

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2019.— № 1.— С. 38—44.

Печінкові прояви метаболічного синдрому у хлопців з гіпоандрогенією



Л. К. Пархоменко¹, Л. А. Страшок¹, С. І. Турчина²,
Г. В. Косовцова², Д. А. Кашкалда², Е. М. Завеля¹,
М. Ю. Ісакова¹, А. В. Єщенко¹

¹ Харківська медична академія післядипломної освіти

² ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»,
Харків

Мета роботи — вивчення морфофункціонального стану печінки та процесів вільнорадикального окиснення у хлопців з гіпоандрогенією.

Матеріали та методи. До обстеження було включено 47 підлітків з гіпогонадизмом у віці від 13 до 18 років, яким проводився комплекс стандартного і спеціального клініко-лабораторного обстеження на базі відділення ендокринології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Хворі з гіпоандрогенією були розподілені на групи залежно від індексу маскулінізації. Математична обробка результатів обстеження підлітків проведена за допомогою пакетів програм SPSS Statistics 17,0, Excel.

Результати та обговорення. Встановлено, що скарги на біль у животі та диспепсичні вияви спостерігались у 62 %. Загальноприйняті біохімічні дослідження функцій печінки визначили, що середні рівні загального білірубину та печінкових ферментів перебували у межах норми, що свідчить про те, що у юнаків з гіпоандрогенією значущих порушень функціонального стану печінки, ймовірно, ще не було. Аналіз показників ліпідного спектра крові у дітей та підлітків з гіпоандрогенією показав, що у 75 % хворих виявляються патологічні зміни рівня ліпідів, у тому числі у 85 % — підвищення рівня загального холестерину, у 34 % — зниження вмісту холестерину ліпопротеїдів високої щільності та підвищення рівня тригліцеридів, у 34 % — підвищення вмісту холестерину ліпопротеїдів низької щільності та у 36 % — підвищення коефіцієнта атерогенності. Зміни у ліпідограмі атерогенної спрямованості наростали з віком. Дослідження показників процесу вільнорадикального окиснення встановило, що у юнаків з гіпоандрогенією рівень кінцевого продукту перекисного окиснення ліпідів — вмісту малонового діальдегіду залишався на рівні контрольної групи, а вміст карбонільованих білків мав тенденцію до зниження в міру зростання ступеня затримки статевого дозрівання. Виявлено достовірне зниження вмісту глутатіонпероксидази відповідно до дефіциту андрогенів. Таким чином, у підлітків з гіпоандрогенією виявлено тенденцію щодо формування стану оксидативного стресу, що підтверджується підвищенням інтегрального коефіцієнта оксидативного стресу. Зниження активності найбільш потужної ланки антиоксидантної системи, а саме ферментативної, може призвести до «другого удару» у формуванні неалкогольної жирової хвороби печінки та сприяти трансформації стеатозу печінки у стеатогепатит. Результати УЗД свідчили про наявність функціональних розладів біліарного тракту у всіх юнаків з гіпоандрогенією, у третини хворих мали місце чіткі ознаки стеатогепатозу та жовчнокам'яної хвороби.

Висновки. Результати проведених досліджень свідчать про формування коморбідної патології з боку гепатобіліарної системи у юнаків з гіпоандрогенією. У 30 % хворих виявлено УЗД-ознаки стеатогепатозу, дисліпідемії атерогенної спрямованості та пригнічення антиоксидантного захисту у вигляді достовірного зниження активності глутатіонпероксидази. Результати досліджень свідчать про необхідність включення до діагностичного алгоритму у юнаків з гіпоандрогенією показників ліпідограми, УЗД печінки і жовчовивідних шляхів, а також розробки протоколів профілактики гепатобіліарної патології, зокрема застосування дієтологічної корекції, призначення гепатопротекторів з антиоксидантною активністю, жовчогінних препаратів.

Ключові слова: гіпоандрогенія, підлітки, метаболічний синдром, неалкогольна жирова хвороба печінки, вільнорадикальне окиснення.

Стаття надійшла до редакції 4 березня 2019 р.

