Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2023.— № 1.— С. 23—31.

Гіпоандрогенія у хлопців-підлітків: особливості діагностики та чинники ризику несприятливого перебігу

Методичні рекомендації

Укладачі: С.І. Турчина, Г.В. Косовцова, Т.П. Костенко, Н.В. Багацька, Л.А. Страшок, Ю.В. Волкова, О.В. Вародова, І.М. Бессонова, І.Г. Дємєнкова

Рецензенти: В.О. Бондаренко, Л.Ф. Богмат

Установа-розробник: ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Київ

Затверджено на засіданні Вченої ради ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», протокол № 1 від 20.01.2023 р.

Порушення чоловічої репродуктивної функції залишається актуальною медичною і біологічною проблемою через значні медико-соціальні наслідки.

Актуальність видання методичних рекомендацій зумовлена тим, що нерідко джерело порушень репродуктивної функції чоловічого організму лежить у пре- або пубертатному періоді. Однією з найпоширеніших дисфункцій статевої системи у хлопчиків пубертатного періоду є затримка статевого розвитку (ЗСР), яка згідно з Міжнародною статистичною класифікацією хвороб визначається як самостійне ендокринне захворювання (E.30.0). Затримка статевого розвитку у хлопчиків залишається найпоширенішим варіантом гіпоандрогенії (ГА), тобто зниження продукції чоловічих статевих гормонів (андрогенів) нижче за вікову норму, що, за даними попередніх досліджень, несприятливо впливає на фізичний розвиток та формування статури підлітків, супроводжується у значної частини з них певною соматичною патологією, найчастіше — серцево-судинної та гепатобіліарної систем. На підставі комплексних клініко-гормональних і психологічних досліджень, проведених у хлопців-підлітків із патологією статевого дозрівання в ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» протягом багатьох років, установлено глибокі порушення у метаболізмі, синтезі статевих гормонів, центральних механізмах їхньої регуляції у цього контингенту осіб, порушення психіки і поведінки, що дало підставу розглядати ЗСР як патологічний стан.

Більшість патологічних станів, що негативно впливають на репродуктивну функцію у чоловіків зрілого віку, формуються в дитячому і підлітковому віці, а виявляються вже у дорослих чоловіків, коли вони стикаються із проблемами безпліддя та еректильної дисфункції. Тому можливість прогнозувати перебіг будь-якого захворювання, зокрема ГА, дає змогу запобігти серйозним проблемам зі здоров'ям у майбутньому. Все це вказує на те, що виділення значущих прогностичних клінічних та гормонально-метаболічних ознак щодо визначення несприятливого перебігу ГА в підлітковому віці є актуальним напрямом сучасної дитячої ендокринології.

Методичні рекомендації створено за результатами інноваційних науково-дослідних робіт «Вивчити механізми впливу гіпоандрогенії на формування соматичної патології в період статевого дозрівання у хлопчиків (клініко-експериментальне дослідження)», номер держреєстрації 0117U003008 (2017—2019) та «Удосконалити систему медичного супроводу хлопчиків із затримкою статевого розвитку (ЗСР) з урахуванням ступеня гіпоандрогенії та коморбідних захворювань» (2020—2022), номер держреєстрації 0119U103778, присвячених діагностиці та прогнозу несприятливого перебігу ГА із формуванням коморбідної патології гепатобіліарної та серцево-судинної системи у хлопців-підлітків із ЗСР.

Уперше представлено підходи до визначення ГА різного ступеня у підлітковому віці та її негативний вплив на соматичне здоров'я хлопців-підлітків. Вивчено особливості патології серцево-судинної та гепатобіліарної системи у підлітків із різним ступенем ГА. Визначено предиктори прогресування ГА та найбільш інформативні ознаки, які дають змогу прогнозувати перебіг ГА у пубертатному віці

та ризик формування коморбідної гепатобіліарної та серцево-судинної патології у хлопців-підлітків 14—17 років із ЗСР.

Уперше розроблено методичні рекомендації, в яких найбільш інформативні ознаки об'єднано в таблиці для розрахунку індивідуального прогнозу щодо перебігу ГА та формування коморбідної патології. Запропонована технологія поліпшить діагностику захворювання та визначення прогнозу щодо її перебігу на ранніх етапах формування, що дасть змогу провести вчасні профілактичні, лікувальні та реабілітаційні заходи.

Методичні рекомендації розраховані на ендокринологів, педіатрів та сімейних лікарів, які залучаються до медичної допомоги дітям. Їхнє впровадження дасть змогу поліпшити вчасне виявлення дітей із ризиком формування та несприятливим перебігом ГА, що є ланкою профілактики та ефективного лікування.

