

МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ СТЕАТОЗУ ПЕЧІНКИ В ЮНАКІВ ІЗ ГІПОАНДРОГЕНІЄЮ

ВСТУП

В останні десятиліття в світі спостерігається зростання частоти метаболічних порушень у чоловіків із андрологічною патологією. За прогнозами фахівців, число осіб із проявами метаболічного синдрому (МС) на планеті до 2025 р. може перевищити 500 млн, при цьому більше 300 млн чоловіків будуть страждати через ерекційну дисфункцію [1]. Тим часом уже сьогодні частота безплідних шлюбів у світі становить 10–15%, причому практично в половині таких випадків важливу роль відіграє чоловічий фактор [7, 27]. Тривогу медичної громадськості викликає збільшення поширеності захворювань чоловічої статеві сфери серед підлітків. За останні роки розповсюдженість діагностованої андрологічної патології в хлопчиків і юнаків різного віку збільшилася на 30–50%, при цьому близько 60% захворювань статеві сфери дитячого і підліткового віку можуть становити загрозу фертильності в зрілому віці, що є загальносвітовою проблемою [7, 17, 22, 25].

На початку 2000-х років з'явилися переконливі докази зв'язку дефіциту тестостерону зі збільшенням ризику станів, які є, по суті, «класичними» компонентами МС. Як свідчать дослідження, серед чоловіків із андрогенним дефіцитом ожиріння зустрічається в 2,4 разу частіше, а в пацієнтів із ожирінням і МС рівень тестостерону, як правило, нижчий від популяційного на 10–15% [8, 9, 15, 18, 21, 23, 25]. У зв'язку з цим нині активно обговорюється питання про включення гіпоандрогенії (ГА) до складу компонентів МС у чоловіків.

Незважаючи на величезну кількість відомостей стосовно МС, залишається чимало дискусійних аспектів щодо верифікації, етіології і патогенезу як окремих його компонентів, так і синдрому в цілому в підлітковому віці [3, 19, 25, 27]. Зокрема, немає єдиної думки з приводу того, що саме є основною патогенетичною ланкою – інсулінорезистентність (ІР), дисфункція вісцеральної жирової тканини, патологія печінки, ендотеліальна дисфункція або будь-які інші патогенетичні механізми [2, 10–15, 19, 21, 23]. У доступній літературі відсутні дані про взаємозв'язок між дефіцитом андрогенів та формуванням проявів МС у хлопців-підлітків, у тому числі не знайдено інформації щодо значення порушень функції печінки при ГА у юнацькому віці. Наявний недолік знань за вказаним напрямком у вивченні МС, андрологіч-

ної патології та формування коморбідних станів і послужив основою для визначення мети та завдань цього дослідження

Мета дослідження: вивчити взаємозв'язок між формуванням стеатозу печінки та ГА у хлопців-підлітків.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У 2018–2019 рр. на базі відділення ендокринології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» проводилось комплексне обстеження хлопців-підлітків із клінічними ознаками затримки статевого розвитку (ЗСР). Групу спостереження склали 42 підлітки 14–18 років з лабораторно підтвердженою ГА, в яких рівень загального тестостерону був меншим за 12,0 нмоль/л. До дослідження не включено хлопців із діагностованим синдромом гіпогонадізму.

Об'єктивне оцінювання досягнутого рівня статевого дозрівання підлітків полягало у вивченні комплексу ознак, що характеризували стан зовнішніх статевих органів (форма, наявність чи відсутність пігментації, складчастості мошонки, вимірювання окружності тестикул і довжини статевого члена), характер оволосіння лобка, пахвових западин, обличчя, з підсумковим підрахунком індексу маскулінізації (ІМ). Характер статевого дозрівання визначали, зіставляючи значення ІМ обстежених із нормативними показниками. ЗСР діагностували в разі уповільнення темпів статевого розвитку більш ніж на 2 роки [4]. Вивчення фізичного розвитку включало антропометрію з визначенням росту, маси тіла та розрахуванням індексу маси тіла (ІМТ). Оцінка ІМТ і показників росту проводилась за протоколами надання спеціалізованої допомоги дітям із ендокриною патологією [5].

В обстежених було визначено рівні лютеїнізуючого (ЛГ) і фолікулостимулюючого (ФСГ) гормонів, загальних статевих гормонів (естрадіолу (E_2) та тестостерону (Т)) методом імуноферментного аналізу на фотометрі Humareader (Німеччина). Концентрацію імунореактивного інсуліну крові натще (IP_0) вивчали за допомогою електрохемилюмінесцентного методу. Як маркер ІР використовували індекс НОМА, результат якого $\geq 3,5$ ум. од. свідчив про наявність ІР.