Страшок Лариса Анатоліївна, д. мед. н., проф. кафедри підліткової медицини
61000, м. Харків, вул. Амосова, 58. Тел. (0572) 62-70-45
E-mail: laspediatr1984@gmail.com

Затримка статевого дозрівання (ЗСД) у досить великій кількості хлопчиків проявляється на тлі збільшення ваги або ожиріння, що нерідко супроводжується неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) та окремими симптомами метаболічного синдрому (МС). У дорослих чоловіків з явищами метаболічного синдрому часто діагностують стан гіпоандрогенії, а деякі автори гіпоандрогенію у чоловіків виділяють як незалежний предиктор метаболічного синдрому [9, 13, 14].

Одним з провідних чинників у формуванні основних метаболічних порушень у разі НАЖХП є розвиток оксидативного стресу (ОС). Ще наприкінці минулого століття, у 1998 р., для пояснення патогенезу та прогресування НАЖХП була запропонована теорія «двох ударів». Згідно з нею, при ожирінні, особливо вісцеральному, в результаті надходження підвищеної кількості вільних жирних кислот до печінки за сприяння інсулінорезистентності розвивається стеатоз, що вважають за «перший удар». Надалі відбувається «другий удар» за рахунок оксидативного стресу, мітохондріальної дисфункції та дії прозапальних цитокінів, що призводять до розвитку запалення та стеатогепатиту. Сучасними дослідженнями запропоновано теорію «множинних або паралельних ударів», згідно з якою в патогенез НАЖХП залучено вплив на тканину печінки різноманітних факторів, у тому числі кишкової мікробіоти та продуктів її взаємодії з організмом хазяїна на тлі оксидативного стресу, гормонів, прозапальних цитокінів [5, 10].

Останнім часом у клінічній медицині помітно зростає інтерес до проблеми вільнорадикального окиснення (ВРО) в біологічних мембранах. ВРО має пряме відношення як до нормальної життєдіяльності клітин, так і до виникнення, перебігу й результату багатьох патологічних станів. Інтенсифікація процесів ВРО різною мірою відбувається в разі багатьох хвороб і патологічних синдромів, що мають назву вільнорадикальної патології. Це старіння, злоякісні процеси, хронічне запалення, цукровий діабет, атеросклероз, наслідки інфаркту та інсульту, катаракта, нейродегенеративні захворювання тощо [11, 12].

Протягом тривалого часу в біологічній, і особливо медичній, літературі основний акцент робили на шкідливих ефектах активних форм кисню (АФК) і оксидативних модифікацій макромолекул (ОМ). Вони дійсно існують, але тепер уже немає сумнівів, що утворення АФК і ОМ приносять і користь. Формування АФК — важливий захисний механізм, що лежить в основі неспецифічного імунітету та включає не тільки фагоцитоз небезпечних клітин, а й запуск запальних реакцій та імунних процесів [2, 11].

Патологічні наслідки виникають за надмірного накопичення АФК, пероксидів та їх вторинних продуктів, тобто у стані, що називається «оксидативний стрес» (ОС). До чинників, що викликають

ОС, зараховують надлишок гема, Fe^{2+} і Cu^+ , іонізуюче та ультрафіолетове випромінювання, куріння, вітамін Д, великі дози вітаміну А і деякі ксенобіотики. ОС призводить до ушкодження найважливіших полімерів — нуклеїнових кислот, білків і ліпідів. АФК викликає ушкодження ДНК — окиснення основ, їх модифікації, розриви ланцюгів, пошкодження хромосом. Високі концентрації АФК і ліпідних гідропероксидів інгібують синтез ДНК і поділ клітин і можуть активувати апоптоз, що корисно для організму, бо загибель частини клітин запобігає прогресуванню злоякісних процесів і загибелі цілого організму [1, 2, 11].

У стані ОС атаці АФК насамперед піддаються білки плазматичних мембран, а не ліпіди. Окиснювальна модифікація білків, викликана АФК, не тільки змінює амінокислотні залишки, а й порушує третинну структуру й навіть викликає агрегацію та денатурацію. У результаті знижується або зникає їх різноманітна функціональна активність (ферментативна, регуляторна, участь у матричному синтезі, транспорт іонів і ліпідів), а деякі з них сприяють мутації або стають автоантигенами [2].

