

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

КРИЦЬКИЙ ТАРАС ІГОРОВИЧ

УДК 612.616.31:577.175.6+612.015.6:577.161.2+611.018.4]-06:616.441-055.1

ДИСЕРТАЦІЯ
ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК АНДРОГЕННОГО ДЕФІЦИТУ,
НЕДОСТАТНОСТІ ВІТАМІНУ D
І СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ КІСТКОВОЇ
ТКАНИНИ У ЧОЛОВІКІВ З ГІПОТИРЕОЗОМ

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Т.І. Крицький

Науковий керівник: Пасечко Надія Василівна, доктор медичних наук,
професор

Тернопіль – 2020

АНОТАЦІЯ

Крицький Т.І. Взаємозв'язок андрогенного дефіциту, недостатності вітаміну D і структурно-функціонального стану кісткової тканини у чоловіків з гіпотиреозом. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2020.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2020.

У дисертації наведено нове вирішення актуального завдання внутрішньої медицини – встановлення взаємозв'язків андрогенного дефіциту, недостатності вітаміну D і структурно-функціонального стану кісткової тканини у чоловіків з гіпотиреозом із розробкою нової концепції комплексної профілактики дефіциту вітаміну D, андрогенного дефіциту та зниження ризику порушень мінеральної щільності кісткової тканини.

На початковому етапі під спостереженням перебувало 45 чоловіків з первинним гіпотиреозом віком від 35 до 60 років, а також 25 практично здорових чоловіків, які сформували контрольну групу.

Для характеристики андрогенного статусу у пацієнтів оцінювали функціональний стан гіпофізарно-гонадної системи. У крові імуноферментним методом визначали концентрацію фолікулостимулюючого гормону, лютеїнізуючого гормону, пролактину, тиреотропного гормону. Також визначали вміст гормонів: загального тестостерону, глобуліну, що зв'язує статеві гормони.

Для вивчення взаємозв'язку гіпотиреозу та андрогенного дефіциту у чоловіків в різні періоди зрілого віку під спостереженням перебувало 60 чоловіків з первинним гіпотиреозом віком від 21 до 60 років. Обстежених

чоловіків розділили на дві групи відповідно до вікової періодизації онтогенезу людини – група першого періоду зрілого віку (від 21 до 35 років) і група другого періоду зрілого віку (від 36 до 60 років). Контрольні групи практично здорових осіб сформували чоловіки відповідного віку (по 25 осіб віком від 21 до 35 років і від 36 до 60 років).

Аналіз стану еректильної функції у 60 чоловіків із гіпотиреозом проводили з використанням опитувальника «Міжнародний індекс еректильної функції – 15» (МІЕФ-15).

Знижений вміст загального тестостерону виявлено у 42,2 % хворих на первинний гіпотиреоз. При цьому у 17,8 % пацієнтів рівень загального тестостерону у крові був нижчим 8,0 нмоль/л, що є ознакою абсолютного дефіциту тестостерону, а в 24,4 % чоловіків показник перебував у межах від 8,0 до 12,0 нмоль/л, що свідчило про часткову андрогенну недостатність. При вивченні вмісту вільного тестостерону у хворих на гіпотиреоз встановлено значну варіабельність показників – від 8,4 до 79,2 пмоль/л. Рівень вільного тестостерону у крові був нижчим від референсних значень у 53,3 % чоловіків. Рівні секс-стероїд-зв'язуючого глобуліну були вірогідно зниженими у 46,7 % хворих на гіпотиреоз порівняно з показниками контрольної групи. Середні рівні естрадіолу в обстежених хворих вірогідно не відрізнялися від середніх показників чоловіків контрольної групи. Рівні фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів і пролактину у чоловіків із гіпотиреозом перебували в межах нормальних вікових значень і вірогідно не відрізнялися від аналогічних показників чоловіків контрольної групи. Ступінь компенсації гіпотиреозу вірогідно не впливав на середні рівні гонадотропних і статевих гормонів. Середній вміст лютеїнізуючого гормону у крові був вірогідно підвищеним у чоловіків із тривалістю гіпотиреозу до 5 років і не відрізнявся від аналогічного показника контрольної групи та у чоловіків із тривалістю гіпотиреозу понад 5 років. У чоловіків із гіпотиреозом виявлено вірогідне зниження коефіцієнта тестостерон /

лютеїнізуючий гормон. Отримані дані можуть свідчити про поєднане ураження центральної та периферичної ланок гіпофізарно-гонадної системи у чоловіків із гіпотиреозом.

У чоловіків з нормальною і зниженою функцією щитоподібної залози встановлено спільні і відмінні взаємозв'язки статевих і тиреоїдних гормонів. Визначено позитивні взаємозв'язки вільного тироксину із секс-стероїд-зв'язуючим глобуліном, незалежні від функції щитоподібної залози. У хворих на гіпотиреоз встановлено достовірні негативні взаємозв'язки секс-стероїд-зв'язуючого глобуліну із тестостероном.

У чоловіків з гіпотиреозом частота андрогенного дефіциту і його клінічних ознак була в 5 разів вище, ніж у чоловіків без гіпотиреозу. Наявність гіпотиреозу у чоловіків другого періоду зрілого віку в 70 % випадків асоційована з андрогенним дефіцитом, але, порівняно з чоловіками першого періоду зрілого віку, в другому періоді більшою мірою виражені клінічні ознаки андрогенного дефіциту. Наявність гіпотиреозу стирає вікові відмінності у вмісті загального і вільного тестостерону в крові чоловіків; у чоловіків першого періоду зрілого віку негативний вплив на рівень тестостерону найбільш асоційований з рівнем тиреотропного гормону.

Ерекtilьна дисфункція вірогідно частіше трапляється в пацієнтів із гіпотиреозом (43 із 60 чоловіків, 72,0 %), ніж у чоловіків із контрольної групи. Встановлено вірогідне зниження всіх інтегративних показників МІЕФ-15 у чоловіків із гіпотиреозом порівняно з показниками осіб контрольної групи. Аналіз результатів анкетування МІЕФ-15 чоловіків із гіпотиреозом, ерекtilьною дисфункцією та андрогенним дефіцитом виявив виражене зниження всіх показників ерекtilьної функції в обстежених обох груп порівняно з контрольною. Порівняння окремих показників серед чоловіків із гіпотиреозом залежно від маси тіла виявило вірогідне зниження більшості з них у чоловіків з ожирінням порівняно з показниками у хворих із нормальною масою тіла. Обчислення інтегративних показників стану

статевої функції в обстежених із гіпотиреозом, андрогенним дефіцитом та ожирінням або нормальною масою тіла показав вірогідне зниження у них усіх параметрів порівняно з контрольною групою.

Порушення мінеральної щільності кісткової тканини, які проявляються розвитком остеопенії та остеопорозу, спостерігаються за даними остеоденситограм у 54,3 % чоловіків, хворих на первинний гіпотиреоз. Найбільш виражений негативний вплив на щільність кісткової тканини у хворих на гіпотиреоз має тривалість захворювання. Остеопороз у пацієнтів з більшою тривалістю захворювання спостерігається в 2,5 рази частіше, ніж в осіб з терміном хвороби 5-15 років. Ступінь прояву змін мінеральної щільності кісткової тканини прямо пропорційно залежить від віку, тривалості замісної терапії препаратами тиреоїдних гормонів і обернено пропорційно – від індексу маси тіла.

У чоловіків з гіпотиреозом встановлено дефіцит вітаміну D як на тлі андрогенного дефіциту ($(13,9 \pm 1,7)$ нг/мл), так і з нормальним вмістом загального тестостерону ($(19,6 \pm 1,8)$ нг/мл). У дослідженні встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем загального тестостерону і вітаміном D ($r=0,16$; $p<0,05$), між рівнем тиреотропного гормону і вмістом лептину ($r=0,28$; $p<0,05$); рівнем тиреотропного гормону з індексом НОМА-IR ($r=0,34$; $p<0,05$); лептином і глікемією натще ($r=0,34$; $p<0,05$) та індексом НОМА ($r=0,36$; $p<0,05$). Зворотний кореляційний зв'язок спостерігався між вмістом вітаміну D та рівнем тиреотропного гормону в крові ($r=-0,26$; $p<0,05$), ІМТ ($r=-0,32$; $p<0,01$), рівнем лептину ($r=-0,37$; $p<0,05$).

Замісна терапія препаратами тестостерону проводилася 55 чоловікам з гіпотиреозом та клінічно або лабораторно підтвердженим андрогенним дефіцитом. Пацієнти дослідної групи були розподілені на дві підгрупи залежно від призначеного препарату тестостерону. 26 чоловіків першої групи отримували за схемою чотири внутрішньом'язові ін'єкції 4 мл масляного

розчину тестостерону ундеканоату. Друга група (29 пацієнтів) отримувала внутрішньом'язово 1 мл масляного розчин суміші ефірів тестостерону.

Середній рівень загального тестостерону в крові обстежених перед початком лікування становив 9,4 нмоль/л і був вірогідно нижчим від показника контрольної групи ($(19,3 \pm 1,6)$ нмоль/л). Через три місяці після введення препарату тестостерону спостерігалось вірогідне підвищення середньої концентрації загального тестостерону в крові обстежених пацієнтів до $(14,9 \pm 0,87)$ нмоль/л. Більш виражене вірогідне підвищення середнього рівня загального тестостерону в крові у пацієнтів спостерігалось через 6 місяців (до $(17,24 \pm 0,73)$ нмоль/л).

На тлі проведення замісної терапії тестостероном стабілізація рівня загального тестостерону на рівні референсних значень в крові чоловіків з гіпотиреозом спостерігалась через 9 місяців спостереження порівняно з показником до початку лікування. Використання ін'єкційного тестостерону ундеканоату тривалої дії приводить до нормалізації рівнів загального тестостерону в крові чоловіків із гіпотиреозом та андрогенним дефіцитом.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі на підґрунті проведеного комплексного обстеження чоловіків, хворих на гіпотиреоз, вперше визначено частоту андрогенного дефіциту залежно від тривалості гіпотиреозу, віку, наявності ожиріння та встановлено взаємозв'язок андрогенного дефіциту, недостатності вітаміну D і структурно-функціонального стану кісткової тканини.

Вперше в Україні встановлено, що еректильна дисфункція достовірно частіше трапляється в пацієнтів із гіпотиреозом (72,0 %), ніж у чоловіків із нормальною функцією щитоподібної залози. Вперше здійснено оцінку інтегративних показників опитувальника 'Міжнародний індекс еректильної функції-15' у чоловіків із гіпотиреозом. Пріоритетними даними є обчислення інтегративних показників стану статевої функції в обстежених із

гіпотиреозом, андрогенним дефіцитом та ожирінням або нормальною масою тіла.

Встановлено, що найбільш виражений негативний вплив на показники мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на гіпотиреоз має тривалість захворювання. Остеопороз у пацієнтів з тривалістю захворювання понад 15 років спостерігається в 2,5 раза частіше, ніж в осіб з терміном хвороби 5-15 років. Отримані результати корелюють з тривалістю замісної терапії препаратами гормонів щитоподібної залози. Встановлено, що підвищена маса тіла у чоловіків з гіпотиреозом значно знижує ризик розвитку остеопорозу і остеопенії у таких хворих.

Вперше продемонстровано ефективність призначення тестостерону ундекаонату для корекції андрогенного дефіциту у чоловіків, хворих на гіпотиреоз.

Практичне значення одержаних результатів полягає в поглибленні уявлень про особливості андрогенного дефіциту, структурно-функціональних змін кісткової тканини, вмісту вітаміну D в крові у чоловіків, хворих на гіпотиреоз. На підставі проведеного дослідження вивчена частота дефіциту і недостатності вітаміну D у хворих на гіпотиреоз.

На підставі порівняльного аналізу вмісту тестостерону, стану кісткової тканини хворих на гіпотиреоз доведено доцільність визначення вмісту вітаміну D та структурно-функціонального стану кісткової тканини у таких пацієнтів з метою своєчасного проведення лікувально-профілактичних заходів.