Вивчали біохімічні показники білкового (аспартатамінотрансфераза (АСТ), аланінаміно-

Л.К. ПАРХОМЕНКО
д. мед. н., професор, зав. кафедри підліткової медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти, м. Харків
ORCID: 0000-0002-4454-0979

Л.А. СТРАШОК
д. мед. н., професор кафедри підліткової медицини ХМАПО, професор кафедри педіатрії медичного факультету Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, м. Харків
ORCID: 0000-0002-9683-4776

С.І. ТУРЧИНА
д. мед. н., ст. наук. співробітник, керівник відділу ендокринології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», доцент кафедри ендокринології та дитячої ендокринології ХМАПО, професор кафедри гігієни та соціальної медицини медичного факультету ХНУ ім. В.Н. Каразіна, м. Харків
ORCID: 0000-0002-0744-1242

З.В. ЄЛОЄВА
д. мед. н., професор, зав. кафедри педіатрії ХМАПО, м. Харків
ORCID: 0000-0002-4703-182X

Т.М. КЛИМЕНКО
д. мед. н., професор, зав. кафедри неонатології ХМАПО, м. Харків
ORCID: 0000-0001-6936-8557

Г.В. КОСОВЦОВА
к. мед. н., ст. наук. співробітник відділу ендокринології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», доцент кафедри педіатрії медичного факультету ХНУ ім. В.Н. Каразіна, м. Харків
ORCID: 0000-0002-7737-1518

Д.А. КАШКАЛДА
к. біол. н., ст. наук. співробітник, провідний наук. співробітник лабораторії вікової ендокринології та обміну речовин ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків
ORCID: 0000-0002-3683-3915

Е.М. ЗАВЕЛЯ
к. мед. н., доцент кафедри підліткової медицини ХМАПО, доцент кафедри педіатрії медичного факультету ХНУ ім. В.Н. Каразіна, м. Харків
ORCID: 0000-0001-9887-0159

М.Ю. ІСАКОВА

к. мед. н., к. мед. н., доцент кафедри підліткової медицини ХМАПО, доцент кафедри педіатрії медичного факультету ХНУ ім. В.Н. Каразіна, м. Харків
ORCID: 0000-0002-7014-7417

А.В. ЄЩЕНКО

к. мед. н., доцент кафедри підліткової медицини ХМАПО, доцент кафедри педіатрії медичного факультету ХНУ ім. В.Н. Каразіна, м. Харків
ORCID: 0000-0002-8536-1643

Т.П. КОСТЕНКО

к. мед. н., ст. наук. співробітник відділу ендокринології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», доцент кафедри педіатрії медичного факультету ХНУ ім. В.Н. Каразіна, м. Харків
ORCID: 0000-0002-0668-0225

Контакти:

Страшок Лариса Анатоліївна
Харківська медична академія післядипломної освіти, кафедра підліткової медицини
61176, Харків, Амосова 58
Тел.: +38 (050) 218 99 91
email: laspediatr1984@gmail.com

гама-глутамілтрансфераза (ГГТ)) та пігментно-го (загальний білірубін і його фракції) обміну, які визначались за загальноприйнятими методиками. Проводилося дослідження ліпідного спектра крові: загального холестерину (ХС), β -ліпопротеїдів, тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХСЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХСЛПНЩ).

Про стан вільнорадикального окислення (ВРО) судили за рівнем малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югатів (ДК) і карбонільованих білків (КБ) у сироватці крові. Систему антиоксидантного захисту (АОЗ) оцінювали за вмістом відновленого глутатіону (ВГ), активності глутатіонпероксидази (ГПО), супероксиддисмутази (СОД) і каталази в сироватці крові. Тяжкість оксидативного стресу визначається не тільки рівнем утворення вільних радикалів, але й швидкістю їхньої утилізації, тобто функціонуванням АОЗ. Тому для визначення коефіцієнту оксидативного стресу (КОС) нами був уведений інтегральний показник відношення вмісту продуктів ВРО до активності АОЗ: $\text{КОС} = (\text{КБ} + \text{МДА} + \text{ДК}) / \text{СОД} + \text{ГПО} + \text{ВГ} + \text{каталаза}$.

Для оцінки структурно-функціонального стану печінки виконували УЗД. В залежності від характеру морфометричної картини печінки хлопці з ГА були розподілені на 2 групи:

- 1 група – 15 підлітків із ознаками стеатозу печінки (збільшення розмірів печінки, підвищення ехогенності її паренхіми, зниження звукопровідності та збіднення судинного маюнка) [6];
- 2 група – 27 підлітків з нормальними ультразвуковими показниками печінки.

Групу контролю склали 38 хлопців-однорічків із нормальними показниками фізичного та статевого розвитку без ознак патології гепатобіліарної системи.

Математична обробка результатів була проведена за допомогою пакетів прикладних програм Microsoft Excel та SPSS 17.0 методом варіаційної статистики з використанням параметричних та непараметричних методів. Результати наведено у вигляді ($M \pm m$), де M – середнє ряду, а m – похибка середнього. Оцінка достовірності відмінностей проводилася із застосуванням двостороннього t -критерію

Ст'юдента та критерію справжньої значущості (Тьюкі HSD). Для побудови факторної моделі взаємозв'язку вивчених патогенетичних показників застосовували факторний аналіз. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймався рівним 0,05.

Дослідження виконані з дотриманням принципів медичної етики та захисту прав пацієнтів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведення індивідуального аналізу досягнутого рівня статевого розвитку підлітків [4] дозволило встановити, що рівень статевого розвитку, який не перевищував відповідного 11 рокам, спостерігався в 29,8% обстежених, 12 рокам – у 42,5%, 13 рокам – у 14,9%, 14 рокам – у 12,8%. У третини хлопців (34,0%) було відсутнє пубертатне збільшення яєчок і статевого члена, пігментація і складчастість мошонки, статеве оволосіння. У 66,0% підлітків пубертатне збільшення зовнішніх статевих органів і ознаки статевого оволосіння спостерігались, але ступінь їхньої вираженості не відповідав хронологічному віку. На підставі індивідуальної оцінки дефіциту рівня статевого розвитку було оцінено ступінь тяжкості захворювання, що дозволило діагностувати в 44,7% підлітків I ступінь ЗСР, у 38,3% – II ступінь і в 17,0% – III ступінь ЗСР. ГА негативно впливала на фізичний розвиток більшості хлопців (78,7%), проявляючись у низькому зрості (40,0%), дефіциті маси тіла (20,0%) або її надлишку (18,7%). Результати дослідження рівня статевих та гонадотропних гормонів наведено в таблиці 1.

