

УДК 616.692-053.6:577.175.6+616-037

Г.В. Косовцова^{1,2}, С.І. Турчина^{1,2}, Т.П. Костенко¹ **Прогнозування перебігу гіпоандрогенії** **в хлопців-підлітків**

¹ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», м. Харків

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 6(126): 37-41. doi 10.15574/SP.2022.126.37

For citation: Kosovtsova GV, Turchina SI, Kostenko TP. (2022). Prediction of the course of hypoandrogenism in adolescent boys. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(126): 37-41. doi 10.15574/SP.2022.126.37.

Більшість патологічних станів, що негативно впливають на репродуктивну функцію чоловіків зрілого віку, формується саме в підлітковому віці внаслідок гіпоандрогенії (ГА), тобто зниження продукції чоловічих статевих гормонів (андрогенів) нижче за вікову норму. Тому можливість прогнозувати перебіг ГА в хлопців-підлітків дає змогу запобігти серйозним проблемам зі здоров'ям у майбутньому.

Мета — визначити значущі прогностичні критерії щодо несприятливого перебігу ГА в хлопців-підлітків із затримкою статевих розв'язку. **Матеріали та методи.** Обстежено 157 хлопців віком 14–17 років з ознаками андрогенної недостатності, ступінь якої визначали на основі оцінки рівня загального тестостерону (ЗТ). Методом імуноферментного аналізу досліджено рівні гонадотропних гормонів, естрадіолу, їхні співвідношення, а також визначено вміст тиреотропного гормону і вільного тироксину, їхнє співвідношення. Виконано дослідження ліпідного спектра крові. На підставі рентгенограми недомінантної руки та зап'ястя визначено кістковий вік і дефіцит осифікації. Враховано, що умовно несприятливий перебіг ГА формується в хлопців-підлітків із вираженою андрогенною недостатністю (ГА 3 ступеня) при рівні ЗТ <4 нмоль/л. Сприятливим перебігом ГА визнано наявність клінічних ознак затримки статевих розв'язку в підлітків-підлітків із нормальним рівнем ЗТ, понад 12 нмоль/л (ГА 0 ступеня).

Результати. На підставі проведеного дослідження визначено найінформативніші ознаки та розраховано їхній прогностичний коефіцієнт. Доведено, що значущими інформативними ознаками перебігу ГА в хлопців-підлітків є відхилення від норми індексу маси тіла, дефіцит кісткового віку, рівні та співвідношення гонадотропних гормонів, значення естрадіолу і співвідношення тестостерону / естрадіолу, тестостерону / лютеїнізуючого гормону, тиреотропного гормону / вільного тироксину, зміни ліпідного профілю. До найбільш прогностично значущих негативних прогностичних критеріїв щодо несприятливого перебігу ГА в хлопців-підлітків належать надлишок маси тіла за рівнем індексу маси тіла, значний дефіцит кісткового віку (понад 3 роки), зниження рівня лютеїнізуючого гормону, зменшене співвідношення лютеїнізуючого гормону / фолікулостимулюючого гормону, гіперестрогенія, виражений андрогенно-естрогенний дисбаланс, мінімальна тиреоїдна дисфункція, порушення ліпідного профілю.

Висновки. Розроблені прогностичні критерії для хлопців-підлітків із ГА дадуть змогу передбачити подальший перебіг захворювання (на ранніх етапах формування цієї патології), що дозволить провести своєчасні лікувальні та реабілітаційні заходи в хлопців-підлітків, а це, своєю чергою, сприятиме поліпшенню стану їхнього здоров'я. Хлопці-підлітки з ГА, у яких виявляються прогностично несприятливі ознаки, потребують більш ретельного диспансерного спостереження ендокринолога.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом усіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: гіпоандрогенія, затримка статевих розв'язку, хлопці-підлітки, прогнозування перебігу.

Prediction of the course of hypoandrogenism in adolescent boys

G. V. Kosovtsova^{1,2}, S. I. Turchina^{1,2}, T. P. Kostenko¹

¹SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

²V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

The most pathological conditions that adversely affect the reproductive function in men of mature age is formed precisely in adolescence as a result from hypoandrogenism (HA), — a decrease in the production of male sex hormones (androgens) below the age norm. Therefore, the ability to predict the course of HA in adolescent boys allows to prevent serious health problems in the future.

Purpose — to determine significant prognostic criteria for adverse course of HA in adolescent boys with delayed sexual development.