З метою ранньої діагностики порушень структурно-функціонального стану кісткової тканин при гіпотиреозі запропоновано оцінювати чинники ризику її втрати та асоційовані з нею клінічні прояви, що дає можливість здійснювати ефективну профілактику остеопорозу та його ускладнень.

Доведено, що використання ін'єкційного тестостерону ундеканоату тривалої дії сприяє нормалізації рівнів загального тестостерону в крові чоловіків із гіпотиреозом та андрогенним дефіцитом.

Результати роботи впроваджені у клінічну практику ОКНП «Чернівецький обласний ендокринологічний центр», КЗ ТОР «Тернопільська університетська лікарня».

Теоретичні положення і практичні рекомендації впроваджені у навчальний процес на кафедрі клінічної імунології, алергології та ендокринології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», кафедрі внутрішньої медицини №1 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Ключові слова: гіпотиреоз, андрогенний дефіцит, мінеральна щільність кісткової тканини, вітамін D.

ANNOTATION

Krytsky T.I. Correlation Between Androgen Deficiency, Vitamin D Insufficiency and Structural-functional State of Bone Tissue in Hypothyroidism Male Patients. – Qualifying research printed as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in Specialty 222 «Medicine» (22 «Health Care»). – I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2020.

I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2020.

The dissertation presents a new solution of the urgent problem of Internal Medicine – establishing the correlation between androgen deficiency, vitamin D insufficiency and structural-functional state of bone tissue in hypothyroidism male patients and developing a new concept of integrated prevention of vitamin D

deficiency, androgen deficiency and risk reduction of bone mineral density disorders.

At the initial stage, 45 male patients with primary hypothyroidism aged 35 to 60, as well as 25 almost healthy male patients who formed a control group were monitored.

The functional state of the pituitary-gonadal system was assessed for the description of androgenic status in patients. The concentration of follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin, thyroid-stimulating hormone was determined in blood by immune enzyme method. Hormone levels were also determined: total testosterone, sex hormone-binding globulin.

To study the correlation between hypothyroidism and androgen deficiency in men at different stages of adulthood, 60 primary hypothyroidism male patients aged 21 to 60 were observed. The surveyed men were divided into two groups according to the age periodization of human ontogenesis – the group of the first period of adulthood (aged 21 to 35) and the group of the second period of adulthood (aged 36 to 60). Control groups of almost healthy individuals were formed by men of appropriate age (in-by 25 individuals aged 21 to 35 and 36 to 60).

Analysis of erectile function in 60 hypothyroidism male patients was performed using the questionnaire "International Index of Erectile Function – 15" (ICEF-15).

Decreased total testosterone was found in 42.2 % of primary hypothyroidism patients. At the same time in 17.8 % of patients the level of total testosterone in blood was lower than 8.0 nmol/l, that is a sign of absolute testosterone deficiency, and in 24.4 % of men the indicator was in the range of 8.0 to 12.0 nmol/l, that indicated partial androgen deficiency. On examining the content of free testosterone in hypothyroidism patients, a significant variability of indicators was found – from 8.4 to 79.2 pmol/l. The level of free testosterone in blood was lower than the reference values in 53.3 % of men. Levels of sex steroid-binding

globulin were significantly reduced in 46.7 % of hypothyroidism patients compared with the control group. The average levels of estradiol in the examined patients probably were not different from average values of men in the control group. Levels of follicle-stimulating and luteinizing hormones and prolactin in hypothyroidism male patients were within normal age values and probably were not different from analogic indices of men in the control group. The level of hypothyroidism compensation probably did not affect the average levels of gonadotropic and sex hormones. The average content of luteinizing hormone in blood was significantly elevated in men with hypothyroidism duration up to 5 years and did not differ from the same index of the control group and in men with hypothyroidism duration over 5 years. In hypothyroidism male patients, a probable decrease in testosterone / luteinizing hormone ratio was found. The data obtained may indicate to combined lesion of central and peripheral parts of the pituitary-gonadal system in hypothyroidism male patients.

Common and different correlations of sex and thyroid hormones have been determined in men with normal and reduced thyroid function. Positive correlations of free thyroxine with sex-steroid-binding globulin that are independent of thyroid function have been identified. Significant negative interactions of sex steroid-binding globulin and testosterone have been shown in hypothyroidism patients.

In hypothyroidism male patients the frequency of androgen deficiency and its clinical signs was 5 times higher than in non-hypothyroidism male patients. The presence of hypothyroidism in men of the second period of adulthood in 70 % of cases is associated with androgen deficiency, but compared with men of the first period of adulthood, in the second period clinical signs of androgen deficiency are more pronounced. The presence of hypothyroidism obliterates age differences in total and free testosterone content in men blood; in men of the first period of adulthood the level of thyroid-stimulating hormone has the most pronounced negative effect on testosterone level.

Erectile dysfunction is probably more common in patients with hypothyroidism (43 of 60 men, 72.0 %) than in men in the control group. There is a probable decrease in all integrative indicators of ICEF-15 in hypothyroidism male patients compared with male indices of the control group. Results analysis of ICEF-15 questionnaire of hypothyroidism male patients, erectile dysfunction and androgen deficiency male patients revealed a marked decrease in all indicators of erectile function in both groups compared with the control one. Comparison of individual indicators among men with hypothyroidism depending on body weight revealed a probable decrease in most of them in obesity men, compared with normal body weight patients. Calculation of integrative indicators of sexual function in hypothyroidism examined patients, androgen deficiency and obesity or normal body weight patients, showed a probable decrease in all parameters compared to the control group.

Disorders of bone mineral density, that are manifested by the development of osteopenia and osteoporosis, are observed according to osteodensitograms in 54.3 % of men with primary hypothyroidism. The duration of the disease has the most pronounced negative effect on bone density in hypothyroidism patients. Osteoporosis in patients with a longer duration of the disease is 2.5 times more common than in patients with a disease period of 5-15 years. The severity changes in bone mineral density is directly proportional to age, duration of the replacement therapy by thyroid hormone drugs and inversely proportional to body mass index.

In hypothyroidism male patients, vitamin D deficiency was found both on the background of androgen deficiency (13.9 ± 1.7 ng/ml) and with normal total testosterone (19.6 ± 1.8 ng/ml). The study found a direct correlation between the level of total testosterone and vitamin D ($r=0.16$; $p<0.05$), between the level of thyroid-stimulating hormone and leptin content ($r=0.28$; $p<0.05$); the level of thyroid-stimulating hormone with HOMA-IR index ($r=0.34$; $p<0.05$); leptin and fasting glycemia ($r=0.34$; $p<0.05$) and HOMA index ($r=0.36$; $p<0.05$). An inverse correlation was observed between the content of vitamin D and the level of

thyroid-stimulating hormone in blood ($r=-0.26$; $p<0.05$), BMI ($r=-0.32$; $p<0.01$), the level of leptin ($r=-0.37$; $p<0.05$).

Testosterone replacement therapy was performed in 55 men with hypothyroidism and clinically or laboratory confirmed androgen deficiency. Patients in the experimental group were divided into two subgroups depending on the prescribed testosterone drug. Twenty-six men in the first group received four intramuscular injections of 4 ml of an oil solution of testosterone undecanoate. The second group (29 patients) received 1 ml of oil solution of testosterone esters mixture intramuscularly.

The average level of total testosterone in blood of examined patients before treatment was 9.4 nmol / l and was probably lower than the index of control group (19.3 ± 1.6) nmol / l). In three months after administration of testosterone drug, a probable increase in the average concentration of total testosterone in blood of the examined patients to (14.9 ± 0.87) nmol/l was observed. More pronounced probable increase in the average level of total testosterone in blood of patients was observed 6 months later (up to (17.24 ± 0.73) nmol/l).

Against the background of testosterone replacement therapy, stabilization of total testosterone levels at the level of reference values in blood of hypothyroidism male patients was observed after 9 months of follow-up study compared with the index before treatment. The use of long-acting injectable testosterone undecanoate normalizes total testosterone levels in blood of hypothyroidism and androgen deficiency male patients.

Scientific novelty of the obtained results. In the dissertation on the basis of complete examination of hypothyroidism male patients, frequency of androgen deficiency was determined for the first time; correlation of androgen deficiency, vitamin D deficiency and structural-functional state of bone tissue were also established.

For the first time in Ukraine, it was found that erectile dysfunction is significantly more common in hypothyroidism patients (72.0 %) than in men of the

control group. For the first time, the assessment of integrative indicators of ICEF-15 in hypothyroidism patients was performed. Calculations of integrative indicators of the condition of sexual function in examined patients with hypothyroidism, androgen deficiency and obesity or normal body weight are the priority data.

It is established that the duration of the disease has the most pronounced negative effect on bone mineral density in hypothyroidism patients. Osteoporosis in patients with a longer duration of the disease is 2.5 times more common than in patients with a disease period of 5-15 years. The obtained results correlate with the duration of replacement therapy by thyroid hormone drugs.

It is established that increased body weight in hypothyroidism male patients significantly reduces the risk of osteoporosis and osteopenia in such patients.

For the first time, effectiveness of testosterone undecanoate administration for androgen deficiency correction in hypothyroidism male patients has been demonstrated.

Practical significance of the obtained results is in extending ideas about androgen deficiency features, structural and functional changes in bone tissue, vitamin D content in hypothyroidism male patients. Based on undertaken study, frequency of insufficiency and vitamin D deficiency in hypothyroidism patients was analyzed.

Based on a comparative analysis of testosterone content, bone tissue condition in patients with hypothyroidism, the expediency of determining vitamin D content and structural- functional state of bone tissue in such patients was proved, in order to treat promptly and prevent timely.

In order to diagnose disorders of structural- functional state of bone tissue in hypothyroidism on early stage, it was proposed to assess risk factors of its loss and associated clinical manifestations, that permit to perform effective prevention of osteoporosis and its complications.

The use of long-acting injectable testosterone undecanoate has been proved to normalize total testosterone levels in blood of hypothyroidism and androgen deficiency male patients.

The results of research have been implemented in clinical practice of Chernivtsi Regional Clinical Endocrinology Center, Municipal Institution of TRC «Ternopil University Hospital».

Theoretical principles and practical recommendations have been introduced into the teaching process at the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology of Bukovinian State Medical University, Department of Internal Medicine No1 in I.Ya Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine.

Key words: hypothyroidism, androgen deficiency, bone mineral density, vitamin D.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Крицький ТІ. Оцінка андрогенного статусу у чоловіків з первинним гіпотиреозом. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(3):98-104.
2. Крицький ТІ, Пасечко НВ. Особливості гормонального і метаболічного статусу у чоловіків з первинним гіпотиреозом. Світ медицини та біології. 2018;66:164-7.
3. Крицький ТІ. Стан мінеральної щільності кісткової тканини у чоловіків, хворих на первинний гіпотиреоз. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(4):50-6.
4. Пасечко НВ, Крицький ТІ. Взаємозв'язок гіпотиреозу та андрогенного дефіциту у чоловіків в різні періоди зрілого віку. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(1):35-9.