Проте не завжди можна встановити первинність накопичення АФК та/або ОМ макромолекул і їх значення в патогенезі. Ці порушення можуть бути не причиною, а наслідком розвитку хвороб. Нарешті, важливо зазначити, що організм аж ніяк не є беззахисним відносно АФК і ОМ макромолекул. Захист здійснюється двома принципово різними механізмами: зниженням утворення першої АФК та функціонуванням антиоксидантної системи (АОС). АОС включає як низькомолекулярні антиоксиданти, так і антиоксидантні ферменти. Серед низькомолекулярних антиоксидантів важливу роль відіграють: вітаміни С, Е і каротини, урати й білірубін. Більш важливу роль відіграють антиоксидантні ферменти. Зазвичай виділяють три лінії захисту: 1) супероксиддисмутаза (СОД) і глутатіонпероксидаза (ГПО); 2) ГПО і каталаза; 3) ГПО і глутатіонтрансфераза [2, 11].

ОС виникає не тільки за надмірності АФК і ОМ макромолекул, а й за недостатності АОС (не тільки абсолютної, а й відносної). Отже, ОС — це зміщення до переважання прооксидантів над антиоксидантами. АОС знижує або навіть попереджує більшість ефектів, що викликаються АФК і ОМ макромолекул. Це не тільки стало додатковим і незалежним підтвердженням регуляторних функцій АФК, а й призвело до визнання регуляторних функцій АОС, започаткування концепції внутрішньоклітинної редокс-регуляції, яка визначається співвідношенням прооксидантів і антиоксидантів [2, 11].

Одним з ферментів першої лінії АОС є СОД — фермент, що каталізує реакцію розкладання перекису водню на воду та молекулярний кисень. Але занадто швидке підвищення в клітині активності

Таблиця 1
Скарги у юнаків з гіпоандрогенією

Скарги на біль	n = 47	
	абс.	%
Епігастральний	40	85
Праве підребер'я	37	77
Ліве підребер'я	29	62
До прийому їжі	14	30
Після прийому їжі	23	50
Незалежно від прийому їжі	8	17
Підвищення апетиту	20	42
Зниження апетиту	16	34
Печія	17	36
Нудота	7	15
Відрижка	24	50
Запори	26	55
Проноси	8	17

СОД без відповідної активації каталази або пероксидази саме по собі є цитотоксичним. Цьому процесу перешкоджають ферменти АОС організму – каталаза та ГПО.

Однією з найважливіших захисних систем організму, що чинять антиоксидантну, детоксикаційну, коферментну, радіопротективну дію, є система глутатіону, представлена глутатіоном і глутатіон-залежними ферментами. Компоненти цієї системи беруть участь не тільки у відновленні супероксид-радикалів, перекисів і органічних гідроперекисів, а й у знешкодженні високореакційних вторинних метаболітів ОС. Руйнуючи гідроперекиси ліпідів, ГПО регулює таким чином продукцію арахідонової кислоти та зменшує запалення. Тому виснаження глутатіонової системи може призводити до серйозних цитотоксичних і деструктивних ефектів. У низці робіт показано, що саме зміни активності глутатіонзалежних ферментів призводять до трансформації стеатозу печінки в неалкогольний стеатогепатит [3, 12].

Антиоксидантні ферменти утворюють єдиний метаболічний ланцюг, у якому продукт першої реакції є субстратом подальшої. У зв'язку з цим для нормального функціонування всього ферментативного антиоксидантного каскаду важливе збереження певних співвідношень в активності окремих ферментів ланцюга. Контролюючи рівень ВРО, можна коригувати не тільки перебіг захворювання, а й функціональний стан усього організму. Дослідження стану процесів ВРО та АОС використовуються в клінічній практиці для визначення ефективності та адекватності проведеної терапії [2, 11, 12].

Мета роботи – вивчення морфофункціонального стану печінки та процесів вільнорадикального окиснення у хлопців з гіпоандрогенією.

Матеріали та методи

До обстеження було включено 47 підлітків з гіпогонадизмом у віці від 13 до 18 років, яким проводився комплекс стандартного і спеціального клініко-лабораторного обстеження на базі відділення ендокринології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України».