Незважаючи на те, що критерієм включення в дослідження був рівень Т, менший за 12,0 нмоль/л, звертає увагу факт зменшення його показників у хлопців із ГА майже в 3 рази, особливо за наявності ознак стеатозу ($4,13 \pm 0,81$ нмоль/л). Зменшення рівня Т у хлопців із ГА поєднується зі збільшенням рівня E_2 , незалежно від стану печінки. Зіставлення даних щодо вмісту ЛГ і ФСГ показало, що середні значення ЛГ та ФСГ в обох групах вірогідно не відрізнялися від контрольних показників, хоча при індивідуальному аналізі майже у 2/3 обстежених рівень ЛГ та/або ФСГ був зниженим, що свідчить про порушення в пацієнтів із ГА гонадотропної функції гіпофіза.

Таблиця 1. Вміст статевих, гонадотропних гормонів у юнаків із ГА і стеатозом печінки, $M \pm m$

Дані УЗД	T, нмоль/л	E_2 , нмоль/л	ЛГ, мМО/мл	ФСГ, мМО/мл
Нормальна печінка, n = 27	$5,07 \pm 1,48^*$	$0,27 \pm 0,03^*$	$2,65 \pm 0,34$	$3,16 \pm 0,73$
Ознаки стеатозу, n = 15	$4,13 \pm 0,81^*$	$0,31 \pm 0,05^*$	$2,18 \pm 0,78$	$2,27 \pm 0,46$
Контрольна група, n = 38	$29,19 \pm 2,12$	$0,18 \pm 0,02$	$2,45 \pm 0,23$	$4,06 \pm 0,36$

* різниця достовірна в порівнянні з показниками контрольної групи, $p \leq 0,05$

Під час комплексного обстеження підлітків із ГА встановлено, що переважна більшість пацієнтів мали ознаки больового та диспептичного синдромів. Скарги на болі в животі відмічались у 63% хворих, а в 77% юнаків мали місце скарги диспептичного характеру. Більшість хворих із ГА скаржились на болі у верхній половині живота, причому половина з них – після прийому їжі, а третина – натще. Порушення моторики верхніх відділів травного тракту (печія та відрижка) зустрічались майже в половини хворих. Половина обстежених юнаків скаржилась на закрепи. У більшості підлітків (78%) було виявлено болючість при пальпації в епігастрії та правому підребер'ї, третина хворих також відмічала болючість у лівому підребер'ї.

При проведенні УЗД було встановлено збільшення розмірів печінки та підвищення її ехогенності у 29% обстежених із ГА. Таким чином, за даними УЗД, ознаки стеатогепатозу відзначались майже у третини юнаків із ГА.

Аналіз біохімічних показників юнаків із ГА та ознаками стеатозу печінки за даними УЗД (табл. 2) виявив активність ферментів (АСТ, АЛТ, ЛФ), рівні яких залишались у межах нормальних показників, але були достовірно вищими, ніж у групі хворих без стеатозу. Але індивідуальний аналіз виявив підвищення активності АСТ та АЛТ в 1,5–2 рази в порівнянні з нормативними показниками у 26% хворих, що може свідчити про наявність цитолітичних процесів у печінці. Параметри ліпідограми мали атерогенну спрямованість у юнаків обох груп, але при сонографічних ознаках стеатозу ці показники були більш значущими.

ІР відіграє велику роль у формуванні стеатозу печінки. У юнаків із ГА та ультразвуковими ознаками стеатозу рівень імунореактивного інсуліну був достовірно вищий ($18,09 \pm 2,9$ мкМО/мл, $p \leq 0,05$), ніж у пацієнтів із нормальною морфометричною картиною печінки ($12,42 \pm 1,45$ мкМО/мл). Збільшення рівня ІР у хлопців із ГА та стеатозом поєднувалось з формуванням ознак ІР, про що свідчать вірогідно більші значення індексу НОМА ($3,7 \pm 0,9$ ум. од.) в порівнянні з підлітками з нормальними параметрами печінки при УЗД ($2,6 \pm 0,5$ ум. од., $p \leq 0,05$).

З формуванням стеатозу, а також його подальшою трансформацією в стеатогепатит пов'язана інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення [2, 6, 9]. Показники ВРО та АОЗ не мали достовірної різниці в групах, але в юнаків із ГА та ознаками стеатозу за результатами УЗД відмічалася чітка тенденція до зниження активності антиоксидантних ферментів у порівнянні з юнаками, в яких картина печінки за даними УЗД була нормальною. Це призвело до достовірного збільшення КОС по відношенню до нормального показника (табл. 3).