1. Вплив андрогенного дефіциту (гіпоандрогенії) на чоловічий організм

Під андрогенним статусом чоловіків мають на увазі насамперед вміст тестостерону (Тс) та широкий спектр його фізіологічних ефектів. Доведено, що саме Тс впливає на різні органи і системи (головний мозок, периферичні нерви, м'язи, жирову та кісткову тканини, серцево-судинну систему, чоловічі статеві органи і репродуктивну систему в цілому). Тестостерон регулює процес адіпогенезу та метаболізм вуглеводів, ліпідів і білків, впливає на ріст м'язової тканини та стимулює еритропоез. Уже в ембріональний період Тс визначає диференціювання статевих органів. В ембріона під дією андрогенів із вольфової протоки утворюються придаток яєчка (епідидиміс), сім'явивідні протоки і насіннева пляшечка. У плода чоловічої статі відбувається маскулінізація мозку. Оскільки андрогени в організмі виконують потужну анаболічну дію і стимулюють клітинний розподіл, підвищений рівень андрогенів у препубертатний період призводить до стрибкоподібного збільшення лінійних розмірів тіла, збільшення маси скелетних м'язів і росту кісток, одночасно андрогени сприяють зупинці росту організму шляхом стимуляції зрощення епіфізів довгих кісток з їхніми стволами. Саме тому адекватні концентрації Тс надзвичайно важливі на всіх етапах розвитку для формування та підтримки життєдіяльності чоловічого організму. Встановлено, що за добу у здорового чоловіка синтезується від 4 до 8 мг Тс, з них близько 95 % — яєчками і 5 % — корою наднирників, із максимальною активністю у ранкові години. Циркулюючий у крові Тс розподілений таким чином: 50—60 % пов'язано із секстероїдзв'язувальним глобуліном (СЗГ) та перебуває в неактивній формі, близько 40 % утворює комплекс з альбуміном і лише 2 % перебуває у вільній формі та є активним. Саме вільний Тс потрапляє у клітини органів-мішеней через плазматичну мембрану шляхом пасивної або активної дифузії, зв'язується зі специфічними внутрішньоклітинними рецепторами, де відбувається реалізація його фізіологічних ефектів.

Дефіцит Тс, або гіпоандрогенія (ГА), негативно впливає на фізичну і сексуальну функції чоловічого організму (зменшення м'язової маси та сили, збільшення еректильної дисфункції, зниження лібідо і сексуальної активності). У деяких осіб він може бути причиною чоловічого безпліддя. Описано зв'язок між дефіцитом Тс та інсулінорезистентністю, запаленням, дисліпідемією, метаболічним синдромом і ризиком виникнення судинних ускладнень. Цей стан впливає на розвиток ожиріння, зниження щільності кісткової тканини та формування анемії. Крім того, за рахунок психогенної дії Тс симптоматика може виявлятися пригніченим настроєм, зниженням мотивації, втомлюваністю, втратою лібідо і сексуальною пасивністю.

Таким чином, Тс є одним із андрогенів, який відіграє важливу роль у розвитку і життєдіяльності чоловіків, впливає на якість їхнього життя і адаптацію в соціумі. При цьому обов'язковою умовою фізіологічного та гармонійного розвитку чоловічого організму із високим рівнем «репродуктивного потенціалу», збереження соматичного і психічного здоров'я є підтримка нормального рівня Тс.

2. Особливості визначення гіпоандрогенії різного ступеня у підлітковому віці

Об'єктивні критерії оцінки андрогенного статусу є запорукою вчасного виявлення порушень функціонального стану репродуктивної системи. Відповідно до Консенсусу експертів ISSAM (International Society for the Study of the Aging Male) запропоновано вважати достатнім ранковий рівень загального тестостерону (ЗТ) ≥ 2,1 нмоль/л. Значення ЗТ 8—12 нмоль/л рекомендовано розглядати як сумнівний діапазон, який потребує додаткового визначення рівня СЗГ із подальшим розрахунком показників вільного Тс. Однак нині відсутні чіткі рекомендації щодо критеріїв оцінки андрогенного статусу та діагностики ГА у хлопців-підлітків.

Для вдосконалення критеріїв оцінки андрогенного статусу у підлітковому віці розраховано основні його показники у хлопців віком 13—17 років із гармонійним фізичним розвитком та фізіологічним перебігом пубертату. У табл. 1 наведено вікові нормативні показники для хлопців різного віку у вигляді середнього арифметичного значення та його стандартної похибки (M ± m) і медіани із квартилями (Me (Q1; Q3)).

Визначення частотного розподілу показників у хлопців віком 13, 14, 15, 16 і 17 років дало змогу розробити якісну оцінку отриманих результатів (табл. 2).

Значення показників > 90-го перцентиля розцінено як «високі», 75—90-й перцентиль — як «нормально високі», 25—75-й перцентиль — «опти-

Таблиця 1
Показники статевих гормонів (загального тестостерону, естрадіолу), сексстероїдзв'язувального глобуліну та індекс вільного андрогену у практично здорових хлопців віком 13—17 років із нормальним статевим і гармонійним фізичним розвитком

Вік, роки	n	Статистичний показник	ЗТ, нмоль/л	E_2, нмоль/л	СЗГ, нмоль/л	ІВА, у. о.
13	16	M ± m	14,30 ± 7,30	0,18 ± 0,11	55,5 ± 8,50	25,37 ± 7,24
		Me (Q1; Q3)	11,76 (1,96; 26,30)	0,08 (0,06; 0,30)	63,00 (47,00; 64,00)	34,69 (9,69; 39,05)
14	20	M ± m	29,41 ± 6,21	0,13 ± 0,04	71,00 ± 14,47	47,54 ± 23,84
		Me (Q1; Q3)	27,39* (23,30; 42,64)	0,10 (0,07; 0,22)	69,00 (47,00; 97,00)	39,69 (10,72; 92,21)
15	28	M ± m	26,71 ± 4,64	0,19 ± 0,03	44,75 ± 9,98	82,77 ± 13,95
		Me (Q1; Q3)	27,04* (16,00; 39,18)	0,19 (0,16; 0,25)	38,00* (33,5; 56,00)	82,11* (48,47; 98,54)
16	48	M ± m	26,02 ± 4,57	0,22 ± 0,03	33,0 ± 8,07	81,55 ± 11,14
		Me (Q1; Q3)	21,32* (13,38; 40,05)	0,23 (0,15; 0,28)	32,1* (16,5; 27,2)	84,01* (51,17; 98,66)
17	64	M ± m	33,39 ± 4,56	0,22 ± 0,04	36,88 ± 6,07	91,52 ± 10,42
		Me (Q1; Q3)	37,10* (27,04; 40,91)	0,22 (0,11; 0,31)	37,0* (16,5; 47,1)	94,12* (61,08; 99,03)
14—17	160	M ± m	28,28 ± 3,97	0,17 ± 0,01	56,57 ± 4,26	62,82 ± 6,68
		Me (Q1; Q3)	31,21* (18,20; 40,05)	0,19 (0,11; 0,22)	47,00 (38,00; 74,00)	71,16 (25,77; 93,06)

Примітка. *p < 0,05 порівняно з групою хлопчиків віком 13 років. E_2 — естрадіол; ІВА — індекс вільного андрогену.