Об'єктивне дослідження включало антропометрію з визначенням індексу маси тіла. Рівень статевого дозрівання хлопців визначався за індексом маскулінізації (ІМ). Для оцінки структурно-функціонального стану печінки проводили ультразвукове дослідження. Біохімічні показники білкового (АСТ, АЛТ, ГГТ, ЛФ) та пігментного (загальний білірубін) обміну визначались за загальноприйнятими методиками. Проводилося дослідження ліпідного спектра крові: тригліцеридів (ТГ), загального холестерину (ХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), розрахунок вмісту холестерину ліпопротеїдів низької (ХС ЛПНЩ) і дуже низької (ХС ЛПДНЩ) щільності, коефіцієнта атерогенності (КА) проводився за стандартною методикою. Стан ВРО оцінювали за рівнем кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів – вмісту малонового діальдегіду (МДА) [3] і карбонільованих білків (КБ) [4, 6] у сироватці крові. Систему антиоксидантного захисту оцінювали за активністю ГПО [3, 7] у цільній крові та активністю СОД [6] у сироватці крові. Для визначення коефіцієнта оксидативного стресу (КОС) нами був уведений інтегральний показник відношення вмісту вторинних і первинних продуктів ВРО до активності АОЗ: $КОС = (КБ + МДА) / СОД + ГПО$. Статистична обробка інформаційного масиву проводилася з використанням непараметричних методів медичної статистики.

Результати та обговорення

Хворі на гіпоандрогенію були розподілені на групи залежно від ІМ. До першої групи ввійшли 23 юнаки середнього віку 14 років із затримкою росту і статевого дозрівання з ІМ 3,6 бала та ІМТ – 17,5. До другої групи ввійшли 19 юнаків середнього віку 15,5 року, ІМ – 3,2, ІМТ – 18,2. До третьої групи ввійшли 5 юнаків у віці 16 років із затримкою статевого дозрівання з ІМ 3,1, ІМТ – 19,2.

Скарги на біль у животі та диспепсичні прояви спостерігались у 29 юнаків (62 %). Привертає до себе увагу, що лише 2/3 пацієнтів скаржились на біль у животі та диспепсичні симптоми. Частота больового синдрому та скарг диспепсичного характеру не залежали від ступеня затримки статевого дозрівання (табл. 1). Більшість хворих на гіпоандрогенію скаржились на біль у верхній половині живота, причому половина – після прийому їжі, а третина – натще. У 42 % хворих на гіпоандрогенію апетит був підвищеним, а у 34 % – зниженим. Порушення моторики верхніх відділів трав-

Таблиця 2

Показники біохімічного аналізу крові у юнаків з гіпоандрогенією (М ± σ)

Показник	ЗСД 1 ступеня (n = 23)	ЗСД 2 ступеня (n = 19)	ЗСД 3 ступеня (n = 5)
АЛТ, Од/л	26,2 ± 2,3	19,7 ± 1,8	27,3 ± 1,49
АСТ, Од/л	28,2 ± 2,27	21 ± 2,1	29 ± 5,46
ЛФ, Од/л	445 ± 44	347 ± 47	369 ± 44
ГГТ, Од/л	17,7 ± 1,4	17,9 ± 1,3	20,2 ± 1,3
Загальний білірубін, мкмоль/л	14,5 ± 0,7	13,2 ± 0,2	13,7 ± 0,6

Таблиця 3

Показники ліпідного спектра крові у юнаків з гіпоандрогенією (М ± σ)

Група хворих	ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	КА, у. о.
ЗСД 1 ступеня	5,3 ± 0,28*	1,2 ± 0,2*	1,84 ± 0,12	2,97 ± 0,25*	1,99 ± 0,18
ЗСД 2 ступеня	5,2 ± 0,27*	1,15 ± 0,2*	1,76 ± 0,17	2,87 ± 0,33*	2,1 ± 0,33
ЗСД 3 ступеня	5,1 ± 0,28*	1,1 ± 0,1*	1,63 ± 0,15	2,88 ± 0,26*	2,2 ± 0,33
Норма	4,2 ± 0,2*	0,85 ± 0,07	1,62 ± 0,11	2,26 ± 0,14	1,9 ± 0,2

Примітка. * Достовірність порівняно з нормативними показниками (p ≤ 0,05).