Materials and methods. Were examined 157 boys 14–17 years old with signs of androgen deficiency, the degree of which was based on the assessment of total testosterone (TT). The levels of gonadotropic hormones, estradiol, their ratios were studied by enzyme-linked immunosorbent assay, and the content of thyroid-stimulating hormone and free thyroxine, their ratio was determined. The lipid spectrum of blood was studied. On the basis of X-rays of the non-dominant hand and wrist determined bone age and ossification deficiency. Conditionally unfavorable course of HA was formed in adolescent boys with severe androgen deficiency (HA 3 degree) at the level of total testosterone <4 nmol/l. Favorable course of HA was considered to be the presence of clinical signs of hypoandrogenism in adolescents with normal TT, levels more than 12 nmol/l (HA 0 degree).

Results. Based on the study was identified the most informative features and calculated their prognostic coefficient. It is proved that significant informative signs of HA in adolescent boys are such as body mass index abnormalities, bone age deficit, levels and ratios of gonadotropic hormones, estradiol values and testosterone / estradiol, testosterone / luteinizing hormone ratios, thyroid stimulating hormone / free thyroxine, changes in lipid profile. To the most prognostically significant negative prognostic criteria for adverse HA in adolescent boys are excess body weight by body mass index level, significant deficit of bone age (more than 3 years), decreased luteinizing hormone levels, decreased luteinizing hormone / follicle stimulating hormone ratio, hyperestrogenism, pronounced androgenic-estrogenic disbalance, the presence of minimal thyroid dysfunction, disorders of the lipid profile.

Conclusions. The developed prognostic criteria for adolescent boys with HA will make it possible to predict the further course of the disease (in the early stages of its formation pathology), what will carry out timely treatment and rehabilitation measures in adolescent boys, and this will help to improve their health. Teens with HA, who show prognostically unfavorable signs, need more careful dispensary observation of an endocrinologist.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of all participating institutions. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: hypoandrogenism, sexual development, adolescent boys, prognosis of the course of the disease.

Порушення чоловічої репродуктивної функції залишається надзвичайно актуальною медичною і біологічною проблемою через важливі медико-соціальні наслідки. Нерідко джерело виникнення порушень репродуктивної функції чоловічого організму лежить у пре- або пубертатному періоді. Однією з найпоширеніших дисфункцій статевої системи в хлопців пубертатного періоду є затримка статевого розвитку (ЗСР), яка, згідно з Міжнародною статистичною класифікацією хвороб X перегляду, визначається як самостійне ендокринне захворювання (E.30.0) [7,8]. Затримка статевого розвитку залишається найпоширенішим варіантом гіпоандрогенії (ГА), тобто зниження продукції чоловічих статевих гормонів (андрогенів) нижче за вікову норму, у хлопців-підлітків, яка, за даними попередніх досліджень, несприятливо впливає на фізичний розвиток і формування статури підлітків, супроводжується в значній частині з них тією чи іншою соматичною патологією, найчастіше — серцево-судинної та гепатобіліарної систем [5,6,9]. На підставі комплексних клініко-гормональних, психологічних досліджень, проведених у хлопців-підлітків із патологією статевого дозрівання в Державній установі «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» протягом багатьох років, становлено глибокі порушення в метаболізмі, синтезі статевих гормонів, центральних механізмах їхньої регуляції в цього контингенту осіб, порушення психіки і поведінки, що дало підставу розглядати ЗСР як патологічний стан [1,5,8]. Більшість патологічних станів, що негативно впливають на репродуктивну функцію чоловіків зрілого віку, формується саме в дитячому і підлітковому віці, а проявляються вже в дорослих чоловіків, коли вони стикаються з проблемами безпліддя і еректильної дисфункції. Тому можливість прогнозувати перебіг будь-якого захворювання, у тому числі ГА, дає змогу запобігти серйозним проблемам зі здоров'ям у майбутньому. Все це

вказує на те, що виділення значущих прогностичних клінічних і гормонально-метаболических ознак щодо визначення несприятливого перебігу ГА в підлітковому віці є актуальним напрямом сучасної дитячої ендокринології.

Мета дослідження — визначити значущі прогностичні критерії щодо несприятливого перебігу ГА в хлопців-підлітків із ЗСР.