5. Крицький ТІ. Вплив гіпотиреозу у чоловіків на андрогенну функцію. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(8):87-91.
6. Пасечко НВ, Крицький ТІ, Наумова ЛВ. Стан еректильної функції у чоловіків із первинним гіпотиреозом. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018;1:115-20.
7. Krytskyu T, Pasyechko N. Correction of androgen deficiency in men with hypothyroidism. Georgian medical news. 2019;1(286):77-82.
8. Krytskyu T, Pasyechko N. The relationship of thyroid function and the development of androgen deficiency in men. Norwegian Journal of development of the International Science. 2019;37:21-5.
9. Крицький ТІ, Пасечко НВ, винахідники; ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», патентовласник. Спосіб корекції андрогенного дефіциту у чоловіків з гіпотиреозом. Патент України № 133123. 2019 бер. 25.
Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:
10. Крицький ТІ. Ймовірність розвитку і своєчасна діагностика вікового андрогенного дефіциту у чоловіків середнього віку. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Ендокринна патологія у віковому аспекті; 2017 лист. 23-24; Харків. Харків; 2017, с. 71-72.
11. Крицький Т.І. Взаємозв'язок первинного гіпотиреозу та андрогенного дефіциту у чоловіків в різні періоди зрілого віку. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Сімнадцяті Данилевські читання). Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології; 2018 берез. 1-2; Харків. Харків; 2018, с. 57-58.
12. Крицький ТІ. Еректильна дисфункція у чоловіків з первинним гіпотиреозом. Матеріали Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2018 квіт. 23-25; Тернопіль. Тернопіль; 2018, с. 27-28.
13. Krytskyu TI. Relationship between hypothyroidism and androgen deficiency in men in different periods of mature age. Abstracts of the 20st European

Congress of Endocrinology;2018 May 19-22; Barcelona.Endocrine Abstracts. 2018:984.

14. Krytskyu TI. Dependence of Androgen Status in Men with Primary Hypothyroidism on Duration and Condition of Compensation. Abstracts of the 20th International Conference on Sexual Health and Medicine; 2018 Sept. 13-14; Zurich. Zurich; 2018. Paper code 18CH090239.

15. Крицький ТІ. Корекція порушень андрогенного дефіциту і структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих з патологією щитоподібної залози. Матеріали всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів;2018 жовт. 11-12; Тернопіль. Тернопіль; 2018,с.45-46.

16. Krytskyu TI. Correction of androgen deficiency in men with hypothyroidism. Abstracts of the 21st European Congress of Endocrinology; 2019 May 18-21; Lyon. Endocrine Abstracts. 2019;63:EP145.

17. Крицький ТІ. Чинники ризику порушень мінеральної щільності кісткової тканини у чоловіків з гіпотиреозом. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Дев'ятнадцяті Данилевські читання). Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології;2020 лют. 27-28; Харків. Харків; 2020,с. 89-90.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	19
ВСТУП.	21
РОЗДІЛ 1 АНДРОГЕННИЙ ДЕФІЦИТ, НЕДОСТАТНІСТЬ ВІТАМІНУ D І СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ЧОЛОВІКІВ З ГІПОТИРЕОЗОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	29
1.1 Патогенетичні аспекти андрогенного дефіциту у чоловіків	29
1.2 Андрогенний дефіцит і функціональний стан щитоподібної залози	34
1.2.1 Стан еректильної функції у чоловіків із первинним гіпотиреозом	41
1.3 Критерії призначення та ефективність замісної терапії препаратами тестостерону	43
1.4 Структурно-функціональний стан кісткової тканини у чоловіків з гіпотиреозом	46
1.5 Статус вітаміну D і порушення мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на гіпотиреоз	48
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	57
2.1 Клінічна характеристика та розподіл обстежених на групи	57
2.2 Методи дослідження	63
РОЗДІЛ 3 ОЦІНКА АНДРОГЕННОГО СТАТУСУ У ЧОЛОВІКІВ, ХВОРИХ НА ПЕРВИННИЙ ГІПОТИРЕОЗ	68
РОЗДІЛ 4 ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ГІПОТИРЕОЗУ ТА АНДРОГЕННОГО ДЕФІЦИТУ У ЧОЛОВІКІВ В РІЗНІ ПЕРІОДИ ЗРІЛОГО ВІКУ	79

РОЗДІЛ 5	СТАН ЕРЕКТИЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ У ЧОЛОВІКІВ ІЗ ПЕРВИННИМ ГІПОТИРЕОЗОМ	87
РОЗДІЛ 6	СТАН МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ І ВМІСТ ВІТАМІНУ D У ЧОЛОВІКІВ, ХВОРИХ НА ПЕРВИННИЙ ГІПОТИРЕОЗ	95
6.1	Порушення мінеральної щільності кісткової тканини у чоловіків, хворих на первинний гіпотиреоз	95
6.2	Вміст вітаміну D у чоловіків з гіпотиреозом і його кореляція з рівнем тестостерону	100
РОЗДІЛ 7	КОРЕКЦІЯ АНДРОГЕННОГО ДЕФЦИТУ У ЧОЛОВІКІВ З ГІПОТИРЕОЗОМ	106
РОЗДІЛ 5	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	117
	ВИСНОВКИ	140
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	143
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	144
	ДОДАТКИ	170

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АГ – артеріальна гіпертензія
АІТ – автоімунний тиреоїдит
АТ – артеріальний тиск
бТ – біодоступний тестостерон
вТ – вільний тестостерон
ДТЗ – дифузний токсичний зоб
ЕД – ерективна дисфункція
Е₂ – естрадіол
зТ – загальний тестостерон
ЗХС – загальний холестерин
ІМТ – індекс маси тіла
ІР – інсулінорезистентність
ІРІ – імунореактивний інсулін
ІХС – ішемічна хвороба серця
КА – коефіцієнт атерогенності
ЛГ – лютеїнізуючий гормон
ЛФ – лужна фосфатаза
МЦКТ – мінеральна щільність кісткової тканини
ОТ – обвід талії
ПТГ – паратгормон
ССЗ – серцево-судинні захворювання
ССЗГ – секс-стероїд-зв'язуючий глобулін
Т – тестостерон
ТГ – тригліцериди
ТТГ – тиреотропний гормон
УЗД – ультразвукова діагностика
ФСГ – фолікулостимулюючий гормон
ФР – фактори ризику

ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності

ХСН – хронічна серцева недостатність

ЦД – цукровий діабет

ЩЗ – щитоподібна залоза

25(ОН)D – 25(ОН) вітамін D

ВСТУП

Актуальність теми. З віком репродуктивна система чоловіка зазнає певних змін, з якими пов'язують не лише зниження якості життя, але й його тривалість. Попри деякі аналогії з менопаузою, зміни гормонального статусу у чоловіків істотно відрізняються від гормональних зрушень, які відбуваються у жінок. Такі розлади позначають як біохімічний синдром, що виникає в зрілому віці і характеризується недостатністю андрогенів в сироватці крові, і супроводжується зниженням чутливості організму до андрогенів [1].

На сьогодні проблема дефіциту тестостерону (Т) набула широкого масштабу і стосується майже половини всього чоловічого населення планети віком понад 40 років [2, 3]. Дедалі частіше в літературі обговорюється значення андрогенного дефіциту у чоловіків в патогенезі багатьох захворювань. Так, не викликає сумніву той факт, що гіпогонадізм в кілька разів збільшує ризики розвитку ожиріння, цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, артеріальної гіпертензії (АГ), дисліпідемії [4, 5]. Крім цього, доведено взаємозв'язок андрогенного дефіциту з такими станами, як інсулінорезистентність, ендотеліальна дисфункція, дисбаланс цитокінів і еректильна дисфункція (ЕД) [6, 7].

Слід підкреслити, що зазначені зв'язки мають двонаправлений характер, а захворювання взаємно обтяжують одне одного. Все це дозволяє розглядати дефіцит загального Т як додатковий компонент метаболічного синдрому [7]. Справді, спектр порушень різних органів і систем, що виникає на тлі недостатності андрогенів у чоловіків, доволі широкий. При цьому в патологічний процес залучається не тільки статеві система й інші залози внутрішньої секреції, але й мозок, кістково-м'язовий апарат, серцево-судинна система тощо. В останні роки більшість досліджень довела значущість ролі Т

в формуванні та розвитку судинних ризиків, а також позитивного ефекту замісної терапії Т у чоловіків з гіпогонадізмом [8, 9].

Андрогени відіграють важливу роль і в кістковому метаболізмі. На думку дослідників [10, 11], андрогенна недостатність – одна з головних причин втрати кісткової маси у чоловіків. Зниження рівня андрогенів виявляють приблизно у 20-30 % чоловіків з переломами хребта і у 50 % літніх чоловіків з остеопоротичними переломами шийки стегна. Ці переломи в прогностичному плані є важчими, ніж аналогічні у жінок.

Особливого значення набувають питання взаємозв'язків вікового андрогенного дефіциту з патологією щитоподібної залози (ЩЗ). Це обумовлено тим, що поширеність захворювань ЩЗ неухильно збільшується [12-14]. Поєднання патології ЩЗ з віковим андрогенним дефіцитом у чоловіків сприяє зниженню сексуальної і репродуктивної функцій, погіршенню якості життя. У той же час всього декілька досліджень було присвячено вивченню взаємозв'язку андрогенного статусу у чоловіків з патологією ЩЗ [15]. Тому актуальним постає питання дослідження взаємозв'язку функціонального стану ЩЗ з андрогенним дефіцитом у чоловіків молодого і середнього віку.

Недостатність вітаміну D вважають однією з проблем охорони здоров'я у всьому світі, яка, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, має характер пандемії. Проблема гіповітамінозу D актуальна і для українців. Нормальний рівень вітаміну D у плазмі крові зареєстровано лише у 4,6 %, недостатність – у 13,6 %, дефіцит – у 81,8 % мешканців України [16].

В реальній клінічній практиці наявну у пацієнтів симптоматику у більшості випадків розглядають як відображення основного захворювання або початок старіння, і не зв'язують їх зі зниженням рівня тестостерону. Ситуація ускладнюється ще й тим, що самі пацієнти пов'язують виникнення симптомів гіпогонадізму з будь-яким захворюванням і звертаються до фахівців різного профілю.

Попри значну кількість досліджень, залишаються нез'ясованими взаємозв'язки між вмістом тестостерону, 25(OH)D і функціональним станом щитоподібної залози.

У свою чергу, розвиток наукових досліджень в цій галузі дозволить розробити клініко-діагностичний підхід і єдині стандарти обстеження і медикаментозної терапії цих пацієнтів, що дозволить поліпшити якість життя хворих і здійснювати лікування і профілактику притаманних для такого віку захворювань.

Таким чином, вивчення механізмів взаємозв'язку андрогенного дефіциту, недостатності вітаміну D і структурно-функціонального стану кісткової тканини у чоловіків з патологією щитоподібної залози на сучасному етапі є перспективним напрямком внутрішньої медицини, обґрунтовує необхідність аналізу результатів лікування пацієнтів із гіпотиреозом для розробки нових та вдосконалення існуючих підходів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом планової комплексної науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України «Коморбідні стани в клініці внутрішніх хвороб та практиці сімейного лікаря: предиктори розвитку, рання діагностика, профілактика і лікування» (номер держреєстарції 0113U001244), що виконувалась відповідно до тематичного плану та у межах галузевої програми МОЗ України, а також науково-дослідної роботи «Комплексний підхід до контролю симптомів, безпосереднього і віддаленого прогнозу в умовах коморбідної патології в клініці внутрішніх хвороб та практиці сімейного лікаря» (номер держреєстарції 0118U000361).

Мета дослідження: підвищити ефективність комплексного лікування чоловіків із гіпотиреозом шляхом вивчення взаємозв'язку андрогенного дефіциту, недостатності вітаміну D і структурно-функціонального стану кісткової тканини.

Завдання дослідження:

1. Оцінити андрогенний статус у чоловіків з первинним гіпотиреозом залежно від його тривалості і стану компенсації, вивчити частоту клінічних і лабораторних ознак андрогенного дефіциту.
2. Виявити особливості взаємозв'язків між зниженою функцією щитоподібної залози та андрогенним дефіцитом у чоловіків.
3. Оцінити еректильну функцію у чоловіків з первинним гіпотиреозом.
4. Визначити стан мінеральної щільності кісткової тканини у чоловіків, хворих на гіпотиреоз.
5. Встановити вміст вітаміну D у чоловіків з гіпотиреозом і його кореляцію з рівнем тестостерону.
6. Встановити ефективність і безпечність терапії тестостероном в комплексному лікуванні чоловіків з гіпотиреозом.

Об'єкт дослідження. Чоловіки, хворі на гіпотиреоз, з андрогенним дефіцитом, порушеннями структурно-функціонального стану кісткової тканини, дефіцитом вітаміну D.