Таблиця 4

Показники вільнорадикального окиснення крові у юнаків з гіпоандрогенією (М ± σ)

Група хворих	ЗСД 1 ступеня	ЗСД 2 ступеня	ЗСД 3 ступеня	Нормативні показники
КБ (Од/мл)	1,02 ± 0,14	0,72 ± 0,13	0,88 ± 0,04	0,92 ± 0,05
МДА (кмоль/л)	4,45 ± 0,43	4,23 ± 0,41	4,84 ± 0,63	4,44 ± 0,23
СОД (Од/мл/хв)	1,49 ± 0,11	1,49 ± 0,13	1,16 ± 0,33	1,41 ± 0,03
ГПО (кмоль/мл/хв)	7,92 ± 1,65*	6,69 ± 1,23*	5,9 ± 0,43*	10,66 ± 0,37
КОС (ум. од.)	13,83 ± 0,81	11,62 ± 1,39	13,4 ± 1,18	12,6 ± 0,32

Примітка. * Достовірність порівняно з нормативними показниками (p ≤ 0,05).

ного тракту (печія та відрижка) зустрічались майже у половини хворих. Половина обстежених юнаків скаржились на запори. При пальпації живота не було виявлено різниці в юнаків залежно від ступеня ЗСР. У більшості підлітків виявили болісність при пальпації в епігастрії (62 %) та правому підребер'ї (55 %), у 42 % хворих також відзначалась болісність у лівому підребер'ї. У третини юнаків з гіпоандрогенією були виявлені позитивні «міхурові» симптоми.

Загальноприйняті біохімічні дослідження функцій печінки визначили (табл. 2), що середні рівні загального білірубину та печінкових ферментів перебували в межах норми та статистично значуще не відрізнялись у групах, крім незначного підвищення вмісту лужної фосфатази.

Отримані дані свідчать про те, що у юнаків з гіпоандрогенією значущих порушень функціонального стану печінки, ймовірно, ще не було.

Аналіз показників ліпідного спектра крові у дітей та підлітків з гіпоандрогенією показав, що у 75 % хворих виявляються патологічні зміни рівня ліпідів, в тому числі у 85 % — підвищення рівня

загального холестерину, у 34 % — зниження ХС ЛПВЩ та підвищення рівня ТГ, у 34 % — підвищення вмісту ХС ЛПНЩ та підвищення КА — у 36 % хворих. Характеристика рівня ліпідів залежно від ступеня гіпоандрогенії показала, що зміни в ліпідогамі атерогенної спрямованості наростали з віком. Дані щодо ліпідного спектра крові у юнаків з гіпоандрогенією представлено в табл. 3.

Дослідження показників процесу ВРО встановило (табл. 4), що у підлітків з гіпоандрогенією мають місце різноспрямовані зміни щодо окиснення білків та ліпідів, а саме: рівень кінцевого продукту (МДА) перекисного окиснення ліпідів залишався на рівні контрольної групи, а вміст КБ мав тенденцію до зниження у міру зростання ступеня ЗСД. Що стосується активності ферментів АОС, то виявлено достовірне зниження вмісту ГПО відповідно до дефіциту андрогенів. Таким чином, у підлітків з гіпоандрогенією виявлено тенденцію щодо формування стану оксидативного стресу, що підтверджується підвищенням інтегрального КОС. Зниження активності найбільш потужної ланки АОС, а саме ферментативної,

може призвести до «другого удару» у формуванні НАЖХП та сприяти трансформації стеатозу печінки в стеатогепатит.