Матеріали та методи дослідження

Згідно з Протоколами надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» обстежено 157 хлопців віком 14–17 років з ознаками андрогенної недостатності [12], ступінь якої визначали на підставі оцінки рівня загального тестостерону (ЗТ). У разі зниження ЗТ до 8 — менше 12 нмоль/л діагностували ГА 1 ступеня, до 4 — менше 8 нмоль/л — 2 ступеня, менше 4 нмоль/л — 3 ступеня, понад 12 нмоль/л — 0 ступеня [11]. Крім того, методом імуноферментного аналізу досліджено необхідні для верифікації діагнозу ЗСР рівні гонадотропних гормонів, ЗТ, естрадіолу (Е₂), розраховано їхні співвідношення; а також визначено вміст тиреотропного гормону (ТТГ) і вільного тироксину (fT₄), їхнє співвідношення. Виконано дослідження ліпідного спектра крові з оцінкою рівнів ліпідів у дітей та підлітків за адаптованими критеріями NCEP/ATP III та IDF [3,4]. На підставі рентгенограми пацієнтів недомінантної руки та зап'ястя визначено кістковий вік і дефіцит осифікації [10].

Враховано, що умовно несприятливий перебіг гіпоандрогенії (при ЗСР) формувався в хлопців-підлітків із вираженою андрогенною недостатністю (ГА 3 ступеня) при рівні ЗТ менше 4 нмоль/л. Сприятливим перебігом ГА вважали наявність клінічних ознак ЗСР у підлітків із нормальним рівнем ЗТ, понад 12 нмоль/л (ГА 0 ступеня).

Для визначення значущих прогностичних клініко-анамнестичних і гормонально-метаболических ознак щодо несприятливого

Таблиця 1

Прогностичні ознаки та їхня інформативність щодо перебігу гіпоандрогенії в хлопців-підлітків із затримкою статевого розвитку

Ознака	Градація ознак	Прогностичний коефіцієнт	Інформативність	Загальна інформативність
ІМТ	норма	+0,58	0,01	0,79
	дефіцит маси тіла	+1,05	0,07	
	надлишок маси тіла	-7,92	0,71	
Дефіцит кісткового віку	відсутній	+3,01	0,11	2,07
	1,5-2 років	+6,81	0,77	
	2-3 роки	+3,39	0,26	
	від 3 років	-4,12	0,93	
ЛГ	зменшений	-5,65	1,03	1,53
	норма	+1,79	0,18	
	збільшений	+3,99	0,33	
ФСГ	зменшений	+0,20	0,01	1,25
	норма	-1,88	0,21	
	збільшений	+10,14	1,04	
ЛГ/ФСГ	зменшений	-6,39	0,48	0,61
	норма	+1,27	0,12	
	збільшений	-0,61	0,01	
ЗТ/ЛГ	зменшений	-0,39	0,02	0,43
	норма	+9,78	0,42	
Е ₂	зменшений	+0,01	0,01	0,65
	норма	+1,97	0,19	
	збільшений	-4,79	0,46	
ЗТ/Е ₂	зменшений	-5,22	1,74	5,65
	норма	+12,01	2,14	
	збільшений	+11,42	1,76	
ТТГ/Т ₄	<0,19	+0,52	0,01	0,56
	0,19-0,29	-0,49	0,01	
	>0,29	-3,82	0,54	
Порушення ліпідного профілю	є	-4,17	0,88	1,65
	немає	+3,66	0,77	

перебігу ГА використано системно-інформаційний аналіз, методику неоднорідної послідовної статистичної процедури Вальда із застосуванням інформаційної міри Кульбака [2]. У випадку, якщо величина загальної інформативності ознаки – $I_j < 0,3$, результат визнано статистично недостовірним. Створення бази даних і статистичну обробку результатів проведено з використанням пакетів прикладних програм «Microsoft Excel» і «SPSS» 17.0.

Результати дослідження та їх обговорення

На основі проведеного дослідження визначено найінформативніші ознаки та розраховано їхній прогностичний коефіцієнт (табл. 1).

Доведено, що значущими інформативними ознаками перебігу ГА в хлопців-підлітків є відхилення від норми індексу маси тіла (ІМТ), дефіцит кісткового віку, рівні та співвідношення гонадотропних гормонів, значення Е₂ та

співвідношень ЗТ/Е₂, ЗТ/ЛГ (лютеїнізуючого гормону), ТТГ/Т₄, зміни ліпідного профілю. До найінформативніших ознак за рівнем загальної інформативності слід віднести співвідношення ЗТ/Е₂, яке характеризує вираженість андрогенно-естрогенного дисбалансу, дефіцит кісткового віку, зміни ліпідного профілю та рівнів гонадотропних гормонів.