Методом факторного аналізу вивчили взаємозв'язок між показниками гормонального статусу, біохімічними показниками та параметрами процесів ВРО з використанням критерію Thurstone та Equatax обертання, що дозволило побудувати факторну модель формування стеатозу печінки в

юнаків із ГА, яка описує 76,0% вибірки (табл. 4).

До першого фактора (F1) увійшли показники атерогенних фракцій ліпідного спектра та ферменти АОЗ. Тобто для формування стеатозу печінки в хлопців із ГА найвпливовішими чинниками є зміни ліпідного обміну та зниження ефективності функціонування антиоксидантних ферментів.

Другий фактор (F2) складався з ІМ, рівня ЛГ, ФСГ, Т та ГПО. Таким чином, отримані нами результати підтвердили вплив вивчених гормонів на метаболічні процеси та важливість пригнічення активності ферментів АОЗ.

Третій фактор (F3) включав у себе антропометричні показники, рівень інсуліну та індекс НОМА. Наявність ІР є доведеним чинником, що сприяє формуванню або безпосередньо формує неалкогольну жирову хворобу печінки.

Таблиця 2. Показники біохімічного аналізу крові юнаків із ГА та стеатозом печінки, $M \pm m$

Показники	Нормальна печінка, n = 27	Ознаки стеатозу, n = 15	Норма
АЛТ, Од/л	$21,88 \pm 1,38^{**}$	$28,96 \pm 3,05$	До 37
АСТ, Од/л	$24,29 \pm 1,44^{**}$	$29,42 \pm 2,74$	До 42
ЛФ, Од/л	$359 \pm 29^{**}$	407 ± 34	До 645
ГГТ, Од/л	$17,63 \pm 1,11$	$17,25 \pm 0,76$	До 35
Загальний білірубін, мкмоль/л	$13,28 \pm 0,39$	$14,71 \pm 0,65$	До 20,5
ХС, ммоль/л	$4,79 \pm 0,16$	$5,14 \pm 0,21^*$	$4,20 \pm 0,20$
β -ліпопротеїди, г/л	$7,32 \pm 0,37^{**}$	$8,27 \pm 0,29^*$	$6,0 \pm 0,20$
ТГ, ммоль/л	$1,03 \pm 0,09^*$	$1,24 \pm 0,12^*$	$0,85 \pm 0,07$
ХСЛПВЩ, ммоль/л	$1,76 \pm 0,09$	$1,73 \pm 0,09$	$1,62 \pm 0,11$
ХСЛПНЩ, ммоль/л	$2,65 \pm 0,14^*$	$2,84 \pm 0,21^*$	$2,26 \pm 0,14$

* різниця достовірна в порівнянні з нормативними показниками, $p \leq 0,05$;

** різниця достовірна в порівнянні з показниками в групах, $p \leq 0,05$

Таблиця 3. Показники вільнорадикального окиснення крові в юнаків із ГА і стеатозом печінки, $M \pm m$

Показники	Нормальна печінка, n = 27	Ознаки стеатозу, n = 15	Контрольна група, n = 38
КБ (Од/мл)	$0,99 \pm 0,11$	$0,74 \pm 0,12$	$0,92 \pm 0,05$
ДК (мкмоль/л)	$0,51 \pm 0,05^*$	$0,45 \pm 0,03^*$	$0,26 \pm 0,01$
МДА (кмоль/л)	$4,37 \pm 0,33$	$5,01 \pm 0,61$	$4,44 \pm 0,23$
СОД (Од/мл/хв)	$1,49 \pm 0,07$	$1,31 \pm 0,17$	$1,41 \pm 0,03$
ГПО (кмоль/мл/хв)	$7,12 \pm 0,79^*$	$7,21 \pm 0,39^*$	$10,66 \pm 0,32$
ВГ (ммоль/л)	$0,43 \pm 0,06^*$	$0,44 \pm 0,12^*$	$0,21 \pm 0,02$
Каталаза (мкмоль/мл/хв)	$22,81 \pm 3,54$	$19,63 \pm 3,61$	$21,04 \pm 0,87$
КОС (ум. од.)	$0,18 \pm 0,01^*$	$0,31 \pm 0,02^{**}$	$0,22 \pm 0,02$

* різниця достовірна в порівнянні з нормативними показниками, $p \leq 0,05$;

** різниця достовірна в порівнянні з показниками в групах, $p \leq 0,05$

Четвертий фактор (F4) склали АСТ і АЛТ, тенденція до підвищення рівня яких може свідчити про пошкодження печінкової паренхіми. Що стосується E_2 , який теж включено до цього фактора, то відомо, що кінцеві продукти його метаболізму потенціюють процеси ВРО. Це підтверджується наявністю у структурі цього фактора антиоксидантного ферменту – СОД зі знаком «-».

До п'ятого фактора (F5) увійшов ХСЛПВЩ, рівень якого в обстежених хворих має тенденцію до підвищення, що ймовірно відображає компенсаторні можливості дитячого організму. У структуру цього фактора також увійшов кінцевий продукт ВРО ліпідів – МДА зі знаком «-», що відповідає отриманим нами результатам не стільки щодо інтенсифікації процесів ВРО, скільки стосовно неадекватності АОЗ.