Таблиця 2
Перцентильний розподіл показників загального тестостерону у практично здорових хлопців віком 13—17 років із нормальним статевим та гармонійним фізичним розвитком, %

Вік, роки	n	Розподіл показників ЗТ, %								
		1	5	10	25	50	75	90	95	99
13	16	1,80	1,80	1,80	1,97	11,77	26,30	31,20	31,20	31,20
14	20	2,80	6,40	9,40	16,00	27,04	39,18	40,91	40,91	40,91
15	28	10,40	10,40	10,40	23,30	27,39	42,64	43,34	43,34	43,34
16	48	6,60	6,60	10,50	13,38	21,32	40,04	47,84	54,78	54,78
17	64	6,70	7,34	16,98	27,04	37,10	40,91	42,64	52,01	52,01
14—17	160	3,70	8,00	11,45	18,20	31,21	40,05	42,99	49,93	54,78

мальні», 10—25-й перцентиль — як «нормально знижені», < 10-го перцентиля — як «знижені».

Згідно із розробленим підходом до оцінки рівня ЗТ у хлопців віком 14—17 років вміст гормона < 12 нмоль/л, як і у дорослих чоловіків, слід розцінювати як ознаку ГА; у разі зниження показників до 8—12 нмоль/л діагностують ГА 1-го ступеня (ГА 1), до 4—8 нмоль/л — ГА 2-го ступеня (ГА 2), < 4 нмоль/л — ГА 3-го ступеня (ГА 3) (авторське свідоцтво № 103823, UA. Спосіб виявлення гіпоандрогенії у хлопців-підлітків / С.І. Турчина, Т.П. Костенко, Г.В. Косовцова, дата реєстрації 08.04.2021).

З огляду на результати вивчення рівня ЗТ у здорових хлопців, а також результати попередніх популяційних досліджень, діагностувати ГА можна лише у хлопців віком ≥ 14 років, формування вторинних статевих ознак у яких відбувається на тлі високого рівня ЗТ (18,20—40,05 нмоль/л). Для підлітків віком 13 років навіть при нормальному перебігу пубертату характерний дуже великий діапазон нормальних показників ЗТ і ступеня розвиненості вторинних статевих ознак, що свідчить про недоцільність визначати стан ГА навіть за умов уповільнення темпу статевого розвитку.

3. Провідні механізми прогресування гіпоандрогенії у хлопців-підлітків із затримкою статевого розвитку

Вивчення провідних механізмів прогресування ГА у підлітковому віці у хлопчиків із ЗСР дало змогу встановити, що виразна андрогенна недостатність (ГА 3) формується у хлопців-підлітків з істотним запізненням активації гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи, уповільненим дозріванням рецепторів яєчка, що знижувало взаємодію в системі лютеїнізувальний гормон (ЛГ) — клітини Лейдіга, супроводжувалося гіперестрогенією та виразним андрогенно-естрогенним дисбалансом, тобто відбувалося зменшення продукції гонадотропних гормонів і зниження чутливості гонад до їхньої стимулювальної дії, збільшення рівня естрогенів та зменшення величини співвідношення ЗТ/естрадіол (E_2), зменшення рівня біологічно активного Тс і дигідротестостерону (ДГТ).

Рис. 1. **Провідні гормональні механізми прогресування гіпоандрогенії у хлопців-підлітків із затримкою статевого розвитку**

У 65,2 % випадків реєстрували посилення гіпофізарної стимуляції щитоподібної залози у зв'язку із недостатністю її функціонування, формування тиреопатій та прогресування тиреоїдної недостатності (мінімальна тиреоїдна недостатність, субклінічний гіпотиреоз).

Таким чином, прогресування ГА супроводжується формуванням абсолютної та відносної гіперестрогенії, збільшенням рівня СЗГ за одночасного зниження одного або обох гонадотропінів, за наявності тиреопатій з ознаками тиреоїдної недостатності (рис. 1).

Однією з ключових ланок у розвитку багатьох видів репродуктивної патології є активація процесів радикалоутворення із наступним пригніченням активності антиоксидантної системи (АОС) та індукцією оксидативного стресу (ОС), що призводить до пошкодження клітинних структур. Взаємозв'язок між стероїдними гормонами, процесами вільнорадикального окиснення (ВРО) і станом АОС має багатокомпонентний характер. Низка досліджень присвячена вивченню механізмів впливу Тс на стан окисного балансу (ОБ) в організмі. Показники балансу між процесами ВРО та антиоксидантного захисту можуть бути значущими прогностичними чинниками прогресування ГА в підлітковому віці та формування при цьому коморбідної патології.