Предмет дослідження. Андрогенний статус, еректильна функція, стан мінеральної щільності кісткової тканини, дефіцит та недостатність вітаміну D.

Методи дослідження: загальноклінічні (скарги, анамнез, об'єктивні дані), антропометричні (для визначення індексу маси тіла, обводу талії, лабораторні (для визначення кількості еритроцитів, лейкоцитів, рівня гемоглобіну, глюкози), біохімічні (для визначення рівня загального білірубину, аланінамінотрансферази і аспартатамінотрансферази, загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів високої щільності, тімолової проби, активності лужної фосфатази, рівня кальцію загального, кальцію іонізованого, фосфору); імуноферментні (для визначення вмісту фолікулостимулюючого гормону, лютеїнізуючого гормону, пролактину, тиреотропного гормону, загального тестостерону, глобуліну, що зв'язує

статеві гормони); імунохемілюміцентні (для визначення рівня естрадіолу, вітаміну D, лептину); інструментально-функціональні (ЕКГ, УЗД щитоподібної залози, денситометрія), соціологічні (анкетування), статистичні (для обробки цифрових даних).

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі на підставі результатів проведеного комплексного обстеження чоловіків, хворих на гіпотиреоз, вперше визначено частоту андрогенного дефіциту та встановлено взаємозв'язок андрогенного дефіциту, недостатності вітаміну D і структурно-функціонального стану кісткової тканини.

Вперше в Україні встановлено, що еректильна дисфункція достовірно частіше трапляється в пацієнтів із гіпотиреозом (72,0 %), ніж у чоловіків без патології щитоподібної залози. Вперше здійснена оцінка інтегративних показників МІЕФ-15 у чоловіків із гіпотиреозом. Пріоритетними даними є обчислення інтегративних показників стану статевої функції в обстежених із гіпотиреозом, андрогенним дефіцитом та ожирінням або нормальною масою тіла.

Встановлено, що найбільш виражений негативний вплив на показники мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на гіпотиреоз має тривалість захворювання. Остеопороз у пацієнтів з більшою тривалістю захворювання спостерігається в 2,5 рази частіше, ніж в осіб з терміном хвороби 5-15 років. Отримані результати корелюють з тривалістю замісної терапії препаратами гормонів щитоподібної залози. Встановлено, що підвищена маса тіла у чоловіків з гіпотиреозом значно знижує ризик розвитку остеопорозу і остеопенії у таких хворих.

Вперше продемонстровано ефективність призначення тестостерону ундекаонату для корекції андрогенного дефіциту та його наслідків у чоловіків, хворих на гіпотиреоз.

Практичне значення одержаних результатів полягає в поглибленні уявлень про особливості андрогенного дефіциту, структурно-функціональних змін кісткової тканини у хворих різних вікових груп з гіпотиреозом.

На підставі порівняльного аналізу вмісту тестостерону, стану кісткової тканини хворих на гіпотиреоз доведено доцільність визначення вмісту вітаміну D та структурно-функціонального стану кісткової тканини у таких пацієнтів з метою своєчасного проведення лікувально-профілактичних заходів.

З метою ранньої діагностики порушень структурно-функціонального стану кісткової тканин при гіпотиреозі запропоновано оцінювати чинники ризику її втрати та асоційовані з нею клінічні прояви, що дає можливість здійснювати ефективну профілактику остеопорозу та його ускладнень.

Доведено, що використання ін'єкційного тестостерону ундеканоату тривалої дії сприяє нормалізації рівнів загального тестостерону в крові чоловіків із гіпотиреозом та андрогенним дефіцитом.

Результати роботи впроваджені у клінічну практику ОКНП «Чернівецький обласний ендокринологічний центр», КЗ ТОР «Тернопільська університетська лікарня».

Теоретичні положення і практичні рекомендації впроваджені у навчальний процес на кафедрі клінічної імунології, алергології та ендокринології ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», кафедрі внутрішньої медицини № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є особистою науковою працею здобувача. Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз та узагальнення сучасних джерел вітчизняної та зарубіжної літератури з обраної теми, з науковим керівником визначено напрямки досліджень та розроблено методологію їх проведення, програму і дизайн

дослідження. Автору належить окреслення мети і завдань роботи, здійснено підбір хворих, рандомізація їх у групи, освоєні необхідні методи клінічного, інструментального й лабораторного досліджень. Здобувачем самостійно виконано клінічні та інструментальні дослідження, антропометричні обстеження, особисто проаналізовано комп'ютерну базу даних, виконано статистичну обробку отриманих даних, співставлено отримані результати з літературними, сформовано висновки та узагальнення, написано всі розділи дисертації та наукові праці, розроблено практичні рекомендації, забезпечено впровадження результатів у практику лікувальних закладів, здійснено висвітлення здобутків на наукових форумах та в періодичних виданнях. Висновки та практичні рекомендації сформульовані разом із науковим керівником.

Із восьми статей п'ять написані у співавторстві (дисертант забезпечував підбір та обстеження хворих, проводив математичну обробку отриманих даних, брав участь в обґрунтуванні положень та висновків, оформлював роботу).

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації оприлюднені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Харків, 2017), 20th European Congress of Endocrinology (Barcelona, Spain, 2018), 20th International Conference on Sexual Health and Medicine (Zurich, Switzerland, 2018), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» (Тернопіль, 2018), Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Сімнадцяті Данилевські читання) (Харків, 2018), 21st European Congress of Endocrinology (Lyon, France, 2019).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 17 наукових праць, з них 6 статей у наукових фахових виданнях України (1 – у виданні, що цитується у базі даних Web of Science), 1 – у науковому періодичному виданні держави, яка входить до Організації економічного співробітництва та розвитку і Європейського Союзу, 1 – в іноземному періодичному виданні, що цитується у базі даних Scopus, 8 публікацій в матеріалах міжнародних конгресів та конференцій, 1 патент України на корисну модель.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 177 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який включає 230 бібліографічних описів, додатків. Робота ілюстрована 23 таблицями та 7 рисунками. Список використаних джерел і додатки викладено на 33 сторінках.

РОЗДІЛ 1

АНДРОГЕННИЙ ДЕФІЦИТ, НЕДОСТАТНІСТЬ ВІТАМІНУ D І СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ЧОЛОВІКІВ З ГІПОТИРЕОЗОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Патогенетичні аспекти андрогенного дефіциту у чоловіків

Поступове з віком зниження рівня загального тестостерону в сироватці крові розпочинається у чоловіків з середини 30-х років і продовжується із середньою швидкістю 1,6 % на рік [1, 17]. Цей стан, йменований віковим дефіцитом тестостерону, супроводжується клінічними симптомами, пов'язаними з андрогенною недостатністю. У той же час не існує чітко визначеного, загальновизнаного порогу рівнів тестостерону, нижче якого спостерігаються симптоми дефіциту андрогенів та несприятливі наслідки для здоров'я [18].

Проблеми вікового андрогенного дефіциту за наявності метаболічних розладів (ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, інші супутні захворювання) розглядаються в окремих рекомендаціях і публікаціях [19-21]. У той же час питання про доцільність лікування дефіциту тестостерону в цих ситуаціях залишається невирішеним.

Провідні ендокринологічні товариства мають різні погляди стосовно корекції андрогенного дефіциту за декількома ключовими позиціями. Американське товариство ендокринологів пропонує виділяти в класифікації гіпогонадизм віковий і функціональний (за наявності ожиріння та супутніх коморбідних станів) з відповідними підходами до їх лікування [22]. Підґрунтям такої позиції є варіабельність закономірного зниження у чоловіків літнього віку рівнів тестостерону і секс-стероїд-зв'язуючого глобуліну (ССЗГ). Відомо, що у більшості чоловіків їх вміст знижується до нижньої межі діапазону молодих здорових чоловіків і лише у невеликої частини (до 2 %) – істотно нижче цього діапазону [23] з розвитком

притаманних для гіпогонадізму симптомів. У той же час у чоловіків за умов збереження належного стану здоров'я в старості, рівень тестостерону залишається більш стабільним [24].

Австралійське товариство ендокринологів (ESA) не розглядає зазначені стани показанням для замісної терапії тестостероном, оскільки не вважає віковий дефіцит тестостерону за патологію [19]. В рекомендаціях ESA вказується, що при функціональному гіпогонадізмі метою лікування має бути та патологія, яка спричинила зниження рівня тестостерону. Гіпердіагностика вікового андрогенного дефіциту призвела до того, що середній вміст тестостерону у сироватці крові чоловіків старшого віку, які не мають жодних скарг, пов'язаних з дефіцитом тестостерону, набагато нижчий, ніж у більш молодих чоловіків. Це твердження ґрунтується на результатах Baltimore Longitudinal Study of Aging [25]. У цьому дослідженні проводили оцінку рівня тестостерону у чоловіків різних вікових груп і встановлено, що у чоловіків віком 30-49 років він перебуває в межах 23 нмоль/л, у віковій групі 50–79 років не перевищує 17 нмоль/л, а у чоловіків віком понад 80 років – нижче 15 нмоль/л. Тому пропонувалося встановити залежний від віку референсний інтервал для чоловіків 21–35 років у діапазоні 10,4–30,1 нмоль/л [26] і для здорових чоловіків віком 70–89 років в діапазоні 6,4–25,7 нмоль/л [24, 27, 28].

У проведеному в Австралії дослідженні за участю чоловіків середнього віку 70–89 років було показано, що найвища смертність у цій віковій групі спостерігалася при найнижчих значеннях рівня тестостерону (0,25–9,82 нмоль/л), а наступною за ризиком смерті виявилася група з найвищим рівнем тестостерону (15,79–46,5 нмоль/л). Найнижчий ризик смерті відзначений при рівні тестостерону в межах від 12,56 до 15,75 нмоль/л [11].

Як бачимо, позиції різних товариств ендокринологів мають вагоме підґрунтя. У той же час наведені результати дозволяють підтримати позицію

дослідників, які вважають рівень тестостерону нижче 8 нмоль/л патологічним для більшості чоловіків літнього віку.

Насамперед це можна пояснити тим, що саме цей рівень асоціюється з підвищеним ризиком смерті, а підтримання вмісту тестостерону у чоловіків в процесі старіння в діапазоні від 12 до 15 нмоль/л дає змогу мінімізувати ризик виникнення у них несприятливих подій.

Нещодавні дослідження вказують на взаємозв'язок між ожирінням і низьким рівнем тестостерону у чоловіків різного віку [29-31]. Призначення терапії препаратами тестостерону сприяє поліпшенню композиції тіла шляхом збільшення кількості м'язової і зменшення жирової маси [32].

Відомо, що зниження маси тіла шляхом зміни способу життя (гіпокалорійне харчування, фізичний режим) позитивно впливає на рівень тестостерону, тому терапія тестостероном у людей з надмірною масою тіла та ожирінням може бути рекомендована лише як допоміжний засіб.

Вміст тестостерону нижче 10 нмоль/л) асоціюється з підвищенням ризику розвитку депресії [33]. У дослідженні М. Zizmann та співавт. продемонстровано, що рівень тестостерону нижче 12 нмоль/л поєднується з достовірним зниженням мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у чоловіків похилого віку порівняно з молодшою віковою групою [34]. Замісна терапія тестостероном в чоловіків з низьким його вмістом забезпечувала підвищення МЩКТ як при гіпер- чи гіпогонадотропному гіпогонадизмі, так і при віковому андрогенному дефіциті. Крім того, більш суттєве зниження МЩКТ супроводжувалося кращою відповіддю на замісну терапію тестостероном. У дослідженні за участю 788 чоловіків віком понад 65 років з рівнем тестостерону <9,54 нмоль/л лікування препаратами тестостерону упродовж одного року і більше призвело до поліпшення більшості аспектів статевої функції поряд зі збільшенням вмісту тестостерону, а найбільше – до поліпшення настрою і зменшення частоти симптомів депресії [35].