ВИСНОВКИ

Таким чином, найбільш значущими чинниками формування стеатозу печінки в хлопців із ГА є атерогенна спрямованість у ліпідогамі, наявність ІР, активація цитолітичних процесів у печінці. Висловлюється припущення, що відносний дефіцит антиоксидантних ферментів може призводити до проявів оксидативного стресу, що сприяє як формуванню неалкогольної жирової хвороби печінки, так і її прогресуванню. Побудована факторна модель розвитку стеатозу печінки в юнаків із ГА є підґрунтям для розробки профілактичних та лікувальних заходів у юнаків із ГА і коморбідною патологією печінки. Попередження розвитку та прогресування стеатозу печінки в юнаків із ГА не тільки перешкоджатиме формуванню в них метаболічних порушень, а й покращить прогноз щодо репродуктивного потенціалу.

Таблиця 4. Структура факторної моделі стеатозу печінки в юнаків із ГА (76% вибірки)

Фактори	Інформативність фактора (%)	Ознаки, що входять до складу фактора	Факторні навантаження
F1	27	Холестерин, β -ліпопротеїди, ХСЛПВЩ	0,8; 0,9; 0,9
		ВГ, каталаза	0,8; 0,8
F2	15	ІМ, ЛГ, ФСГ, Т	0,8; 0,9; 0,8,07
		ГПО	0,8
F3	14	Вік, зріст, ІМТ	0,8; 0,8, 0,8
		Інсулін, НОМА	0,9; 0,9
F4	12	АЛТ, АСТ	0,9, 0,9
		E_2	0,7
		СОД	-0,7
F5	8	ХСЛПВЩ	0,7
		МДА	-0,7

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лутов, Ю.В.

Метаболічний синдром у мужчин – динамічне мультиформне транссистемне коморбідне состояние: Дисс. . . д. мед. н. / Ю.В. Лутов. – Новосибірськ, 2018. – 342 с.

Lutov, Y.V.

Metabolic syndrome in men – a dynamic multiforme transsystemic comorbid state. Thesis for MD degree. Novosibirsk (2018): 342 p.

2. Колесникова, Л.И.

Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, С.И. Колесников // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т.16, №4. – С. 16–29.

Kolesnikova, L.I., Daren'skaya, M.A., Kolesnikov, S.I.

"Free radical oxidation: a pathophysiological view." Bulletin of Siberian Medicine 16.4 (2017): 16–29. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29

3. Пархоменко, Л.К.

Печінкові прояви метаболічного синдрому у хлопців з гіпоандрогенією / Л.К. Пархоменко [та ін.] // Український журнал ендокринології. – 2019. – №1. – С. 36–44.

Parkhomenko, L.K., et al.

"Hepatic manifestations of metabolic syndrome in boys with hypoandrogenism." Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology 1 (2019): 36–44. DOI: 10.30978/UJPE2019-1-38

4. Плехова, О.І.

Оцінка статевого розвитку хлопців (вікові нормативи): метод. рек. / ДУ «ІОЗДП АМНУ»; уклад.: О.І. Плехова [та ін.]. – Х., 2010. – 25 с.

Plekhova, O.I., et al.

Assessment of state development of boys (standards): guidelines. Kharkiv. SI ICAHC NAMS (2010): 25 p.

5. Протокол надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія».

Наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р. – Київ, 2006. – 88 с.

On approval of protocols for providing medical care to children in the specialty "Pediatric Endocrinology".

Order of the Ministry of Health of Ukraine. Adopted on April 27, 2006, No. 254. Available from: [http://www.moz.gov.ua/ua/portall/dn_20060427_254.html].

6. Ройтберг, Г.Е.

Особенности ультразвуковой картины гепатобилиарной системы и поджелудочной железы у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / Г.Е. Ройтберг, О.Е. Платонова, О.О. Шархун // NovalInfo.Ru. – 2017. – Т.2, №59. – С. 400–405.

Roytberg, G.E., Platonova, O.E., Sharhun, O.O.

"Features of the ultrasound picture of the hepatobiliary system and pancreas in patients with non-alcoholic fatty liver disease." NovalInfo. Ru 2.59 (2017): 400–5.

7. Тюзиков, И.А.

Мужское бесплодие и инсулинорезистентность: есть ли патогенетические связи и кто, когда и как должен диагностировать и лечить? / И.А. Тюзиков [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2014. – №2. – С. 68–75.

Tyuzikov, I.A., et al.

"Male infertility and insulin resistance: are there pathogenetic links and who, when and how should diagnose and treat them?" Experimental and Clinical Urology 2 (2014): 68–75.

8. Хрипун, И.А.

Тестостерон как инструмент метаболического контроля мужского здоровья (обзор литературы) / И.А. Хрипун [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2014. – №4. – С. 19–22.

Khripun, I.A., et al.

"Association of sex hormones with components of insulin-glucose homeostasis." Medical Herald of the South of Russia 4 (2014): 19–22. DOI: 10.21886/2219-8075-2014-4-19-22

9. Цыганкова, О.В.

Ассоциация половых гормонов с компонентами инсулин-глюкозного гомеостаза / О.В. Цыганкова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т.15, №2. – С. 3–10.

Tsygankova, O.V., et al.

"Association of sex hormones with components of insulin-glucose homeostasis." Obesity and Metabolism 15.2 (2018): 3–10. DOI: 10.14341/OMET9482

10. Барбонетти, А., et al.