У результаті порівняльного аналізу отриманих даних установлено, що стан ОБ в обстежених підлітків суттєво відрізнявся залежно від концентрації ЗТ у крові. Доведено, що прогресування андрогенної недостатності у підлітків супроводжується пропорційним накопиченням продуктів ВРО ліпідів (ТБК-активних продуктів) при одночасному виснаженні ферментативної (глутатіонпероксидаза (ГПО) та каталаза) і низькомолекулярної (глутатіон відновлений) ланок системи антиоксидантного захисту. Підвищення активності СОД у підлітків із ГА 3 не можна розцінювати як компенсаторну відповідь організму, оскільки накопичення перекису водню, що є продуктом реакції дисмутації, на тлі зниженої активності ГПО та каталази, створює умови для цитотоксичного ураження клітин. Кореляційний аналіз дав змогу підтвердити вплив ЗТ на формування стану оксидативного стресу (ОС) у підлітків із найвищим ступенем ГА. Тобто порушення стану ОБ та зміщення його рівноваги в бік виникнення ОС найбільш виражене при ГА 3.

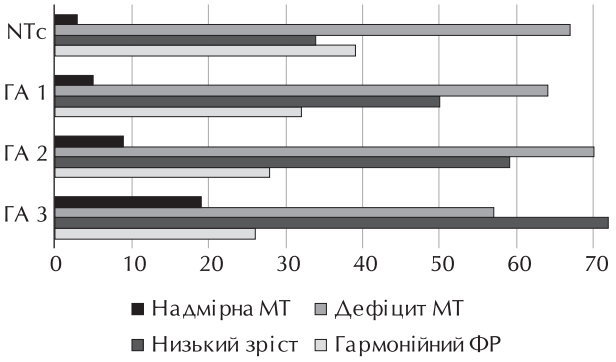

Рис. 2. **Характер фізичного розвитку хлопців-підлітків із затримкою статевого розвитку та різним ступенем гіпоандрогенії: МТ — маса тіла**

Таким чином, прогресування ГА супроводжується формуванням абсолютної та відносної гіперестрогенії, збільшенням рівня СЗГ при одночасному зниженні одного або обох гонадотропінів, за наявності тиреопатій з ознаками тиреоїдної недостатності та формуванням окисного дисбалансу.

4. Показники фізичного розвитку і стан соматичного здоров'я хлопців-підлітків із затримкою статевого розвитку та ознаками гіпоандрогенії різного ступеня

Результати комплексної оцінки фізичного розвитку (ФР) та стану соматичного здоров'я хлопців-підлітків з ознаками андрогенної недостатності свідчать, що андрогенний дефіцит усіх ступенів у більшості з них супроводжується дисгармонійним фізичним розвитком, насамперед за рахунок низького росту, дефіциту маси тіла, рідше — її надлишку (рис. 2).

Аналіз частоти соматичної патології залежно від ступеня ГА показав, що захворювання нервової сис-

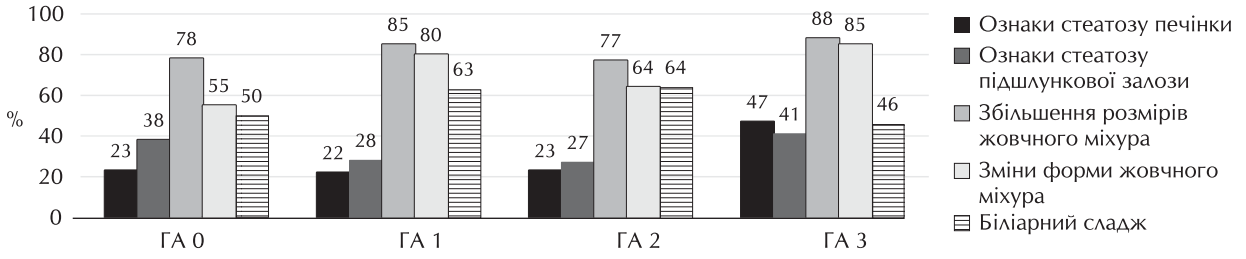

Рис. 3. **Дані УЗД органів черевної порожнини у юнаків із гіпоандрогенією**

теми, серед яких переважали вегето-судинна дисфункція, ликворо-гіпертензійний синдром, астенічний синдром, з високою частотою реєстрували при всіх ступенях ГА: при 1-му — у 86,4 %, при 2-му — у 78,4 %, при 3-му — 85,5 %. Патологію ЛОР-органів (хронічний тонзиліт, риніт, викривлення носової перетинки, аденоїдні вегетації) визначали при ГА 1 частіше (45,5 %), ніж при ГА 2 (35,1 %) та ГА 3 (26,9 %). Захворювання органа зору у хворих із ЗСР були представлені міопією, астигматизмом, далекозорістю та мали місце при ГА 1 частіше (36,4 %), ніж при ГА 2 (24,3 %) і ГА 3 (8,2 %).

Частота порушень органів травлення та серцево-судинної системи збільшувалась із посиленням дефіциту андрогенів, що можна розцінювати як коморбідні стани щодо ГА у підлітковому віці. Серед порушень органів травлення переважали дискінетичні розлади жовчного міхура, функціональні захворювання шлунково-кишкового тракту, панкреатопатія, які діагностували при ГА 1 у 45,5 % хворих, при ГА 2 та ГА 3 — у 51,3 та 59,2 % підлітків відповідно. У клінічній симптоматиці незалежно від ступеня ГА переважали больовий і диспептичний синдроми.

Згідно із результатами ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини практично в усіх обстежених із ГА мало місце збільшення розмірів жовчного міхура, а наявність згустків жовчі (біліарного сладжу) виявлено більше ніж у половини хворих незалежно від ступеня ГА (рис. 3).