В чоловіків літнього віку також спостерігається більша частота розвитку низки інших захворювань, асоційованих з гіпогонадізмом, і зокрема аденом гіпофіза. Тому Американське товариство ендокринологів рекомендує проводити визначення вмісту гонадотропних гормонів, пролактину і візуалізацію гіпоталамо-гіпофізарної ділянки за умов виразних клінічних проявів гіпогонадізму і рівня загального тестостерону нижче 5,2 нмоль/л [19]. Крім того, у таких осіб відзначається більша поширеність захворювань, асоційованих з низьким вмістом тестостерону: ожиріння [36], цукровий діабет 2-го типу [37], неалкогольний стеатогепатоз (НАСГ), хронічна ниркова недостатність (ХНН), хронічна обструктивна хвороба легень, термінальна стадія хронічної серцевої недостатності (СН) [20].

Функціональний гіпогонадізм носить зворотний характер і може зникнути при лікуванні патології, що його спричинила [20]. Низький рівень тестостерону в цих випадках вказує на загальне погіршення стану здоров'я, ніж є симптомом погіршення функції статевої системи. Тому в цих випадках замісна терапія тестостероном здійснюється з великою обережністю. Зокрема, призначення такої терапії протипоказане пацієнтам із хронічною СН [20], попри той факт, що у деяких дослідженнях відзначалося покращення показників серцевого індексу і толерантності до навантаження [38].

Розглядаючи патогенетичні аспекти гіпогонадізму в чоловіків, слід відзначити, що в окремих літніх чоловіків без суб'єктивних і клінічних ознак гіпогонадізму рівень тестостерону знижувався до 6,4 нмоль/л [10]. Певні ознаки спостерігаються при різних рівнях тестостерону: зниження лібідо і настрою у частини чоловіків виникають вже при рівні тестостерону 15 нмоль/л [33]. Тому слід враховувати й інші фактори, які можуть впливати на ефекти тестостерону, зокрема поліморфізм чутливості андрогенових рецепторів до тестостерону. В одному з досліджень показано, що в рецепторі

андрогенів наявна поліморфна ділянка CAG, яка може повторюватися від 9 до 37 разів. Ці ділянки модулюють чутливість андрогенових рецепторів: при більшій кількості повторів – нижча чутливість рецептора [39]. На користь істотної ролі цього чинника свідчать результати дослідження [40], в якому вивчено взаємозв'язок рівня тестостерону і виразності симптомів депресії у пацієнтів з різними варіантами структури андрогенових рецепторів.

При цьому найвища частота депресії (75-80 %) спостерігалася у пацієнтів з рівнем тестостерону 10-12 нмоль/л і найбільшим числом повторів CAG в структурі андрогенового рецептора (понад 24), а найнижча (близько 15 %) – в групі пацієнтів з рівнем тестостерону понад 12 нмоль/л і мінімальним числом повторів CAG (менше 19). У дослідженні M. Zitzman і співавт. [41] аналогічна залежність виявлена для щільності кісткової тканини. У чоловіків віком 50–60 років МЩКТ при числі повторів CAG 15-17 була достовірно вище в порівнянні з показником у пацієнтів з числом повторів CAG в структурі андрогенового рецептора 22-26 як в поперековому відділі хребта, так і в шийці стегна.

Для осіб похилого віку надзвичайно важливим є встановлений взаємозв'язок числа повторів CAG в структурі андрогенових рецепторів з динамікою об'єму передміхурової залози на терапії препаратами тестостерону [42]. Літні пацієнти схильні до більшого ризику розвитку несприятливих ефектів з боку цієї залози – від доброякісної гіперплазії з обструкцією сечовивідних шляхів до прогресування раку. Не менш важливим є зв'язок числа повторів CAG в структурі андрогенових рецепторів зі зміною показників гематокриту на тлі терапії препаратами тестостерону: при найменшому числі повторів відзначалося максимальне підвищення гематокриту [42].

1.2 Андрогенний дефіцит і функціональний стан щитоподібної залози

Захворювання ЩЗ посідають одне з провідних місць в структурі усіх ендокринопатій. Останніми роками відзначається зростання захворюваності на патологію ЩЗ, у тому числі у чоловіків [43].

Активний скринінг патології ЩЗ в регіонах йодного дефіциту і радіонуклідного забруднення, впровадження ультразвукового методу дослідження і пункційної біопсії, лабораторно-гормональні дані істотно збільшили виявлення цієї патології. Добре відомо, що метаболічні зрушення, які виникають при недостатньому вмісті тиреоїдних гормонів в організмі, призводять до змін морфологічного і функціонального стану багатьох органів і систем, у тому числі і в статевій системі [44].

Щитоподібна залоза, як одна з найважливіших ланок ендокринної системи, справляє істотний вплив на репродуктивну функцію. Функція ЩЗ перебуває в тісній взаємодії із системою гіпоталамус-гіпофіз-яєчка, передусім, завдяки наявності спільних центральних механізмів регуляції [45]. До одних з можливих і важливих проявів порушення функції ЩЗ у чоловіків належить гіпогонадизм як недостатність або відсутність ендогенного тестостерону. Клінічна маніфестація гіпогонадизму залежить від віку, в якому він виник, а також від його причини, тяжкості і тривалості недостатності тестостерону [46].

Роль андрогенного дефіциту у чоловіків як чинника патогенезу багатьох соматичних захворювань не викликає сумнівів [47]. На жаль, визначення рівня тестостерону крові не входить в більшість програм обстеження терапевтичних хворих чоловічої статі. Внаслідок неспецифічності симптомів дефіциту тестостерону і недостатнього поінформування лікарів про соматичні маски андрогенного дефіциту в Україні спостерігається явна гіподіагностика чоловічого гіпогонадизму. Тому не більше 10 % чоловіків отримують необхідні в цьому випадку препарати чоловічих статевих гормонів [48].

У загальній лікарській практиці хворі з андрогенним дефіцитом трапляються набагато частіше, ніж в практиці лікарів вузьких спеціальностей, оскільки саме лікарі загальної практики є першими фахівцями на шляху пацієнтів з різною патологією. За існуючою традицією більшість первинних пацієнтів із соматичними захворюваннями звертаються здебільшого до терапевтів або лікарів загальної практики. До того ж у програмах підготовки фахівців (терапевтів, урологів, ендокринологів) питанням чоловічої ендокринології не приділяється належна увага.

Взаємодія тиреоїдних і статевих гормонів при гіпотиреозі у чоловіків до теперішнього часу залишається предметом дискусій. Поєднання патології ЩЗ з віковим андрогенним дефіцитом у чоловіків сприяє зниженню сексуальної і репродуктивної функцій, погіршенню якості життя. Дані літератури, присвячені вивченню патогенезу статевих розладів, нерідко суперечливі, а відсутність загальноприйнятого підходу, недостатня комплексність обстежень не дають чіткого уявлення про характер порушення статевої функції, у тому числі у взаємозв'язку з тиреоїдними гормонами. З'ясування цих питань дозволить виробити диференційований підхід до профілактики і лікування статевих порушень при гіпотиреозі у чоловіків. Враховуючи значну частоту первинного гіпотиреозу в популяції, актуальним постає питання вивчення андрогенного статусу у таких чоловіків.

Щитоподібна залоза, як одна з найважливіших ланок ендокринної системи, справляє істотний вплив на репродуктивну функцію. Функція ЩЗ перебуває в тісній взаємодії із системою гіпоталамус–гіпофіз–яєчка, насамперед, завдяки наявності спільних центральних механізмів регуляції [62].

Аналіз публікацій результатів вітчизняних та іноземних клінічних досліджень, а також бази даних PubMed про вплив ЩЗ на репродуктивну функцію чоловіків дозволяє припустити можливу роль тиреоїдної патології в

генезі статевих порушень. На сьогодні відносно мало робіт, присвячених дослідженню впливу тиреоїдних гормонів на статеві залози чоловіків [64]. Порушення функції ЩЗ виявляються станами гіпер- і гіпотиреозу. Гіпотиреоз – клінічний синдром, обумовлений стійким дефіцитом тиреоїдних гормонів в організмі [12]. Найбільше клінічне значення має первинний гіпотиреоз, який розвивається внаслідок хронічного автоімунного тиреоїдиту (АІТ), після оперативних втручань на ЩЗ і терапії радіоактивним йодом.

Поширеність маніфестного гіпотиреозу в популяції становить від 0,2 до 2 % [12]. Необхідно підкреслити, що проблема гіпотиреозу у чоловіків недостатньо вивчена. До одного з можливих і важливих проявів порушення функції ЩЗ у чоловіків належить гіпогонадізм.

Чоловічий гіпогонадізм – це недостатність або відсутність ендогенного тестостерону [3]. У п'ятирічному дослідженні на 858 чоловіках віком понад 40 років смертність серед осіб з низьким рівнем тестостерону (нижче 250 нг/дл) була значно вищою, ніж при нормальному показнику. Клінічна маніфестація гіпогонадізму залежить від віку, в якому він виник, а також від його причини, тяжкості і тривалості недостатності тестостерону [46]. Лабораторною ознакою гіпогонадізму є постійно низька концентрація тестостерону, частіше в поєднанні з підвищеним (первинний гіпогонадізм) або зниженим (вторинний гіпогонадізм) рівнем лютеїнізуючого (ЛГ) і фолікулостимулюючого (ФСГ) гормонів.

Тестостерон – основний чоловічий статевий гормон, що продукується в клітинах Лейдіга і відіграє життєво важливу роль в підтримці багатьох функцій чоловічого організму, оскільки справляє біологічний вплив практично на всі його тканини. Тестикули дорослого чоловіка продукують тестостерон (від 5 до 12 мг/добу), а також інші, але менш активні андрогени – дегідроепіандростерон (ДГА) і андростендіон [46].

Біологічно активною, або «біодоступною», фракцією тестостерону є вільно циркулююча фракція і частина гормону, яка перебуває в слабкому зв'язку з альбуміном. У той же час частина тестостерону, пов'язана із ССЗГ, не проявляє своєї біологічної активності [65].

Загально визнано, що гіпогонадізм призводить до погіршення ерекції. Це пов'язують з доведеним регулюючим впливом тестостерону на біохімічну активність ендотелію кавернозної тканини. Андрогенні рецептори розташовані в гладких елементах ендотеліальної вистилки печеристих тіл [66].

Протягом багатьох років виникали суперечливі питання стосовно впливу дисфункції щитоподібної залози на чоловічі гонади. Ще з середини минулого століття існувала думка, що гонади дорослих експериментальних тварин не чутливі до тиреоїдних гормонів. До того ж клінічні прояви впливу дисфункції ЩЗ на сексуальну функцію мало вивчені, оскільки тиреоїдна патологія здебільшого вивчалася у жінок. Однак впродовж останніх двох десятиліть декілька експериментальних і клінічних досліджень показали, що трийодтиронін регулює дозрівання яєчка, впливаючи на клітини Сертолі і Лейдіга [67].

При цьому було доведено присутність в чоловічих тестикулах ензимів дейодинази 2-го типу, які модулюють концентрацію тиреоїдних гормонів протягом усього життя [68]. У дослідженнях на щурах продемонстровано, що ефективність сперматогенезу залежить від загального числа клітин Сертолі, які розвиваються в препубертатному періоді життя [69]. Відомо, що рецептори гормонів ЩЗ наявні в чоловічих гонадах з неонатального і до зрілого періоду. В різних дослідженнях вивчали місця знаходження рецепторів TR1 і TR2 (testicular nuclear receptors) в тестикулярних клітинах. Простагландини стали об'єктом вивчення відразу ж після їх відкриття, оскільки вони початково були виділені із сім'яної рідини і беруть участь у багатьох репродуктивних процесах. На сьогодні відомо не менше 9

рецепторів простагландинів [70]. Рецептори групи TR2 функціонують переважно як репресори транскрипції шляхом взаємодії з ДНК як гомо- чи TR2/TR1-гетеродимери. Ці рецептори зв'язують тромбоксан ТК-А2 і свою назву отримали завдяки високому рівню їх експресії в сім'яниках. Вони виявлені в тестикулярній тканині, в клітинах Сертолі, однак їх немає в інтерстиціальних тканинах яєчка.