"Low testosterone and non-alcoholic fatty liver disease: Evidence for their independent association in men with chronic spinal cord injury." The journal of spinal cord medicine 39.4 (2016): 443–9. DOI: 10.1179/2045772314Y0000000288

11. Hemoso, D., et al.

"Association between metabolic syndrome, hepatic steatosis, and testosterone deficiency: evidences from studies with men and rodents." The Aging Male (2020): 1–20. DOI: 10.1080/13685538.2020.1764927

12. Kravchun, N., Zemliantitsyna, O., Dunayeva, I., et al.

"Definition of non-alcohol fatty liver disease (NAFLD) stage by independent non-invasive fibrosis markers and elastography." Diabetes 68 Suppl 1 (2019): 1902. DOI: 10.2337/db19-1902-P

13. Lonardo, A., et al.

"NAFLD in some common endocrine diseases: prevalence, pathophysiology, and principles of diagnosis and management." Int J Mol Sci 20.11 (2019): 2841. DOI: 10.3390/ijms20112841

14. Lonardo, A., et al.

"Endocrine NAFLD: a hormonocentric perspective of nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis." Journal of Hepatology 44.6 (2006): 1196–1207. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.03.005

15. Mody, A., et al.

"Relevance of low testosterone to non-alcoholic fatty liver disease." Cardiovasc Endocrinol 4.3 (2015): 83–9. DOI: 10.1097%2FXCE.0000000000000005

16. Mulligan, T., et al.

"Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study." Int J Clin Pract 60.7 (2006): 762–9. DOI: 10.1111/ij.1742-1241.2006.00992.x

17. Mushmanen, T., et al.

"Obesity and hypogonadism – a narrative review highlighting the need for high-quality data in adolescents." Children 6.5 (2019): 63. DOI: 10.3390/children6050063

18. Nikolaenko, L., et al.

"Testosterone replacement ameliorates nonalcoholic fatty liver disease in castrated male rats." Endocrinology 155.2 (2014): 417–28. DOI: 10.1210/en.2013-1648

19. Onat, A., et al.

"Fatty liver disease: Disparate predictive ability for cardiometabolic risk and all-cause mortality." World J Gastroenterol 21.48 (2015): 13555–65. DOI: 10.3748/wjg.v21.i48.13555

20. Pivonello, R., et al.

"Metabolic disorders and male hypogonadotropic hypogonadism." Front Endocrinol (Lausanne) 10 (2019): 345. DOI: 10.3389/fendo.2019.00345

21. Polyzos, S., et al.

"Nonalcoholic fatty liver disease in males with low testosterone concentrations." Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews 14.5 (2020): 1571–7. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.07.049

22. Rastrelli, G., et al.

"Metabolic syndrome in male hypogonadism." Front Horm Res 49 (2018): 131–55. DOI: 10.1159/000485999

23. Sakr, H., et al.

"Possible mechanisms underlying fatty liver in a rat model of male hypogonadism: A protective role for testosterone." Steroids 135 (2018): 21–30. DOI: 10.1016/j.steroids.2018.04.004

24. Sankhla, M., et al.

"Relationship of oxidative stress with obesity and its role in obesity induced metabolic syndrome." Clin Lab 58.5–6 (2012): 385–92.

25. Solbach, P.

"Testosterone-receptor positive hepatocellular carcinoma in a 29-year old bodybuilder with a history of anabolic androgenic steroid abuse: a case report." BMC Gastroenterol 15 (2015): 60. DOI: 10.1186/s12876-015-0288-0

26. Stancampiano, M.R., et al.

"Testosterone therapy in adolescent boys: the need for a structured approach." Horm Res Paediatr 92.4 (2019): 215–28. DOI: 10.1159/000504670

27. Ventimiglia, E., et al.

"Metabolic syndrome in White-European men presenting for secondary couple's infertility: an investigation of the clinical and reproductive burden." Asian J Androl 19.3 (2017): 368–73. DOI: 10.4103/1008-682X.175783.

МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ СТЕАТОЗУ ПЕЧІНКИ В ЮНАКІВ ІЗ ГІПОАНДРОГЕНІЄЮ

Л.К. Пархоменко, д. мед. н., професор, зав. кафедри підліткової медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти, м. Харків
Л.А. Страшок, д. мед. н., професор кафедри підліткової медицини ХМАПО, професор кафедри педіатрії медичного факультету Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, м. Харків
С.І. Турчина, д. мед. н., ст. наук. співробітник, керівник відділу ендокринології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», доцент кафедри ендокринології та дитячої ендокринології ХМАПО, професор кафедри гігієни та соціальної медицини медичного факультету ХНУ ім. В.Н. Каразіна, м. Харків
З.В. Єлєва, д. мед. н., професор, зав. кафедри педіатрії ХМАПО, м. Харків
Т.М. Клименко, д. мед. н., професор, зав. кафедри неонатології ХМАПО, м. Харків
Г.В. Косовцова, к. мед. н., ст. наук. співробітник відділу ендокринології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», доцент кафедри педіатрії медичного факультету ХНУ ім. В.Н. Каразіна, м. Харків
Д.А. Кашкалда, к. біол. н., ст. наук. співробітник, провідний наук. співробітник лабораторії вікової ендокринології та обміну речовин ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків
Е.М. Завеля, к. мед. н., доцент кафедри підліткової медицини ХМАПО, доцент кафедри педіатрії медичного факультету ХНУ ім. В.Н. Каразіна, м. Харків
М.Ю. Ісакова, к. мед. н., доцент кафедри підліткової медицини ХМАПО, доцент кафедри педіатрії медичного факультету ХНУ ім. В.Н. Каразіна, м. Харків
А.В. Єщенко, к. мед. н., доцент кафедри підліткової медицини ХМАПО, доцент кафедри педіатрії медичного факультету ХНУ ім. В.Н. Каразіна, м. Харків
Т.П. Костенко, к. мед. н., ст. наук. співробітник відділу ендокринології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», доцент кафедри педіатрії медичного факультету ХНУ ім. В.Н. Каразіна, м. Харків

В останні десятиліття в світі спостерігається збільшення частоти андрологічних захворювань у всіх вікових категоріях, в тому числі з такими коморбідними станами, як патологія серцево-судинної системи і печінки, які є проявами метаболічного синдрому.