У 76 % юнаків із ГА УЗД дослідження виявило аномалії форми жовчного міхура, що може призводити до застою жовчі. Майже у третини хворих із ГА виявлено ультразвукові ознаки (підвищення ехогенності та неоднорідність паренхіми) стеатозу підшлункової залози та стеатозу печінки, частота яких була вдвічі більшою у юнаків із ГА 3.

Отримані результати вказують, що у хлопців-підлітків із ГА на тлі метаболічних порушень має місце формування як стеатозу печінки, так і стеатозу підшлункової залози, що при прогресуванні може призводити до формування її зовнішньосекреторної недостатності. Гіпотонія жовчного міхура, особливо у поєднанні з неоднорідністю жовчі, є несприятливою ознакою щодо розвитку жовчнокам'яної хвороби.

Частота та характер функціональних порушень серцево-судинної системи також залежала від ступеня андрогенного дефіциту. При ГА 1 встановлено наявність патології серцево-судинної системи у 36,4 % підлітків. При ГА 2 та ГА 3 частота патології серцево-судинної системи (ССС) збільшувалась і становила 48,7 і 53,1 % відповідно. Порушення функціонального стану ССС у хлопців із ГА встановлювали на підставі оцінки обчислених функціональних індексів, що об'єктивно характеризували функціональний стан ССС обстежених. Виявлено, що поглиблення андрогенного дефіциту негативно впливало на функціональний стан ССС. Так, порушення функціонального стану ССС при 0 ступені ГА (ГА 0) зареєстрували у 36,8 % підлітків, при ГА 1 — у 53,9 %, при ГА 2 та ГА 3 — відповідно у 58,5 та 69,1 %. Отже, прогресування дефіциту андрогенів супроводжувалося зниженням функціональних можливостей ССС зі зменшенням систолічного викиду серця (52,3 %).

При індивідуальному аналізі показників ліпідного спектра крові з урахуванням ступеня ГА встановлено, що у 75 % хворих мали місце патологічні зміни рівня ліпідів, зокрема у 42 % — підвищення рівня загального холестерину, у 47 % — зниження вмісту холестерину (ХС) ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ) та підвищення рівня тригліцеридів (ТГ), у 57 % — збільшення вмісту ХС ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) та коефіцієнта атерогенності (КА). Саме підвищений вміст ХС ЛПНГ статистично значущо частіше реєстрували у юнаків із ГА 3 порівняно із хворими, в яких значення ЗТ були на нижній межі норми (рис. 4).

Отже, зміни у ліпідограмі атерогенної спрямованості зростали пропорційно дефіциту андрогенів. Установлено, що у підлітків із функціональними порушеннями ССС визначали статистично значущо вищі середні показники атерогенних фракцій ліпідів та їхніх співвідношень (ТГ, ХС ЛПНГ, КА) і статистично значущо нижчий вміст протиатерогенного ХС ЛПВГ ($p < 0,05$). Також установлено діагностичну цінність визначення рівня атерогенних фракцій ліпідів щодо формування неалкогольної жирової хвороби печінки в юнаків із андрогенним дефіцитом. Це свідчить про участь дисліпідемії у формуванні коморбідної патології ССС та

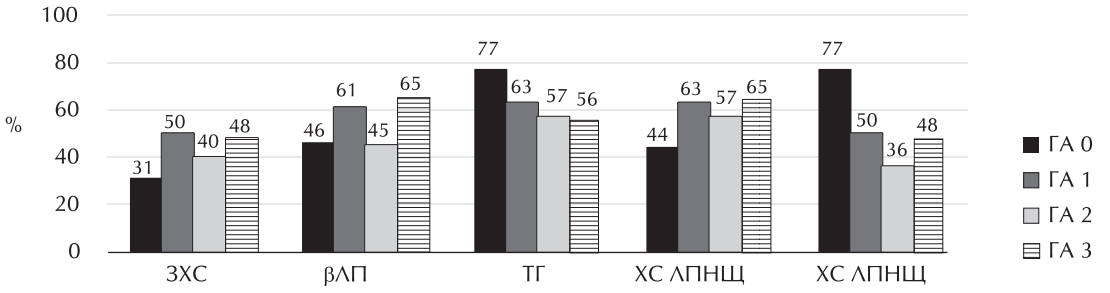

Рис. 4. **Частота порушень показників ліпідного спектра в хлопців-підлітків із гіпоандрогенією: β-ЛП — β-ліпопротеїни**

гепатобіліарної системи (ГБС) в умовах ГА у підлітковому віці.

Аналіз рівня інсуліну та індексу HOMA при ГА різного ступеня залежно від характеру маси тіла (МТ) хворих виявив, що виразніші гіперінсулінемія натще та формування інсулінорезистентності реєстрували при ГА 3 у хлопців-підлітків із надлишком МТ порівняно із Г 0 та ГА 2 ($p < 0,05$). Це свідчить, що у хлопчиків при ГА гіперінсулінемія натще і формування інсулінорезистентності насамперед асоційовані з надлишковою МТ і посилюються зі збільшенням андрогенного дефіциту.

Таким чином, андрогенний дефіцит усіх ступенів у більшості хлопців-підлітків із ЗСР супроводжується дисгармонійним ФР і порушенням стану соматичного здоров'я. За умов прогресування дефіциту андрогенів відбувається збільшення частоти патології ССС та ГБС на тлі поглиблення порушень вуглеводного і ліпідного обміну зі формуванням ознак інсулінорезистентності та дисліпідемії атерогенного генезу. Отримані результати дають підставу для висновку, що дефіцит андрогенів у підлітковому віці є не лише чинником ризику зниження фертильності у дорослому віці, а і підґрунтям для формування коморбідної патології, що надалі негативно впливатиме на загальний стан здоров'я та якість життя.