Фактично кількість рецепторів TR1 зменшується в процесі розвитку яєчка, тому їх менше виявляють в дорослому яєчку. При цьому найбільшу кількість TR2 виявлено в дорослих тестикулах. Хоча механізм, за допомогою якого дейодиназа 2-го типу регулює ріст клітин Сертолі не з'ясований, останні дослідження показали, що пригнічуючі ефекти дейодинази 2-го типу можуть бути пов'язані із підвищеною активністю інгібіторів циклокінази [71]. Гормони ЩЗ також стимулюють синтез білка в незрілих клітинах Сертолі. Коли ефект T_3 частково заблокований інгібітором біосинтезу білка циклогексимідом, значущий стимулюючий ефект T_4 залишається незмінним [71].

Дослідження інших авторів показали, що гонадотропні гормони відіграють провідну роль в сперматогенезі і процесі продукції тестостерону, але не менш важливу роль відводять гормону росту і гормонам ЩЗ [72]. Дослідники стверджують, що саме тиреоїдним гормонам, а не ЛГ, належить провідне значення у розвитку та диференціювання клітин Лейдіга. Початок дозрівання клітин Лейдіга в препубертатному яєчку не залежить від ЛГ [73].

Встановлено, що гіпотиреоз уповільнює ріст клітин Лейдіга в препубертатному яєчку, а гіпертиреоз – пришвидшує [74]. Проведені дослідження довели, що упродовж перших років після встановлення діагнозу гіпотиреоз незначно впливає на морфологію тестикул, рівень сироваткового тестостерону і сперматогенез. У той же час тривало не компенсований гіпотиреоз призводить до уповільнення дозрівання тестикул і порушення

сперматогенезу. Досягнення еутиреοїдного стану у дорослих чоловіків призводить до відновлення сперматогенезу і, відповідно, репродуктивної функції [75]. Показано, що неонатальний і препубертатний гіпотиреоз сприяють збільшенню клітин Сертолі на 157 %, затримуючи їх дозрівання і навпаки, пубертатний гіпертиреоз призводить до раннього припинення розвитку клітин Сертолі, що закінчується зменшенням розмірів яєчка і зниженням сперматогенезу [76].

Молекулярні механізми впливу гормонів ЩЗ на клітини Сертолі і клітини Лейдіга все ще не з'ясовані і потребують подальшого дослідження. Хоча зміни рівня тиреοїдних гормонів впливають на вміст статевих гормонів, їх фізіологічні взаємодії не вивчені. Окремі дослідження показали, що вміст тестостерону, естрадіолу, ССЗГ був вищим у чоловіків з підвищеною тиреοїдною функцією і зниженим – у чоловіків з гіпотиреозом при нормальних значеннях гонадотропних гормонів [77].

Крім того, при гіпертиреозі підвищений вміст ССЗГ призводив до порушення співвідношення андрогенів і естрогенів, що тривало до нормалізації рівня вільного T_4 . ССЗГ зв'язує андрогени більшою мірою у порівнянні з естрогенами. Тому підвищення його вмісту в крові може призвести до відносного гіперестрогенізму, що є однією з причин гінекомастії. Гінекомастія спостерігається в 10 % випадків гіпертиреозу у чоловіків [77].

У багатьох хворих на гіпотиреоз виявляють високі рівні пролактину та естрадіолу, які знижуються на тлі адекватного лікування препаратами левотироксину [47]. Відомо, що підвищений вміст пролактину та естрадіолу в крові корелює з порушеннями функції статевих залоз [78]. Встановлено, що у чоловіків з гіпертиреозом спостерігається високий рівень ССЗГ, а у чоловіків з гіпотиреозом – нормальний або знижений рівень ССЗГ і зниження вмісту загального, біоактивного і вільного тестостерону [79]. При гіпотиреозі порушується функція статевих залоз як у чоловіків, так і у жінок.

У чоловіків відзначається знижений вміст загального тестостерону в сироватці крові, тоді як рівень вільного тестостерону – в межах норми. Це пояснюється зменшенням утворення ССЗГ в печінці. У більшості хворих на гіпотиреоз секреція пролактину не порушена. Однак при тривалому перебігу гіпотиреозу вміст пролактину в сироватці крові збільшується до високих цифр зі зниженням лібідо і потенції [80].

У клінічній практиці досить часто трапляється так званий субклінічний гіпотиреоз, при якому прояви гіпофункції ЩЗ діагностують на тлі нормальних показників тиреоїдних гормонів і підвищеного рівня в крові ТТГ. Частота субклінічного гіпотиреозу в п'ять-шість разів перевищує поширеність явного гіпотиреозу [81, 82]. Субклінічний гіпотиреоз – найлегша форма недостатності функції ЩЗ з мінімальними клінічними симптомами. В окремих працях встановлено, що субклінічний гіпотиреоз, як і явний, асоціюється з гіпоандрогенемією у чоловіків [83]. Однак питання про те, як змінюються параметри спермограм, а також рівні гонадотропних гормонів у чоловіків з безпліддям, хворих на субклінічний гіпотиреоз, в даний час практично не вивчене.

В одному з досліджень [84] вивчалися рівні гормонів системи гіпофіз – гонади в крові і параметрів спермограм у чоловіків із субклінічним гіпотиреозом (n=21, вік 22-39 років), які перебували у безплідному шлюбі понад один рік. У всіх пацієнтів проводився аналіз параметрів спермограм, а також визначався вміст тестостерону, ЛГ, ФСГ і пролактину в сироватці крові. Авторами встановлено, що латентна дисфункція ЩЗ у чоловіків з безпліддям призводила до достовірного зниження рівня тестостерону на тлі зростання рівнів ФСГ і ЛГ. У 43,2 % пацієнтів рівень тестостерону був нижче 12,0 нмоль/л, що вказувало на наявність у них гіпоандрогенемії. При цьому концентрація сперматозоїдів в мілілітрі еякуляту у більшості з обстежених перебувала в нормальних межах. Все ж середня величина цього параметра спермограм була істотно меншою в порівнянні з аналогічним показником у

практично здорових чоловіків. Такі зміни параметрів спермограм свідчать про формування астенозооспермії, що було встановлено у 78 % пацієнтів. Як бачимо, при субклінічному гіпотиреозі у чоловіків репродуктивного віку можливе формування андрогендефіцитного стану з подальшою тестикулярною дисфункцією.

Отже, взаємодія тиреоїдних і статевих гормонів при гіпотиреозі у чоловіків до теперішнього часу залишається предметом дискусій. Дані літератури, присвячені вивченню патогенезу статевих розладів, доволі суперечливі, а відсутність загальноприйнятого підходу не дає чіткого уявлення про характер порушення статевих гормонів, в тому числі у взаємозв'язку з гормонами ЩЗ. З'ясування цих питань дозволить виробити диференційований підхід до профілактики та лікування статевих порушень при гіпотиреозі у чоловіків.

1.2.1 Стан еректильної функції у чоловіків із первинним гіпотиреозом

Сексуальність чоловіка розглядається як комплекс біопсихосоціальних процесів. Підтримання відповідної статевої активності регулюється комплексом, який складається з нейроендокринної, судинної систем і метаболічних процесів [49]. Статева функція – важливий елемент нормального способу життя чоловіка. Між тим, статеві розлади спостерігаються більше, ніж у 150 млн. чоловіків в усьому світі та проявляються розладами всіх складових копулятивного циклу – змінами статевого потягу, ерекцій, еякуляцій та оргазму [50].

До однієї із найчастіших загальних хронічних розладів у чоловіків після 40-річного віку належить еректильна дисфункція (ЕД) – нездатність досягти та/або підтримувати ерекцію статевого члена, достатню для здійснення задовільного статевого акту [51]. Поширеність ЕД в загальній популяції становить 52 % у чоловіків віком 40-79 років. При цьому частота і

тяжкість ЕД зростають з віком і за наявності коморбідних станів, у тому числі й гіпотиреозу [52, 53].

Встановлена низка механізмів та порушень, асоційованих з розвитком ЕД у чоловіків, хворих на цукровий діабет: гіперглікемія, більш старший вік, вісцерально-абдомінальне ожиріння та інші складові метаболічного синдрому, вживання препаратів, які сприяють ЕД (діуретики, β -блокатори), підвищений рівень кінцевих продуктів глікації, гіпогонадотропний гіпогонадізм [54, 55]. Метаболічний синдром також належить до одного з проявів поєднання судинних чинників ризику розвитку ЕД, оскільки його компоненти відіграють важливу роль в патогенезі ЕД [56].

Судинні та неврологічні порушення – найважливіші чинники розвитку ЕД. При цьому мультиваріантний аналіз засвідчив, що більш вагомим чинником розвитку органічної ЕД у осіб з метаболічним синдромом є судинний [57]. Еректильна дисфункція може бути раннім маркером атеросклерозу, серцево-судинних ризиків та субклінічних системних судинних захворювань [58].

Робіт, в яких безпосередньо досліджується взаємозв'язок регуляції гіпотиреозу та еректильної функції, в літературі вкрай мало [15, 59].

Еректильна дисфункція у хворих на гіпотиреоз в основному носить артеріогенний характер, що підтверджується даними опитування, фармакодоплерографією та посткомпресійним тестом [60]. Крім того, у третини хворих артеріогенні порушення поєднувалися з низькими рівнями андрогенів у крові, майже у половини – з ураженнями вегетативної та соматичної іннервації статевого члена [60].

Сексуальна функція – одна із складних характеристик організму людини, а сексуальні дисфункції завжди різнопланові і мультифакторні. Тому постає питання: чи пацієнти з гіпотиреозом, досягаючи еутиреоїдного стану, повертаються до нормальної сексуальної функції?

Багатоцентрові дослідження показали, що у чоловіків з гіпотиреозом відзначається підвищена частота таких порушень як зниження статевого потягу, еректильна дисфункція (ЕД), передчасна або уповільнена еякуляція, які, зазвичай, зникають після нормалізації функціонального стану ЩЗ шляхом адекватної замісної терапії [63]. Патогенез цих порушень пояснюється безпосередніми ефектами дефіциту тиреоїдних гормонів на гонади і на статеві органи, а також впливом на центральні і нейропсихологічні компоненти статевої функції [85].

Проведені дослідження показали, що ЕД притаманна чоловікам з гіпер- і гіпотиреозом. При цьому відновлення еутиреоїдного статусу сприяє поліпшенню ЕД не у всіх чоловіків. У зв'язку з цим можна зробити висновок, що серед чоловіків з ЕД доцільний скринінг на захворювання ЩЗ.

Дослідження, проведене Carani С. і співавт. [45], підтвердило наявність порушень статевої функції у чоловіків після досягнення еутиреоїдного стану. У дослідження були включені 48 чоловіків: 34 – з гіпертиреозом і 14 – з гіпотиреозом. Предметом вивчення були лібідо, ЕД, передчасна еякуляція. Сексуальна функція оцінювалася за допомогою клінічного опитувальника «Міжнародний індекс еректильної функції» (МІЕФ-15). Через 8 і 16 тижнів після досягнення еутиреоїдного стану, у чоловіків з гіпертиреозом сексуальні порушення спостерігалися у 14,75 %; у чоловіків з гіпотиреозом зниження лібідо, ЕД, уповільнена еякуляція – в 64,3 % випадків; передчасна еякуляція – у 7,1 %. На тлі лікування вміст ТТГ і тиреоїдних гормонів приходили в норму досить швидко, а на порушення статевих гормонів вказували зміни рівня ССЗГ.

