХС), які, незважаючи на успіхи у сучасній медицині, залишаються основною причиною смертності в Україні та світі. Згідно даних дослідження Global Burden of Disease за 2019 рік, серцево-судинні захворювання є найчастішою причиною смертності в Україні, та складає 64,3% від загальної кількості смертей у 2019р.

Загальновідомі стани, що впливають на серцево-судинний прогноз включають у себе паління, артеріальну гіпертензію, порушення ліпідного обміну, генетичну схильність, чоловічу стать, вік, цукровий діабет, недостатню фізичну активність, але разом з цим продовжується пошук нових факторів, які його модифікують. Саме до них належить гіпогонадізм у чоловіків, вплив якого на перебіг серцево-судинних захворювань (ССЗ), ішемічної хвороби серця (ІХС) та серцево-судинний прогноз у чоловіків, показаний у дослідженнях. Зважаючи на це постає питання розробки алгоритмів для діагностики андрогенного дефіциту у чоловіків з ІХС.

У дане проспективне дослідження було включено 37 чоловіків, з хронічними формами ІХС (стабільна стенокардія напруження, постінфарктний та атеросклеротичний кардіосклероз), віком від 45 до 65 років, що знаходились на стаціонарному лікуванні. Окрім рутинного клінічного та параклінічного обстеження хворим визначалися рівні загального та зв'язаного тестостерону плазми крові, простатспецифічного антигену (ПСА); також проводилося анкетування за опитувальником AMS (The Aging Males' Symptoms Scale, опитувальник для чоловіків на наявність вікових симптомів, де хворому пропонується відповісти на низку запитань, оцінивши

вираженість вікових симптомів від 1 (симптом відсутній) до 5 (симптом дуже виражений) балів, після чого після чого підраховується сума балів).

В результаті проведеного дослідження встановлено, що його чутливість для виявлення андрогенного дефіциту склала 100%, тоді як специфічність – 67,7% відповідно. Коефіцієнт рангової кореляції Спірмена між рівнем загального тестостерону та балом, отриманим в результаті анкетування за AMS, склав -0,63 ($p < 0,01$), що відповідає негативному кореляційному зв'язку середнього ступеня вираженості.

Таким чином, можна зробити висновок, що тестування за опитувальником AMS може бути застосоване для скринінгу на наявність гіпогонадізму у чоловіків, хворих на ІХС.

Ключові слова: андрогенний дефіцит, віковий гіпогонадізм, ішемічна хвороба серця.

FEATURES OF DIAGNOSIS OF AGE-OLD HYPOGONADISM IN MEN WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Khaniukov O. O., Bucharskyi O. V.

Abstract. At present, the issue of providing care to patients with cardiovascular disease (CVD), in particular coronary heart disease (CHD), which, despite advances in modern medicine, remains the leading cause of death in Ukraine and around the world. According to the Global Burden of Disease study for 2019, cardiovascular disease is the most common cause of death in Ukraine, accounting for 64.3% of total deaths in 2019.

Well-known conditions that affect the cardiovascular prognosis include smoking, hypertension, lipid metabolism disorders, genetic predisposition, male gender, age, diabetes, insufficient physical activity, but at the same time the search for new factors that modify it continues. These include hypogonadism in men, which affects the course of cardiovascular disease (CVD), coronary heart disease (CHD) and cardiovascular prognosis in men, shown in studies. In view of this, the question arises of developing algorithms for the diagnosis of androgen deficiency in men with coronary heart disease.

This prospective study included 37 men with chronic coronary heart disease (stable angina pectoris, postinfarction and atherosclerotic cardiosclerosis), aged 45 to 65 years, who were hospitalized. In addition to routine clinical and paraclinical examinations, patients were tested for total and bound plasma testosterone, prostate specific antigen (PSA); There was also a survey on the AMS questionnaire (The Aging Males' Symptoms Scale), a questionnaire for men on the presence of age symptoms, where the patient is asked to answer a series of questions, assessing the severity of age symptoms from 1 (no symptoms) to 5 (very severe) after which the sum of points is calculated).

As a result of the study, it was found that its sensitivity to detect androgen deficiency was 100%, while the specificity – 67.7%, respectively. Spearman's rank correlation coefficient between total testosterone levels and the score obtained from the AMS questionnaire was -0.63 ($p < 0.01$), which corresponds to a moderate negative correlation.

Thus, it can be concluded that testing on the AMS questionnaire can be used to screen for the presence of hypogonadism in men with coronary heart disease.

Key words: androgen deficiency, hypogonadism, coronary artery disease.

ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Khaniukov O. O.: 0000-0003-4146-0110 ^{AEF}

Bucharskyi O. V.: 0000-0003-0543-0512 ^{BCD}

Конфлікт інтересів:

Автори статті заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Адреса для кореспонденції

Бучарський Олександр Валерійович

Дніпровський державний медичний університет

Адреса: Україна, 49000, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського 9

Тел.: +380663946829

E-mail: s.bucharsky@gmail.com

А – концепція роботи та дизайн, **В** – збір та аналіз даних, **С** – відповідальність за статичний аналіз, **Д** – написання статті, **Е** – критичний огляд, **Ф** – остаточне затвердження статті.

Рецензент – проф. Катеренчук І. П.

Стаття надійшла 13.08.2021 року

Стаття прийнята до друку 15.01.2022 року