5. Прогноз перебігу гіпоандрогенії та формування коморбідної патології гепатобіліарної і серцево-судинної системи у хлопчиків із затримкою статевого розвитку

Для визначення найбільш інформативних чинників щодо прогнозу перебігу ГА у хлопців-підлітків розраховано інформативність та прогностичні коефіцієнти (ПК) вихідних даних, отриманих при первинному обстеженні хворих зі сприятливим та несприятливим перебігом захворювання. Групи сформовано на підставі катамнестичних спостережень (у середньому — (3,99 ± 0,32) року) за хлопцями із ЗСР залежно від ступеня ГА та наявності коморбідної патології у віддаленому катамнезі (група зі сприятливим перебігом — нормалізація показників ЗТ або зменшення ступеня ГА, відсутність ознак формування або прогресування коморбідної патології; група із несприятливим перебігом — збільшення ступеня ГА, ознаки формування або прогресування коморбідної патології).

Найбільш інформативні ознаки об'єднано в таблиці, в яких наведено спадково-середовищні чинники, клініко-анамнестичні та лабораторні показники, їхні градації і ПК.

Відповідно до отриманих результатів найінформативнішими ознаками несприятливого перебігу ГА є: спадкова обтяженість щодо порушень репродуктивної, серцево-судинної та гепатобіліарної системи, патологічний перебіг пологів матері, штучне вигодовування дитини, використання гаджетів протягом 8—10 год, надмірна МТ і значний дефіцит кісткового віку (більше 3 років), зменшення рівня ЛГ та співвідношення ЛГ/фолікулостимулювальний гормон (ФСГ), абсолютна і відносна гіперестрогенія, наявність мінімальної тиреоїдної недостатності, порушення ліпідного профілю та ознаки окисного дисбалансу (табл. 3 та 4).

Таблиця 3
Інформативні спадкові та середовищні чинники щодо перебігу гіпоандрогенії у хлопців-підлітків із затримкою статевого розвитку

Ознака	Градація ознак	Прогностичний коефіцієнт
Спадкова обтяженість щодо порушень репродуктивної системи	Є	–10,2
	Немає	+4,5
Спадкова обтяженість щодо серцево-судинних хвороб	Є	–4,2
	Немає	+6,1
Спадкова обтяженість щодо захворювань гепато-біліарного тракту	Є	–2,9
	Немає	+6,4
Шкідливі звички матері до та під час вагітності	Є	–7,5
	Немає	+0,5
Патологічний перебіг пологів матері	Є	–3,9
	Немає	+3,7
Кесарів розтин за медичними ознаками	Є	–9,5
	Немає	+0,8
Штучне вигодування дитини	Є	–6,9
	Немає	+5,1
Повноцінне харчування дитини	Є	+2,2
	Немає	–10,0
Використання гаджетів хлопцями протягом 8—10 год	Є	–4,6
	Немає	+1,1

Таблиця 4
Інформативні клініко-лабораторні показники щодо перебігу гіпоандрогенії

Ознака	Градація ознак	Прогностичний коефіцієнт
ІМТ	Норма	+0,58
	Дефіцит МТ	+1,05
	Надлишок МТ	–7,92
Дефіцит кісткового віку	Відсутній	+3,01
	1—2 роки	+6,81
	2—3 роки	+3,39
	>3 років	–4,12
ЛГ	Знижений	–5,65
	Норма	+1,79
	Збільшений	+3,99
ФСГ	Знижений	+0,20
	Норма	–1,88
	Збільшений	+10,14
ЛГ/ФСГ	Зменшене	–6,39
	Норма	+1,27
	Збільшене	–0,61
ЗТ/ЛГ	Зменшене	–0,39
	Норма	+9,78
E_2	Знижений	+0,01
	Норма	+1,97
	Збільшений	–4,79
ЗТ/E_2	Зменшене	–5,22
	Норма	+12,01
	Збільшене	+11,42
ТТГ/T_4	<0,19	+0,52
	0,19—0,29	–0,49
	>0,29	–3,82
Порушення ліпідного профілю	Є	–4,17
	Немає	+3,66
ТБК	Норма	—0,09
	Знижений	+2,50
	Збільшений	–7,78
СОД	Норма	–1,37
	Знижена	+2,63
	Збільшена	–2,63
ВГ	Норма	–5,19
	Збільшений	+1,76

Таблиця 5
Прогностичні коефіцієнти та їхня інформативність щодо прогресування гіпоандрогенії у хлопців-підлітків із гепатобіліарною патологією

Ознака	Градації ознак	Прогностичний коефіцієнт
ІМТ	Норма	+0,50
	Дефіцит МТ	+1,2
	Надлишок МТ	–6,63
АЛТ	Підвищена	–2,18
	Норма	+1,13
АСТ	Підвищена	–6,02
	Норма	+0,75
β-ліпопротеїни	Підвищені	–1,61
	Норма	+4,19
ХС ЛПНГ	Підвищений	–3,07
	Норма	+4,01
ТГ	Підвищені	–2,17
	Норма	+2,08
КА	Підвищений	–3,25
	Норма	+2,16
E_2	Підвищений	–6,37
	Норма	+1,04
HOMA	Підвищений	–6,15
	Норма	+4,42
ТБК	Підвищений	–4,69
	Норма	+4,42
КБ	Підвищені	–1,47
	Норма	+1,93
ГПО	Норма	–1,76
	Знижена	–0,63
	Підвищена	+4,07