Для уточнення морфофункціонального стану печінки проводилось УЗД. Однак діагностика початкових форм жирової хвороби печінки методом УЗД у дітей та підлітків викликає певні труднощі, оскільки її критерії чітко не окреслені [9]. При проведенні УЗД було встановлено збільшення розмірів печінки у 32 % обстежених з гіпоандрогенією. Підвищення ехогенності печінки встановлено у 20 хворих (42 %). Ущільнення стінок судин виявилось у 14 (30 %) юнаків з гіпоандрогенією. Таким чином, за даними УЗД, ознаки стеатогепатозу відзначались майже у третини юнаків з гіпоандрогенією. Збільшення розмірів жовчного міхура спотерігалось у всіх обстежених з гіпоандрогенією. Ущільнення його стінок — у 34 % хворих, наявність згустків жовчі — у 42 % юнаків. Серед дискінетичних розладів жовчного міхура у всіх підлітків з гіперандрогенією спостерігався гіпотонічно-гіпокінетичний тип. Таким чином, результати УЗД свідчили про наявність функціо-

нальних розладів біліарного тракту у всіх юнаків з гіпоандрогенією, у третини хворих мали місце чіткі ознаки стеатогепатозу та жовчнокам'яної хвороби.

Висновки

Результати проведених досліджень свідчать про формування коморбідної патології з боку гепатобіліарної системи у юнаків з гіпоандрогенією. У 30 % хворих виявлені УЗД-ознаки стеатогепатозу, дисліпідемії атерогенної спрямованості та пригнічення антиоксидантного захисту у вигляді достовірного зниження активності глутатіонпероксидази. Результати досліджень свідчать про необхідність включення до діагностичного алгоритму у юнаків з гіпоандрогенією показників ліпідограми та УЗД печінки і жовчовивідних шляхів, а також розробки протоколів профілактики гепатобіліарної патології, зокрема застосування дієтологічної корекції, призначення гепатопротекторів з антиоксидантною активністю, жовчогінних препаратів.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Л. К. Пархоменко, Л. А. Страшок, С. І. Турчина; збір матеріалу — Г. В. Косовцова, Д. А. Кашкалда, М. Ю. Ісакова; обробка матеріалу — Л. А. Страшок, Г. В. Косовцова, Д. А. Кашкалда, А. В. Єщенко; написання тексту — Л. А. Страшок, Е. М. Завеля; статистичне опрацювання даних — Л. А. Страшок, Г. В. Косовцова, Д. А. Кашкалда; редагування тексту — Л. А. Страшок.

ЛІТЕРАТУРА

1. Божедомов В. А., Ушакова И. В., Спориш Е. А. и др. Роль гиперпродукции активных форм кислорода в мужском бесплодии и возможности антиоксидантной терапии (обзор литературы). — *Consilium Medicum*. — 2012. — 7. — С. 51–55.
2. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю. А. Владимиров // *Соросовский образовательный журнал*. — 2000. — Т. 6, № 12. — С. 13–19.
3. Давыдов В. В. Нормы содержания биологически активных веществ у детей и подростков / В. В. Давыдов, Д. А. Кашкалда, А. В. Голубородько. — Х.: Федорко, 2008 — 126 с.
4. Дубинина Е. Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса / Е. Е. Дубинина // *Вопр. мед. химии*. — 2001. — Т. 47, № 6. — С. 561–581.
5. Комшилова К. А., Трошина Е. А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: метаболические риски и их коррекция // *Ожирение и метаболизм*. 2015. — 12 (2). — Р. 35–39. doi: 10.14341/OMET2015235-39.
6. Костюк В. А., Потапович А. К., Ковалева Ж. А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // *Вопросы мед. химии*. — 1990. — Т. 36, № 2. — С. 28–35.
7. Мишенева В. В., Горюхина Т. А. Наличие глутатиона в нормальных и опухолевых тканях человека и животных // *Вопросы онкологии*. — 1968. — Т. 14, № 10. — С. 46–49.
8. Ройтберг Г. Е., Платонова О. Е., Шархун О. О. Особенности ультразвуковой картины гепатобилиарной системы и поджелудочной железы у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // *Медицинские науки*, 12.02.2017, № 59–2.
9. Тюзиков И. А. Метаболический синдром и мужское бесплодие // *Андрология и генитальная хирургия*. — 2013. — № 2. — С. 5–10.
10. Altan Onat, Günay Can, Ayşem Kaya, Tuğba Akbaş, Fatma Özpamuk-Karadeniz, Barış Şimşek, Hakan Çakır, and Hüsnüye Yüksek. Fatty liver disease: Disparate predictive ability for cardiometabolic risk and all-cause mortality // *World J. Gastroenterol*. — 2015 Dec 28. — 21 (48). — P. 13555–13565. Published online 2015 Dec 28. doi: 10.3748/wjg.v21.i48.13555.
11. Bocci V. Free radicals and antioxidants: how to reestablish redox homeostasis in chronic diseases? / V. Bocci, G. Valacchi // *Curr. Med. Chem*. — 2013. — № 20 (27). — P. 3397–415.
12. Diversity in antioxidant response enzymes in progressive stages of human nonalcoholic fatty liver disease / R. N. Hardwick et al. // *Drug Metab. Dispos*. — 2010. — № 38. — P. 2293–2301.
13. Mody A., White D., Kanwal F., Garcia J. M. Relevance of low testosterone to non-alcoholic fatty liver disease. // *Cardiovasc Endocrinol*. — 2015 Sep 1. — 4 (3). — 83–89.
14. Ventimiglia E., Capogrosso P., Serino A., Boeri L., Colicchia M., La Croce G., Scano R., Papaleo E., Damiano R., Montorsi F., Salonia A. Metabolic syndrome in White-European men presenting for secondary couple's infertility: an investigation of the clinical and reproductive burden // *Asian. J. Androl*. — 2016 Mar 18. doi: 10.4103/1008-682X.175783. [Epub. ahead of print].