Мета дослідження: вивчити взаємозв'язок між формуванням стеатозу печінки та гіпоандрогенії (ГА) у хлопців-підлітків.

Матеріали та методи. Було обстежено 42 підлітки 14–18 років з лабораторно підтвердженою ГА, в яких рівень загального тестостерону був меншим від 12,0 нмоль/л. У хворих були визначені рівні статевих, гонадотропних гормонів та інсуліну, біохімічні показники функції печінки, стан вільнорадикального окиснення й антиоксидантного захисту. На основі результатів УЗД підлітків з ГА було поділено на 2 групи: 1 група – 15 хлопців із ознаками стеатозу печінки, 2 група – 27 підлітків із нормальними ультразвуковими показниками печінки. Групу контролю склали 38 хлопців-однорітків із нормальними показниками фізичного та статевого розвитку без ознак патології гепатобіліарної системи.

Результати. Індивідуальна оцінка статевого розвитку дозволила діагностувати в 44,7% підлітків I ступінь затримки статевого дозрівання, у 38,3% – II ступінь і в 17,0% – III ступінь. ГА негативно впливає на фізичний розвиток більшості хлопців (78,7%), проявляючись через низький зріст (40,0%), дефіцит маси тіла (20,0%) та її надлишок (18,7%). Проведення факторного аналізу дозволило побудувати факторну модель формування стеатозу печінки в юнаків із затримкою статевого розвитку та ГА, яка описує 76,0% вибірки і складається з п'яти факторів.

Висновок. На патогенез стеатозу печінки юнаків із ГА впливають атерогенні зміни ліпідного статусу, андрогенна недостатність, наявність інсулінорезистентності, активація цитолітичних процесів у печінці та формування оксидативного стресу за рахунок зниження ефективності антиоксидантного захисту. Факторна модель розвитку стеатозу печінки в юнаків із ГА дає підстави для розробки лікувально-профілактичних заходів для підлітків із ГА та коморбідною патологією печінки.

Ключові слова: юнаки-підлітки, гіпоандрогенія, стеатоз печінки, вільнорадикальне окиснення, антиоксидантний захист.

MECHANISMS OF HEPATIC STEATOSIS FORMATION IN ADOLESCENT BOYS WITH HYPOANDROGENISM

L.K. Parkhomenko, MD, professor, head of the Department of Adolescent Medicine, KhMAPE, Kharkiv
L.A. Strashok, MD, professor, Department of Adolescent Medicine, KhMAPE; professor, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv
S.I. Turchyna, MD, senior researcher, head of the Endocrinology Department, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine"; professor, Department of Hygiene and Social Medicine, Faculty of Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University; associate professor, Department of Endocrinology and Pediatric Endocrinology, KhMAPE, Kharkiv
Z.V. Yeloyeva, MD, professor, head of the Pediatric Department, KhMAPE, Kharkiv
T.M. Klymenko, MD, professor, head of the Neonatology Department, KhMAPE, Kharkiv
H.V. Kosovtsova, PhD, senior researcher, Endocrinological Department, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine"; associate professor, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv
D.A. Kashkald, PhD, senior researcher, leading researcher, Laboratory of Age-related Endocrinology and Metabolism, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine", Kharkiv
E.M. Zavelya, PhD, associate professor, Department of Adolescent Medicine, KhMAPE; associate professor, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv
M.Y. Isakova, PhD, associate professor, Department of Adolescent Medicine, KhMAPE; associate professor, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv
A.V. Yeshchenko, PhD, associate professor, Department of Adolescent Medicine, KhMAPE; associate professor, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv
T.P. Kostenko, PhD, senior researcher, Endocrinological Department, SI "Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine"; associate professor, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv

There has been an increase the prevalence of andrological diseases in all age groups in recent decades, including those with comorbid conditions such as pathology of the cardiovascular system and liver, which are manifestations of metabolic syndrome.

Research aim: to investigate the relationship between formation of hepatic steatosis and hypoandrogenism (HA) in adolescent boys.

Materials and methods. The study involved 42 adolescent boys aged 14–18 years with laboratory confirmed HA in whom total testosterone levels were less than 12.0 nmol/l. Sex hormones, gonadotropins, insulin levels, biochemical parameters of liver function, the state of free radical oxidation and antioxidant protection were determined in patients. Based on ultrasound examination adolescents with HA were divided into 2 groups: group 1 – 15 adolescents with signs of liver steatosis; group 2 – 27 adolescents with normal ultrasound parameters of a liver. The control group consisted of 38 boys of the same age with normal indicators of physical and sexual development without signs of pathology of the hepatobiliary system.