Проведене дослідження дало змогу виділити прогностично несприятливі критерії прогресування ГА у хлопців-підлітків із гепатобіліарною патологією (табл. 5). Найбільший внесок у прогресування ГА у юнаків із гепатобіліарною патологією робить інсулінорезистентність за індексом HOMA, активація ВРО (ТБК, карбонільовані білки (КБ)), збільшення атерогенного потенціалу ліпідів (ХС ЛПНГ, ТГ, β-ліпопротеїни, КА), підвищення активності амінотрансфераз, збільшення рівня естрогенів, МТ і зниження активності ГПО. Також установлено, що предикторами формування коморбідної патології є окисний дисбаланс зі стимуляцією процесів ВРО, пригніченням ферментативної та компенсаторним збільшенням неферментативної ланки АОС, прогресування дисліпідемії атерогенного характеру IIа типу, яка характеризується збільшенням проатерогенних та зменшенням антиатерогенних фракцій ліпідів, як при нормальній, так і при надмірній МТ.

У табл. 6 та 7 наведено найінформативніші ознаки щодо формування коморбідної патології ГБС і ССС. Низка чинників є спільними для несприятливого прогнозу формування захворювань як ГБС, так і ССС: стрес у матері до настання і під час вагітності, патологічний перебіг вагітності та пологів, формування дисліпідемії атерогенного характеру та інсулінорезистентності.

Найбільш несприятливими чинниками щодо формування коморбідної патології ГБС є штучне

Таблиця 6
Критерії прогнозу формування патології гепатобіліарної системи у хлопців-підлітків із гіпоандрогенією

Ознака	Градація ознак	Прогностичний коефіцієнт
Стрес у матері до настання та під час вагітності	Є	−3,9
	Немає	+1,2
Кесарів розтин за медичними ознаками	Є	−4,9
	Немає	+0,06
Штучне вигодування дитини	Є	−2,5
	Немає	+5,6
ІМТ	Норма	+0,50
	Дефіцит МТ	+1,2
	Надлишок МТ	−6,63
АЛТ	Підвищена	−2,18
	Норма	+1,13
АСТ	Підвищена	−6,02
	Норма	+0,75
β-ліпопротеїни	Підвищені	−1,61
	Норма	+4,19
ХС ЛПНГ	Підвищений	−3,07
	Норма	+4,01
ТГ	Підвищені	−2,17
	Норма	+2,08
КА	Підвищений	−3,25
	Норма	+2,16
E_2	Підвищений	−6,37
	Норма	+1,04
HOMA	Підвищений	−6,15
	Норма	+4,42
ТБК	Підвищений	—4,69
	Норма	+4,42
КБ	Підвищені	−1,47
	Норма	+1,93
ГПО	Норма	−1,76
	Знижена	−0,63
	Підвищена	+4,07

Таблиця 7
Критерії прогнозу формування патології серцево-судинної системи у хлопців-підлітків із гіпоандрогенією

Ознака	Градація ознаки	Прогностичний коефіцієнт
Стрес у матері до настання та під час вагітності	Є	−2,6
	Немає	+0,9
Загроза переривання вагітності у матері	Є	−0,2
	Немає	+3,2
Кесарів розтин за медичними ознаками	Є	−5,9
	Немає	+0,9
Шкідливі звички матері до та під час вагітності	Є	−4,4
	Немає	+0,5
Закриті черепно-мозкові травми у хлопчика	Є	−6,4
	Немає	+1,1
Використання хлопцями гаджетів понад 8 год протягом доби	Є	−3,4
	Немає	+0,8
ІМТ	Норма	+1,14
	Дефіцит МТ	+0,42
	Надлишок МТ	−5,28
ПРЛ	Зменшений	−3,01
	Норма	+2,60
	Збільшений	−1,54
E_2	Зменшений	−1,37
	Норма	+2,78
	Збільшений	−0,94
HOMA	Нормальний	+1,20
	Підвищений	−3,05
ТТГ	< 2,5	+2,17
	2,5—4,0	−3,39
	> 4,0	+0,47
Порушення ліпідного профілю	Є	−1,79
	Немає	+1,91

вигодовування, надмірна МТ, збільшення показників аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ) підвищений рівень E_2, дисбаланс про- і антиоксидантної системи.

Збільшення ризику формування патології ССС можна прогнозувати за наявності таких ознак, як шкідливі звички матері до та під час вагітності, закрита черепно-мозкова травма у хлопця, тривале використання гаджетів протягом доби, надмірна МТ, зміна концентрації пролактину, як завдяки зменшенню, так і збільшенню його показників, зменшенню рівня E_2, ознаки тиреоїдної недостатності.

Розрахунок індивідуального прогнозу для хворого із ЗСР, який вперше звернувся до лікаря, полягає у підсумовуванні окремо позитивних (+) і негативних (–) ПК. При прийнятті 5 % рівня помилок ($p < 0,05$) поріг рішення для позитивного прогнозу — +13, а для умовно негативного прогнозу — (– 13). При досягненні прогностичного порогу (≤ – 13) або (≥ +13) питання щодо прогнозу вирішено. Якщо під час підсумовування ПК не досягнуто жодного із двох порогів, то робиться висновок — «невизначена відповідь». При цьому слід продовжити обстеження підлітка із ЗСР для отримання додаткової інформації або рекомендувати спостереження за хворим протягом 3—4 міс, що дасть змогу отримати певну прогностичну відповідь.