До найбільш прогностично значущих негативних прогностичних критеріїв щодо несприятливого перебігу ГА в хлопців належать надлишок маси тіла за рівнем ІМТ, значний дефіцит кісткового віку (від 3 років), зменшення рівня ЛГ, зменшення співвідношення ЛГ/ФСГ (фолікулостимулюючого гормону), гіперестрогенія, виражений андрогенно-естрогенний дисбаланс, наявність мінімальної тиреоїдної дисфункції, порушень ліпідного профілю. Навпаки, прогностично значущими позитивними прогностичними критеріями щодо

Таблиця 2

Критерії прогнозування перебігу гіпоандрогенії в хлопців-підлітків

Ознака	Градація ознак	Прогностичний коефіцієнт
ІМТ	норма	+0,58
	дефіцит МТ	+1,05
	надлишок МТ	-7,92
Дефіцит кісткового віку	відсутній	+3,01
	від 1,5 до 2 роки	+6,81
	від 2 до 3 років	+3,39
	від 3 років	-4,12
ЛГ	зменшений	-5,65
	норма	+1,79
	збільшений	+3,99
ФСГ	зменшений	+0,20
	норма	-1,88
	збільшений	+10,14
ЛГ/ФСГ	зменшений	-6,39
	норма	+1,27
	збільшений	-0,61
ЗТ/ЛГ	зменшене	-0,39
	норма	+9,78
Е ₂	зменшений	+0,01
	норма	+1,97
	збільшений	-4,79
ЗТ/Е ₂	зменшений	-5,22
	норма	+12,01
	збільшений	+11,42
ТТГ/Т ₄	<0,19	+0,52
	0,19-0,29	-0,49
	>0,29	-3,82
Порушення ліпідного профілю	є	-4,17
	немає	+3,66

несприятливого перебігу ГА слід вважати відсутність або помірний дефіцит кісткового віку, збільшення рівнів гонадотропних гормонів, нормальну чутливість до ЛГ за рівнем Т/ЛГ, відсутність андрогенно-естрогенного дисбалансу, нормальний вміст Е₂ і ліпідів крові.

Отже, остаточним етапом обстеження хлопців-підлітків із ГА є розрахунок індивідуального прогнозу перебігу захворювання з використанням запропонованих прогностичних таблиць (табл. 2).

Розрахунок індивідуального прогнозу для хворого з ГА, який уперше звернувся до лікаря, засновано на простому роздільному підсумку позитивних і негативних прогностичних коефіцієнтів. При прийнятті 5% рівня помилок

($p < 0,05$) поріг рішення для умовно негативного прогнозу стає (-13), а для позитивного прогнозу — (+13). При досягненні прогностичного порогу (+13 і більше) або (-13 і менше) питання щодо прогнозу вирішено. Пороговий коефіцієнт із негативним знаком «-» свідчить про умовно негативний прогноз, а зі знаком «+» — про позитивний прогноз. Якщо в процесі підсумку прогностичних коефіцієнтів не досягнуто жодного з двох порогів, то робиться висновок — «невизначена відповідь». При цьому слід продовжити обстеження хлопця-підлітка з ГА для отримання додаткової інформації або рекомендувати спостереження за хворим протягом 3–4 місяців, яке дасть змогу визначити певну прогностичну відповідь.

Висновки

Розроблені прогностичні критерії для хлопців-підлітків із ГА дадуть змогу передбачити подальший перебіг захворювання (на ранніх етапах формування цієї патології), що дозволить провести своєчасні лікувальні та реабілітаційні заходи у хлопців-підліт-