1.3 Критерії призначення та ефективність замісної терапії препаратами тестостерону

Основною метою замісної терапії є досягнення концентрації тестостерону в плазмі, максимально наближеної до фізіологічних значень у

чоловіків з нормальною функцією гонад [21]. Порушення тиреоїдних гормонів відіграють основну роль в сексуальній поведінці людини – від депресії до психозу [86]. Ця проблема недостатньо вивчена, ймовірно тому, що порушення функції ЩЗ частіше трапляються у жінок, ніж у чоловіків. Тому лікарі часто не оцінюють сексуальну функцію.

Оцінка поліморфних варіантів андрогенових рецепторів з різною чутливістю нерентабельна, тому оптимальним залишається прийняття рішення про початок терапії препаратами тестостерону, ґрунтуючись на виразності клінічних проявів. Відсутність клінічних проявів навіть при рівні тестостерону нижче 8 нмоль/л у літнього чоловіка не потребує замісної терапії. У той же час за наявності виражених клінічних ознак при рівні тестостерону в діапазоні 8–12 нмоль/л слід обговорити початок такої терапії. При цьому слід брати до уваги ті прояви, які однозначно пов'язані з дефіцитом тестостерону, наприклад зниження лібідо. Ерекційна дисфункція далеко не завжди є наслідком дефіциту тестостерону і потребує ретельного аналізу ситуації при ухваленні рішення про старт терапії [87].

З огляду на наявність суттєвої доказової бази, яка підтверджує користь замісної терапії тестостероном у літніх чоловіків із симптоматичним зниженням рівня тестостерону нижче 8 нмоль/л, доцільність такої терапії є виправданою. Настанова Міжнародного товариства ендокринологів вказує, що замісна терапія тестостероном не повинна носити рутинний характер у літніх чоловіків. Однак за наявності у чоловіка старше 65 років симптомів, які однозначно свідчать про дефіцит тестостерону (такі як низьке лібідо або анемія нез'ясованого генезу) і низьку концентрацію в крові тестостерону натще, то таку терапію слід запропонувати на індивідуалізованій основі після обговорення потенційних ризиків і переваг [22].

В рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні С. Wang et al. [88] було вивчено дію гелю тестостерону на фізичну і емоційну

активність у чоловіків старше 65 років з коморбідних станами (із 790 учасників у 62,9 % було ожиріння, у 71,6 % – артеріальна гіпертензія і у 14,7 % – інфаркт міокарда в анамнезі). Сексуальна функція була оцінена на підставі опитувальника PDQ-Q4 і достовірно збільшилася у пацієнтів, які отримували гель тестостерону, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо (BP 0,62; $p < 0,001$). При цьому ефект безпосередньо залежав від рівня тестостерону ($p < 0,001$). Аналогічні дані отримані при використанні опитувальника сексуального бажання DISF-M-II (BP 2,93; $p < 0,001$) і еректильної функції IIEF (OP 2,64; $p < 0,001$). При оцінці фізичної активності значущого збільшення числа чоловіків, які поліпшили результат в тесті 6-хвилинної ходьби, не спостерігалось ($p = 0,20$). Однак чоловіки, які одержували гель тестостерону, досягли найкращих результатів – відзначалася істотна відмінність від початкової кількості балів за опитувальником PF-10 (середнє розходження 2,75 пункту; $p = 0,03$). Переносимість навантажень оцінювалася по опитувальниками FACIT і SF-36, і якщо за першим з них відмінності не досягнули рівня достовірності на користь тестостерону ($p = 0,06$), то за другим відмінності на користь тестостерону виявилися значущими ($p = 0,03$). Загалом результати дослідження продемонстрували хоча й помірні, але помітні переваги усунення дефіциту тестостерону у літніх чоловіків. Подібні дані отримані і в дослідженні G. Brock et al. [89]. При цьому рекомендується підтримувати рівень тестостерону при терапії в нижчому діапазоні, ніж у молодих чоловіків, в межах 12,5–15,0 нмоль/л.

Таким чином, при підтриманні оптимального, безпечного (з урахуванням віку) рівня тестостерону у літніх чоловіків з клінічно значущим дефіцитом тестостерону замісна терапія тестостероном може бути корисна як з точки зору поліпшення якості життя, так і з точки зору поліпшення обміну речовин, і в результаті здатна знизити ризик серцево-судинних подій і смертності в цій віковій групі [90, 91]. Адекватний контроль рівня

тестостерону (кожні 3 міс.), гематокриту, ПСА, об'єму простати необхідний для забезпечення безпеки замісної терапії.

1.4 Структурно-функціональний стан кісткової тканини у чоловіків з гіпотиреозом

За даними світової статистики кількість хворих на остеопороз перевищує 200 млн., за останні роки ця цифра постійно зростає, досягаючи 10 % населення в різних країнах Європи [92]. Основне ускладнення остеопорозу полягає у збільшенні числа переломів, що призводить до істотного зниження якості життя. За результатами досліджень стану кісткової тканини, проведених в Українському науково-медичному центрі проблем остеопорозу з використанням двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (ДРА), остеопороз виявлений у 13,4 % жіночого та 2,9 % чоловічого населення. З віком частка таких хворих збільшується до 22 % у чоловіків та 53 % у жінок [93].

Зниження кісткової маси при остеопорозі на сучасному етапі розглядається як комбінація недостатнього формування піка кісткової маси у молодому віці та інтенсивної втрати міцності кістки впродовж життя. Процес формування піка кісткової маси здебільшого є генетично детермінованим, однак на цей процес впливає чимало чинників, до яких належать і захворювання ЩЗ [94].

Зниження функції ЩЗ впливає на кістковий метаболізм. Відомо, що частота гіпотиреозу збільшується з віком [95]. За різними даними, до захворювання схильні 2,7 % чоловіків і 7,1 % жінок віком понад 60 років [96]. Поширеність маніфестного первинного гіпотиреозу в популяції становить 0,2-2,0 %, субклінічного – до 10-12 % [6]. Без лікування у хворих на гіпотиреоз виявляють порушення кальцієвого метаболізму: відзначається тенденція до зниження рівня кальцію в крові і екскреції його з сечею, підвищений рівень паратгормону (ПТГ) [6]. У пацієнтів з гіпотиреозом

уповільнено кісткове ремоделювання – у 2-3 рази знижена швидкість обох складових ремоделюючого циклу – кісткової резорбції і кісткового формування [97, 98].

Дискусійним залишається питання про вплив гіпотиреозу на формування остеопорозу. Практично відсутні дані про вивчення стану міцності губчастої кістки при тиреоїдній патології, отримано недостатньо результатів про порівняльну ефективність променевих методів дослідження (ДРА, кількісна комп'ютерна томографія, ультразвукова остеометрія) в діагностиці остеопорозу в осіб з гіпотиреозом.

Аналіз літературних джерел показує, що питання про вплив гіпотиреозу на стан кісткової тканини вивчене недостатньо, зважаючи на незначне число досліджень. Крім того, встановити вплив зниженої функції ЩЗ на стан міцності кістки нелегко у зв'язку з тим, що ці хворі, зазвичай, похилого віку і мають багато додаткових чинників розвитку остеопорозу.

Нелегко також прослідкувати в динаміці і вплив гіпотиреоїдного статусу на стан скелета, оскільки хворим з виявленим гіпотиреозом відразу ж призначається лікування препаратами тиреоїдних гормонів. Як відомо, лікування левотироксином збільшує темпи кісткового ремоделювання [99]. Вже впродовж першого року замісної терапії левотироксином відзначається пришвидшення втрати кісткової маси в хребті і шийці стегнової кістки [100].

Суперечливі дослідження з приводу вираженості і характеру змін кісткової структури у осіб з гіпотиреозом як при вперше виявлених нелікованих формах, так і на тлі тривалої замісної терапії препаратами тиреоїдних гормонів [101]. За даними більшості дослідників, остеопороз у хворих на гіпотиреоз розвивається при прийомі супресивних доз таких препаратів.

На сьогодні досить мало уваги приділяється патології кісткової тканини і розвитку вторинного остеопорозу при захворюваннях ЩЗ у порівнянні з іншими ендокринними остеопатіями, що може бути обумовлено багатьма причинами, у тому числі відносно повільним розвитком кісткової патології, малою вираженістю клінічних проявів і меншою частотою тяжких клінічних форм порівняно, наприклад, з глюкокортикоїдним остеопорозом або ураженням кісток при ЦД [102].

1.5 Статус вітаміну D і порушення мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на гіпотиреоз

У дослідженнях останніх років встановлена кореляція між дефіцитом вітаміну D [25(OH)D] та станом автоімунітету ЩЗ [103]. Однак залишається нез'ясованим, чи низькі рівні 25(OH)D є наслідком гіпотиреозу, чи є причиною його виникнення. Доведено, що зниження рівня вТ₄ було провісником виникнення недостатності вітаміну D у хворих на тиреоїдит Хашимото, але не для осіб контрольної групи. Цей унікальний стероїдний гормон достовірно пов'язаний з іншими гормональними регуляторами функцій чоловічого організму [104]. Спектр життєво важливих біологічних ефектів вітаміну D надзвичайно широкий на тлі існуючої пандемії його дефіциту [105]. Саме тому компенсація дефіциту вітаміну D належить до важливого профілактичного і лікувального аспекту в рамках терапевтичних стратегій, скерованих на збільшення тривалості якісного життя чоловіків.

Встановлено, що гіпотиреоз впливає на кістковий метаболізм, а частота зниженої функції ЩЗ збільшується з віком [106]. Тиреоїдна гіпофункція діагностується у 2,7 % чоловіків і у 7,1 % жінок віком понад 60 років [107]. Частота явного первинного гіпотиреозу в різних популяціях перебуває в межах від 0,2 до 2,0 %, а субклінічного – від 10 до 12 % [108]. За умов відсутності

своєчасного лікування у пацієнтів з гіпотиреозом діагностують розлади обміну кальцію. При цьому спостерігається тенденція до гіпокальціємії і екскреції кальцію з сечею, а також підвищений рівень ПТГ [109].

Цікавим є факт уповільнення кісткового ремоделювання у хворих на гіпотиреоз. При цьому вдвічі – утричі знижується швидкість обох складових циклу ремоделювання, а саме, кісткової резорбції і формування кістки [110]. За умов дефіциту гормонів ЩЗ, необхідних для формування і функціонування людського організму, прогресують зміни в усіх органах і системах, у тому числі й з боку кістково-м'язової системи.

В окремих повідомленнях [111] вказується, що у жінок репродуктивного віку при нелікованому в силу різних причин первинному гіпотиреозі спостерігаються ознаки уповільнення кісткоутворення і кісткової резорбції за відсутності змін з боку МЩКТ. Водночас інші автори [112] встановили, що у пацієнтів з нелікованою тиреоїдною гіпофункцією відзначається відбувається потовщення поверхневого шару клубової кістки, ущільнення склепіння основи черепа з істотним зменшенням губчастої речовини. При цьому жінки репродуктивного віку з нелікованим гіпотиреозом характеризуються наявністю ознак зменшення як кісткоутворення, так і кісткової резорбції, за відсутності симптомів остеопенії в хребті і в проксимальних відділах стегна [108].

Використовуючи уніфіковану анкету, дослідниками проведено аналіз факторів ризику остеопорозу, встановлені достовірні чинники ризику розвитку вторинного остеопорозу у жінок з первинним гіпотиреозом. До них належать маса тіла нижче 60 кг, ІМТ менше $27,5 \text{ кг/м}^2$, доза левотироксину в замісній гормональній терапії вище 75 мкг/добу, тривалість прийому зазначених препаратів понад 5 років, стан компенсації тиреоїдної функції [113].

У той же час продовжує залишатися дискусійним питання впливу гіпотиреозу на формування і патогенез порушень МЩКТ. Слід зазначити

вкрай незначну кількість публікацій стосовно встановлення стану міцності губчастої кістки у чоловіків з гіпофункцією ЩЗ, використовуючи порівняльний аналіз ефективності різних методів дослідження в діагностиці остеопорозу.