Розроблений алгоритм прогнозування для хлопців-підлітків із ЗСР із вірогідністю 75 % поліпшить прогноз перебігу захворювання на ранніх етапах формування цієї патології, що дасть змогу провести вчасні профілактичні та реабілітаційні заходи у підлітків. Хлопці із ЗСР, у яких виявляють прогностично несприятливі ознаки прогресування ГА та формування коморбідної патології, потребують ретельнішого диспансерного спостереження не

лише ендокринолога, а і мультидисциплінарної команди фахівців. Це дає змогу за потреби залучити необхідних фахівців, вивчити ситуацію з урахуванням особливостей пацієнта, колегіально розробити комплексну стратегію лікування. Завдяки такому підходу забезпечується проведення лише необхідних діагностичних досліджень і застосування обґрунтованих лікувальних засобів, значно підвищується шанс на сприятливий перебіг захворювання, що сприятиме поліпшенню стану здоров'я та якості життя.

Висновки

Згідно з розробленим підходом до оцінки рівня ЗТ у хлопців-підлітків віком 14—17 років вміст гормона < 12 нмоль/л, як і у дорослих чоловіків, слід розцінювати як ознаку ГА, у разі зниження показників до 8—12 нмоль/л діагностують ГА 1, до 4—8 нмоль/л — ГА 2, < 4 нмоль/л — ГА 3.

Доведено, що прогресування ГА відбувається на тлі формування абсолютної та відносної гіперестрогенії, збільшення рівня СЗГ при одночасному зменшенні вмісту одного або обох гонадотропінів, за наявності тиреопатій з ознаками тиреоїдної недостатності та за умов порушення окисного дисбалансу.

Андрогенний дефіцит усіх ступенів у більшості хлопців-підлітків із ЗСР супроводжується дисгармонійним ФР та порушенням стану соматичного здоров'я. За умов прогресування дефіциту андрогенів відбувається збільшення частоти патології серцево-судинної та гепатобіліарної системи на тлі поглиблення порушень вуглеводного і ліпідного обміну із формуванням ознак інсулінорезистентності та дисліпідемії атерогенного генезу.

Запропоновані прогностичні таблиці із вірогідністю 75 % дають змогу розрахувати прогноз перебігу ГА та ризик формування коморбідної патології ще при першому зверненні хлопця-підлітка із ЗСР.

Розрахунок прогнозу перебігу ГА у хлопців із ЗСР має бути обов'язковим етапом в алгоритмі обстеження хворої дитини, що дасть змогу вчасно прийняти правильне рішення щодо подальшого спостереження, обстеження і лікування та уникнути прогресування захворювання і формування ускладнень.

ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Багацька НВ, Дємєнкова ІГ, Волосова ВІ. Особливості фенотипу хлопчиків-підлітків із гіпоандрогенією та обтяженою спадковістю до порушень репродуктивної системи. Український журнал дитячої ендокринології. 2022;1-2:17-20. doi: 10.30978/UJPE2022-1-2-17.
2. Волкова ЮВ, Кашкалда ДА, Сухова ЛЛ та ін. Взаємозв'язок показників інсулінорезистентності та окислювального балансу у підлітків з гіпоандрогенією.Український журнал дитячої ендокринології. 2021;1(37):29-33. doi: 10.30978/UJPE2021-1-29.
3. Волкова ЮВ, Шарун КВ, Сухова ЛЛ та ін. Порушення окисного балансу як фактора формування і прогресування гіпоандрогенії у хлопчиків. Український журнал дитячої ендокринології. 2022;1-2:21-25. doi: 10.30978./UJPE2022-1-2-21.
4. Косовцова ГВ, Турчина СІ, Костенко ТП. Прогнозування перебігу гіпоандрогенії в хлопчиків-підлітків. Сучасна педіатрія. 2022;6(126):37-41. doi: 10.15574/SP.2022.126.37.
5. Лучицький ЄВ, Лучицький ВЄ. Порушення статевого дозрівання. Клінічна ендокринологія дитячого та підліткового віку / Під ред. МД Тронька та ОВ Большової. К.: Здоров'я України, 2016:497-575.
6. Плехова ЕИ и др. Задержка полового развития мальчиков. М.: Знание-М, 2000. 112 с.
7. Плехова ОІ. Гіпофункція статевих залоз у хлопчиків. Український журнал дитячої ендокринології. 2014;4:5-12.
8. Страшок ЛА, Турчина СІ, Косовцова ГВ та ін. Клініколабораторні предиктори формування стеатозу печінки у юнаків з гіпоандрогенією. Здоров'я дитини. 2022;17(3):5-12. doi: 10.22141/2224-51.17.3.2022.1506.
9. Турчина СІ, Костенко ТП. Критерії визначення гіпоандрогенії у хлопчиків. Український журнал дитячої ендокринології. 2020;4(36):42-47. doi: 10.30978/UJPE2020-4-14.
10. Шляхова НВ, Турчина СІ. Вплив гіпоандрогенії на складові метаболічного синдрому у підлітків із затримкою статевого розвитку. Ендокринологія. 2020;4(25):310-315. doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-4.310.
11. Bahram Khazai, et al. Association of endogenous testosterone with subclinical atherosclerosis in men: the multi-ethnic study of atherosclerosis. Clin Endocrinol (Oxf). 2016;84(5):700-7. doi: 10.1111/cen.12997.
12. Janjua QM, et al. Evidence of male hypogonadism at an early age as a familial risk of type 2 diabetes. Ann Endocrinol (Paris). 2015 Dec;76(6):658-63. doi: 10.1016/j.ando.2015.10.005.
13. Lucas-Herald AK, et al. Genomic and non-genomic effects of androgens in the cardiovascular system: clinical implications. Clin Sci. 2017;131(13):1405-1418. doi: 10.1042/CS2017 0090.
14. Winter AG, et al Androgen deficiency and metabolic syndrome in men. Transl Androl Urol. 2014;3(1):50-58.