ків; а це, своєю чергою, сприятиме поліпшенню стану їхнього здоров'я. Хлопці-підлітки з ГА, у яких виявляються прогностично несприятливі ознаки, потребують більш ретельного диспансерного спостереження ендокринолога.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Bagackaya NV. (2021). Analiz rodoslovnih v semyah malchikov-podrostkov s zaderzhkoj polovogo razvitiya. Bioscience Publisher, Chicago, USA: 156–165. [Багацкая НВ. (2021). Анализ родословных в семьях мальчиков-подростков с задержкой полового развития. Bioscience Publisher, Chicago, USA: 156–165].
2. Gubler EV. (1990). Informatika v patologii, klinicheskoy medicine i pediatrii. L.: Medicina: 176. [Гублер ЕВ. (1990). Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. Л.: Медицина: 176].
3. Halpern A et al. (2010). Metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes in youth: from diagnosis to treatment. Diabetol. Metab. Syndr. 2: 55–75.
4. Jolliffe CJ, Janssen I. (2007). Development of age-specific adolescent metabolic syndrome criteria that are linked to the Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation criteria. J. Am. Coll. Cardiol. 49 (8): 891–898.
5. Kosovtsova GV. (2003). Zatrimga statevogo rozvritku u hlopciv-pidlitkiv ta pidhodi do yih reabilitaciyi. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk: spec. 14.01.14. Kyiv: 20. [Косовцова ГВ. (2003). Затримка статевго розвитку у хлопців-підлітків та підходи до їх реабілітації. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.14. Київ: 20].
6. Luchickij EV, Bondarenko VA. (2010). Izbrannye lekci po klinicheskoy andrologii. Monografiya. Pod red. E.V. Luchickogo i V.A. Bondarenko. Kiev, Harkov: Izd-vo OOO firma «Nova Soft»: 144. [Луцицкий ЕВ, Бондаренко ВА. (2010). Избранные лекции по клинической андрологии. Монография. Под ред. Е.В. Луцицкого и В.А. Бондаренко. Киев, Харьков: Изд-во ООО фирма «Нова Софт»: 144].
7. Luchickij YeV, Luchickij YeE. (2016). Porushennya statevogo dozrivannya. Klinichna endokrinologiya dityachogo ta pidlitkovogo viku. Pod red. M.D. Tronka i O.V. Bolshovoyi. K.: Zdorov'ya Ukraini: 497–575. [Луцицкий ЕВ, Луцицкий ЕЕ. (2016). Порushення статевго дозрівання. Клінічна ендокринологія дитячого та підліткового віку. Под ред. МД Тронька і ОВ Большовой. К.: Здоров'я України: 497–575].
8. Plehova EI, Hizhnyak OO, Levchuk LP, Bagackaya NV, Turchina SI. (2000). Zaderzhka polovogo razvitiya malchikov. Znanie-M: 112. [Плехова ЕИ, Хижняк ОО, Левчук ЛП, Багацкая НВ, Турчина СИ. (2000). Задержка полового развития мальчиков. М.: Знание-М: 112].
9. Plehova OI. (2014). Gipofunkciya statevih zaloz u hlopciv. Ukrayinskij zhurnal dityachoy endokrinologii. 4: 5–12. [Плехова ОИ. (2014). Гіпофункція статевих залоз у хлопців. Український журнал дитячої ендокринології. 4: 5–12].
10. Spuzyak MI. (1999). Rentgenogramometriya v pediatrichnij rentgenologii. Strij: UKRPOL: 164. [Спужак МІ. (1999). Рентгенограмометрія в педіатричній рентгенології. Стрий: УКРПОЛ: 164].
11. Turchina SI. (2020). Kriteriyi viznachennya gipoandrogeniyi u hlopciv-pidlitkiv. Ukrayinskij zhurnal dityachoy endokrinologii. 4 (36): 42–47. [Турчина СИ. (2020). Критерії визначення гіпоандрогенії у хлопців-підлітків. Український журнал дитячої ендокринології. 4 (36): 42–47].
12. Zelinskaya NB. (2009). Protokoli nadannya medichnoyi dopomogi dityam za specialnistyu «Dityacha endokrinologiya». Pid red NB Zelinskoyi. Kyiv: MOZ Ukrainy: 94. [Зелінська НБ. (2009). Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія». За ред НБ Зелінської. Київ: МОЗ України: 94].

Відомості про авторів:

Косовцова Ганна Василівна — к.мед.н., ст.н.с. відділення ендокринної патології та статевго дозрівання ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»; доц. каф. педіатрії медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0002-7737-1518>.

Турчина Світлана Ігорівна — д.мед.н., ст.н.с., зав. відділення ендокринної патології та статевго дозрівання ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»; проф. каф. гігієни та соціальної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна; Експерт Департаменту охорони здоров'я ХОДА за напрямком «Дитяча ендокринологія». Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А. <https://orcid.org/0000-0002-0744-1242>.

Костенко Тетяна Павлівна — к.мед.н., ст.н.с. відділення ендокринної патології та статевго дозрівання ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Адреса: м. Харків, пр. Ювілейний, 52-А; тел.: (0572) 62 60 46, <https://orcid.org/0000-0002-0668-0225>.
Стаття надійшла до редакції 05.07.2022 р., прийнята до друку 20.10.2022 р.