Печеночные проявления метаболического синдрома у мальчиков с гипоандрогенией

Л. К. Пархоменко¹, Л. А. Страшок¹, С. И. Турчина², Г. В. Косовцова²,
Д. А. Кашкалда², Э. М. Завеля¹, М. Ю. Исакова¹, А. В. Ещенко¹

¹ Харьковская медицинская академия последипломного образования

² ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», Харьков

Цель работы — изучение морфофункционального состояния печени и процессов свободнорадикального окисления у мальчиков с гипоандрогенией.

Материалы и методы. В исследование включили 47 подростков с гипогонадизмом в возрасте от 13 до 18 лет, которым проводился комплекс стандартного и специального клинико-лабораторного обследования на базе отделения эндокринологии ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины». Больные гипоандрогенией были распределены на группы в зависимости от индекса маскулинизации. Математическая обработка результатов обследования подростков проведена с помощью пакетов программ SPSS Statistics 17,0, Excel.

Результаты и обсуждение. Установлено, что жалобы на боль в животе и диспепсические проявления отмечались у 62 %. Общепринятые биохимические исследования функций печени установили, что средние уровни общего билирубина и печеночных ферментов находились в пределах нормы, что свидетельствовало о том, что у юношей с гипоандрогенией значимых нарушений функционального состояния печени, вероятно, еще не было. Анализ показателей липидного спектра крови у детей и подростков с гипоандрогенией показал, что у 75 % больных выявляются патологические изменения уровня липидов, в том числе у 85 % — повышение уровня общего холестерина, у 34 % — снижение содержания холестерина липопротеидов высокой плотности и повышение уровня триглицеридов, у 34 % — повышение содержания холестерина липопротеидов низкой плотности и у 36 % повышение коэффициента атерогенности. Изменения в липидограмме атерогенной направленности нарастали с возрастом. Исследование показателей процесса свободнорадикального окисления установило, что у юношей с гипоандрогенией уровень конечного продукта перекисного окисления липидов — содержание малонового диальдегида оставалось на уровне контрольной группы, а содержание карбонилированных белков имело тенденцию к снижению по мере роста степени задержки полового созревания. Выявлено достоверное снижение содержания глутатионпероксидазы в соответствии с дефицитом андрогенов. Таким образом, у подростков с гипоандрогенией выявлена тенденция к формированию состояния оксидативного стресса, что подтверждается повышением интегрального коэффициента оксидативного стресса. Снижение активности наиболее мощной части антиоксидантной системы, а именно ферментативной, может привести ко «второму удару» в формировании неалкогольной жировой болезни печени и способствовать трансформации стеатоза печени в стеатогепатит. Результаты УЗИ свидетельствовали о наличии функциональных расстройств билиарного тракта у всех юношей с гипоандрогенией, у трети больных имели место четкие признаки стеатогепатоза и желчнокаменной болезни.