Results. Individual assessment of sexual development allowed to diagnose I degree of delayed sexual development in 44.7%, II degree in 38.3% and III degree in 17.0% of adolescents. HA negatively affects the physical development of most boys (78.7%), due to short stature (40.0%), weight deficiency (20.0%) and overweight (18.7%). Factor analysis allowed to build a factor model of hepatic steatosis formation in adolescents with delayed sexual development and HA, which describes 76.0% of the sample and consists of five factors.

Conclusion. Atherogenic changes of the lipid profile, androgen deficiency, insulin resistance, activation of cytolytic processes in the liver and oxidative stress formation due to a decrease in the effectiveness of antioxidant protection are important in the pathogenesis of hepatic steatosis in boys with HA. A factor model of the hepatic steatosis development in adolescent boys with HA gives grounds for the development of therapeutic and preventive measures in adolescent boys with HA and comorbid liver pathology.

Keywords: adolescent boys, hypoandrogenism, hepatic steatosis, free radical oxidation, antioxidant protection.

МЕХАНИЗМИ ФОРМИРОВАНИЯ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ У ЮНОШЕЙ С ГИПОАНДРОГЕНИЕЙ

Л.К. Пархоменко, д. мед. н., професор, зав. кафедрой подростковой медицины Харьковской медицинской академии последипломного образования, г. Харьков
Л.А. Страшок, д. мед. н., професор кафедры подростковой медицины ХМАПО, професор кафедры педиатрии медицинского факультета Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина, г. Харьков
С.И. Турчина, д. мед. н., ст. науч. сотрудник, заведующая отделением эндокринологии ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», доцент кафедры эндокринологии и детской эндокринологии ХМАПО, професор кафедры гигиены и социальной медицины медицинского факультета ХНУ им. В.Н. Каразина, г. Харьков
З.В. Елєва, д. мед. н., професор, зав. кафедрой педиатрии ХМАПО, г. Харьков
Т.М. Клименко, д. мед. н., професор, зав. кафедрой неонатологии ХМАПО, г. Харьков
Г.В. Косовцова, к. мед. н., ст. науч. сотрудник отделения эндокринологии ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», доцент кафедры педиатрии медицинского факультета ХНУ им. В.Н. Каразина, г. Харьков
Д.А. Кашкалда, к. биол. н., ст. науч. сотрудник, ведущий науч. сотрудник лаборатории возрастной эндокринологии и обмена веществ ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», г. Харьков
Э.М. Завеля, к. мед. н., доцент кафедры подростковой медицины ХМАПО, доцент кафедры педиатрии медицинского факультета ХНУ им. В.Н. Каразина, г. Харьков
М.Ю. Исакова, к. мед. н., доцент кафедры подростковой медицины ХМАПО, доцент кафедры педиатрии медицинского факультета ХНУ им. В.Н. Каразина, г. Харьков
А.В. Єщенко, к. мед. н., доцент кафедры подростковой медицины ХМАПО, доцент кафедры педиатрии медицинского факультета ХНУ им. В.Н. Каразина, г. Харьков
Т.П. Костенко, к. мед. н., ст. науч. сотрудник отделения эндокринологии ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», доцент кафедры педиатрии медицинского факультета ХНУ им. В.Н. Каразина, г. Харьков

В последние десятилетия в мире наблюдается увеличение частоты андрологических заболеваний во всех возрастных категориях, в том числе с такими коморбидными состояниями, как патология сердечно-сосудистой системы и печени, которые являются проявлениями метаболіческого синдрома.

Цель исследования: изучить взаимосвязь между формированием стеатоза печени и гипоандрогении (ГА) у мальчиков-подростков.

Материалы и методы. Обследовано 42 подростка 14–18 лет с лабораторно подтвержденной ГА, у которых уровень общего тестостерона был ниже 12,0 нмоль/л. У больных определены уровни половых, гонадотропных гормонов, инсулина, биохимические показатели функции печени, состояние свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты. На основе результатов УЗИ подростки с ГА были разделены на 2 группы: 1 группа – 15 подростков с признаками стеатоза печени; 2 группа – 27 подростков с нормальными ультразвуковыми показателями печени. Группу контроля составили 38 подростков с нормальными показателями физического и полового развития без признаков патологии гепатобилиарной системы.

Результаты. Индивидуальная оценка полового развития позволила диагностировать у 44,7% подростков I степень задержки полового созревания, у 38,3% – II степень и у 17,0% – III степень. ГА оказывала отрицательное влияние на физическое развитие большинства юношей (78,7%). Низкий рост был у 40,0% больных, дефицит массы тела – у 20,0%, а ее избыток – у 18,7% юношей. Проведение факторного анализа позволило построить факторную модель формирования стеатоза печени у юношей с задержкой полового развития и ГА, описывающую 76,0% выборки и состоящую из пяти факторов.

Выводы. На патогенез стеатоза печени у юношей с ГА влияют атерогенные изменения липидного статуса, андрогенная недостаточность, инсулинорезистентность, активация цитолітических процессов в печени и формирование оксидативного стресса за счет снижения эффективности антиоксидантной защиты. Факторная модель развития стеатоза печени у юношей с ГА позволяет разработать лечебно-профилактические мероприятия для юношей с ГА и коморбидной патологией печени.

Ключевые слова: юноши-подростки, гипоандрогенія, стеатоз печени, свободнорадикальное окисление, антиоксидантная защита.