Выводы. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о формировании коморбидной патологии со стороны пищеварительной системы у юношей с гипоандрогенией. У 30% больных выявлены УЗИ-признаки стеатогепатоза, дислипидемии атерогенной направленности и подавление антиоксидантной защиты в виде достоверного снижения активности глутатионпероксидазы. Результаты исследований свидетельствуют о необходимости включения в диагностический алгоритм у юношей с гипоандрогенией показателей липидограммы, УЗИ печени и желчевыводящих путей, а также разработки протоколов профилактики гепатобилиарной патологии, в том числе применение диетологической коррекции, назначение гепатопротекторов с антиоксидантной активностью, желчегонных препаратов.

Ключевые слова: гипоандрогения, подростки, метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени, свободнорадикальное окисление.

Hepatic manifestations of metabolic syndrome in boys with hypoandrogenism

L. K. Parkhomenko¹, L. A. Strashok¹, S. I. Turchina², G. V. Kosovtsova², D. A. Kashkalda²,
E. M. Zavelya¹, M. Yu. Isakova¹, A. V. Yeshchenko¹

¹ Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

² SI «Institute of Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

Objective – to examine the morpho-functional state of the liver and the processes of free radical oxidation in boys with hypoandrogenism.

Materials and methods. The study involved 47 adolescents with hypoandrogenism aged 13–18 years, who underwent a set of standard and special clinical and laboratory examination on the basis of the department of endocrinology SI «Institute of Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine». Patients with hypoandrogenism were divided into groups depending on the index of masculinization. Mathematical processing of the study results was carried out using software packages SPSS Statistics 17.0, Excel.

Results and discussion. It was found that complaints of abdominal pain and dyspeptic symptoms were observed in 62 % of cases. The conventional biochemical testing of liver function determined that the average levels of total bilirubin and liver enzymes were within normal range, suggesting that boys with hypoandrogenism probably had no significant violations of the functional state of the liver yet. Analysis of the lipid profile of children and adolescents with hypoandrogenism revealed that 75 % of patients had pathological changes in lipid levels, including 85 % with increased total cholesterol, 34 % with decreased HDL cholesterol and increased TG, 34 % with increased LDL cholesterol, 36 % with increased atherogenic coefficient. Atherogenic changes in the lipidogram increased with age. The study of indicators of free radical oxidation process revealed that in boys with hypoandrogenism the level of the final product of lipid peroxidation – malondialdehyde remained at the level of the control group, and the level of carbonated proteins tended to decrease with the increasing in the degree of delayed puberty. A significant reduction of the glutathione peroxidase level respectively to the deficiency of androgens was found. Thus, in adolescents with hypoandrogenism, a tendency towards the formation of the state of oxidative stress was revealed, which is confirmed by an increase of the integral coefficient of oxidative stress. Reducing the activity of the most powerful part of antioxidant system, in particular enzymatic, can lead to a «second hit» in the formation of nonalcoholic fatty liver disease and contribute to the transformation of liver steatosis into steatohepatitis. The results of ultrasound examination indicated the presence of functional disorders of the biliary tract in all boys with hypoandrogenism, and in one third of patients there were clear signs of steatohepatosis and gallstone disease.

Conclusions. The results of the study indicated the formation of comorbid pathology of the hepatobiliary system in boys with hypoandrogenism. In 30 % of patients, ultrasound signs of steatohepatosis, atherogenic dyslipidemia and inhibition of antioxidant defense in the form of a significant decrease in the activity of glutathione peroxidase were detected. The results of the study indicate the necessity of inclusion in the diagnostic algorithm in boys with hypoandrogenism indicators of lipidogram, ultrasound of the liver and biliary tract, as well as the development of protocols for the prevention of hepatobiliary pathology, including the use of dietary correction, the prescription of hepatoprotectors with antioxidant activity, choleric drugs.

Key words: hypoandrogenism, adolescents, metabolic syndrome, nonalcoholic fatty liver disease, free radical oxidation.