Аналіз доступних джерел літератури дозволяє констатувати, що аспекти впливу гіпотиреозу на стан кісткової тканини вивчені недостатньо, звертаючи увагу на недостатню кількість досліджень. До того ж, дослідити вплив гіпотиреозу на стан МЩКТ нелегко, враховуючи той факт, що ці пацієнти, як правило, похилого віку і в них відзначаються додаткові фактори розвитку остеопорозу та остеопенії.

При цьому непростим завданням залишається відстеження в динаміці вплив зниженої тиреоїдної функції на стан скелета, оскільки хворим на вперше виявлений гіпотиреоз відразу рекомендується терапія препаратами тиреоїдних гормонів. У той же час призначення левотироксину сприяє збільшенню темпів кісткового ремоделювання [114]. Уже протягом першого року замісної терапії препаратами левотироксину спостерігається пришвидшення втрати кісткової маси в хребті та шийці стегнової кістки [115]. Істотне значення також надається тривалості замісної терапії. Так, у жінок з гіпотиреозом при тривалості прийому препаратів левотироксину 14 років відзначали зростання темпу кісткових втрат в хребті, стегновій і променевої кістках [101].

Суперечливі дані досліджень з приводу виразності і характеру змін кісткової структури у пацієнтів з гіпотиреозом як при вперше виявлених нелікованих формах, так і на тлі тривалої замісної терапії препаратами тиреоїдних гормонів [116]. Більшість дослідників вказують, що остеопороз у хворих зі зниженою тиреоїдною функцією розвивається при призначенні супресивних доз таких препаратів [117].

Як бачимо, натепер досить мало уваги приділяється ураженням кісткової тканини і розвитку вторинного остеопорозу при зниженій функції

ЩЗ у порівнянні з іншими ендокринними остеопатіями. Цей факт можна пояснити багатьма причинами, у тому числі відносно повільним розвитком патології кістково-м'язової системи, незначною клінічною симптоматикою і меншою частотою тяжчих форм у порівнянні, для прикладу, з глюкокортикоїдним остеопорозом або ураженням кісток при ЦД [118, 119, 120].

Тому актуальність вивчення проблеми впливу гіпотиреозу у чоловіків на стан кістково-м'язової системи і вибір ефективних методів лікування остеопорозу та остеопенії не викликає сумнівів.

Розглядаючи патогенез порушень МЦКТ у хворих з гіпофункцією ЩЗ, автори підкреслюють поєднаний дефіцит кальцію, інтенсифікацію процесів оксидативного стресу з активацією остеокластогенезу та мінералізацією судинної стінки [121]. У жінок з гіпокальціємією на тлі гіпоестрогенемії втрата МЦКТ відбувається упродовж двох періодів. Швидке зниження показників МЦКТ відзначається протягом перших п'яти років менопаузного періоду при щорічній втраті щільності кісткової тканини 3 %. Згодом повільній стадії зменшення МЦКТ притаманна втрата від 0,5 % до 1 % щільності кісткової тканини щорічно [122].

Губчастий шар кісткової тканини за метаболічною активністю значно більший від кортикального, враховуючи той факт, що співвідношення ремоделюючих поверхонь кісткової маси губчастого шару у 10 разів переважає показник у кортикальному шарі [123]. Ця рівновага в змінених при остеопорозі тілах хребців порушується внаслідок практично подвійного зростання кісткового кортикального шару. При цьому найістотніші зрушення МЦКТ спостерігаються саме в кортикальному шарі [124]. Процеси перерозподілу шарів зміни МЦКТ губчастого шару кістки не сприяють загальній зміні зазначеного показника.

Міцність кістки також обґрунтовується її архітектонікою та показником величини мінералізації кісткового матриксу [103]. Процес

мініралізації формується з первинного відкладання солей по лінії кальцифікації і здійснюється у кожній структурній одиниці кістки. При остеопорозі та остеопенії додатково відбувається процес активації вторинної мініралізації. При цьому дуже повільно, але прогресивно, спостерігається збільшення відкладання солей [125].

Остеокальцин, сіалопротеїн, кістковий кислий глікопротеїн, остеопонтин, остеонектин та інші неколагенові білки здійснюють вагомий вплив на процеси ремоделювання кісткової тканини, міжклітинної взаємодії, синтезу колагену, мініралізації та формування [104]. Остеокальцин як послідовність з 50 амінокислотних залишків (три з яких зв'язані з кальцієм) вивільнюється остеобластами в процесі остеосинтезу і регулюється кальцитріолом [105]. Остеокальцин належить до вітаміну К-залежних білків і безпосередньо контролюється кальцитоніном, ПТГ та вітаміном D [126].

До остеокластстимулюючих факторів, які синтезуються попередником остеокластів (гемопоетичною стовбуровою клітиною), відносять деякі інтерлейкіни (ІЛ-1 β , ІЛ-3, ІЛ-11, ТНФ α , стовбурові клітинні фактори, простагландини групи E) [127]. Вплив ІЛ-1 β щодо кісткової тканини реалізується шляхом регуляції проліферації та диференціювання остеобластів та остеокластів. ІЛ-1 β – головний та пусковий медіатор розвитку запальної та інших захисних реакцій, оскільки його продукція здійснюється безпосередньо в ділянці первинного патологічного ураження. В літературі повідомляється, що деструкція кісткової тканини пов'язана з дисбалансом проостеопоротичних та антиостеопоротичних цитокінів [128]. ТНФ α регулює взаємодію клітин остеобластичної та остеокластичної ліній. Відомо, що найбільш важливими медіаторами клітинної відповіді як цитокінів «ранньої» відповіді є ІЛ-1 β та ТНФ α . Разом з ІЛ-6 та ІЛ-11 вони проявляють остеокластстимулюючу дію [129].

Остеокластингібуючі чинники представлені трансформуючим фактором росту (ТФР- β), інтерлейкінами (ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13), інтерфероном, опсоніном [130]. Зазначені регулятори кісткового метаболізму реалізують свій вплив як безпосередньо на ремоделювання кісткової тканини, так і опосередковано через систему RANK/RANKL/OPG [131].

Отже, процес кісткового ремоделювання містить підтримання механічної міцності кістки шляхом поступового заміщення старої тканини новою, механічно більш міцною [106]. Загалом для мінерального гомеостазу кісткової тканини залучено багато механізмів, які складають єдину систему, орієнтовану на підтримання метаболізму кістки.

Гормональна регуляція метаболізму кісткової тканини має важливе значення в процесах мінералізації. Ключова роль в обміні кальцію і фосфору належить вітаміну D [132]. Метаболізм вітаміну D складається з трьох послідовних етапів. Першим етапом є тісний зв'язок холекальциферолу ($25(\text{OH})\text{D}_3$) зі специфічним α -глобуліном – вітамін D-зв'язуючим протеїном (VDBP). На другому етапі відбувається перенесення комплексу $25(\text{OH})\text{D}_3/\text{VDBP}$ до медулярного шару нирки, де він взаємодіє з ендоцитозними рецепторами клітин проксимальних каналців [133]. В результаті взаємодії здійснюється реабсорбція холекальциферолу з клубочкового фільтрату. Третій етап полягає в гідроксилюванні холекальциферолу за допомогою мітохондріального ферменту 1α -гідроксилази та 24 -гідроксилази до біологічно високоактивного метаболіту кальцитріолу ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) та альтернативного біологічно неактивного продукту – $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Конвертація холекальциферолу в кальцитріол, який в 10-100 разів активніший, відбувається в багатьох органах і тканинах (імунні, епітеліальні клітини, клітини кісткової тканини, ендотелій судин, прищитоподібні залози, слизова оболонка кишечника) [134].

Під впливом кальцитріолу посилюється абсорбція кальцію в кишечника, збільшується рівень кальцію у крові та його екскреція з сечею,

компенсаторно підвищується реабсорбція кальцію в дистальних ниркових каналцях. Кальцитріол інгібує генну транскрипцію ПТГ та кальцитоніну за рахунок відносної гіперкальціємії. Дисбаланс остеоасоційованих гормонів та гомеостазу кальцію і фосфору призводить до порушень процесів ремоделювання кісткової тканини з формуванням остеопоротичних змін скелета [135].

Вплив ПТГ на кісткову тканину полягає у збільшенні вмісту кальцію в крові, збільшенні каналцевої реабсорбції кальцію, стимуляції продукції продукцію кальцитріолу та підвищенні всмоктування кальцію з кишечника [136]. Під дією кальцитоніну збільшується екскреція кальцію та фосфору, знижується активність апоптозу остеобластів. При зменшенні рівня ПТГ збільшується концентрація кальцитоніну, що сприяє дифузії кальцію в кістку [137].

Дія естрогенів на кісткову тканину сприяє нормальній мінералізації, закритті епіфізів шляхом участі в процесах метаболізму кальцію. Крім того, естрогени впливають на утворення кісткового протеїну, який зв'язує вільний кальцій через активацію остеобластів, підвищують апоптоз остеокластів та знижують рівень прозапальних інтерлейкінів [138]. Нормальний вміст естрогенів сприяє гальмуванню кісткової резорбції. Внаслідок гіпоестрогенемії підвищується рівень остеокальцину та ПТГ. В той же час також підвищується чутливість кісткової тканини до резорбтивної дії ПТГ, що призводить до підвищення кісткового обміну із втратою кісткової речовини [139].

Естрогенний дефіцит у жінок в репродуктивному періоді супроводжується зниженням ультрасонометричних характеристик кісткової тканини, зокрема широкосмугового ослаблення ультразвуку (ШОУ) на 10,3 % та індексу міцності (ІМ), що характеризує погіршення її якості й міцності, обумовлює розвиток системної остеопенії й остеопорозу та їх ускладнень [140]. Авторами виявлено вірогідні кореляційні зв'язки між

рівнем естрадіолу та показниками структурно-функціонального стану кісткової тканини (ІМ та естрадіол: $r=0,40$; Z та естрадіол: $r=0,43$), а також встановлені суттєві відмінності щодо маркерів формування кісткової тканини (остеокальцин) у жінок репродуктивного віку з нормо- та гіпоестрогенією (відповідно $(13,8 \pm 1,5)$ нг/мл та $(7,2 \pm 1,1)$ нг/мл), тоді як відмінностей показників маркерів резорбції кісткової тканини (діоксипіридинолін) в зазначених групах не виявлено [141].

Тестостерон, активуючи анаболічні процеси, знижує резорбцію кісткової тканини через здатність до уповільнення швидкості апоптозу остеокластів та остеобластів зі стимуляцією проліферації останніх [142]. Тестостерон також стимулює периостальний ріст кістки, впливає на затримку фосфору, калію, натрію та хлоридів. У жінок в постменопаузі концентрація тестостерону знижується. При цьому знижується його властивість до активації анаболічних процесів кісткового метаболізму, що призводить до порушення утворення кісткової тканини [143].

Відзначається корелятивний зв'язок пролактину з тестостероном та естрогенами, що має опосередкований вплив на розвиток остеопоротичних змін скелета. Крім того, пролактин підвищує активність ниркової 1- α гідроксилази, таким чином впливаючи на метаболізм $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ та посилюючи кишкову абсорбцію кальцію [144].

Сучасні методи обстеження пацієнтів, такі як денситометрія, аналіз біохімічних маркерів метаболізму кістки – високочутливі та інформативні, але вони дозволяють лише констатувати факт захворювання вже на етапі патологічних змін скелета [145].

Підсумок до розділу. Проведений аналіз сучасних наукових результатів дозволяє однозначно стверджувати, що андрогенний дефіцит, недостатність і дефіцит вітаміну D поширені у хворих на гіпотиреоз. Дефіцит вітаміну D бере безпосередню участь у порушеннях регуляції різних систем організму людини та в розвитку різних патологічних станів, що обґрунтовує

необхідність ширшого використання методів корекції вмісту вітаміну D.

Отже, аналізуючи дані літератури, представлено результати щодо поширеності андрогенного дефіциту, порушень МЦКТ, впливу вітаміну D на метаболізм кісткової тканини та їх роль у формуванні остеопорозу.

Низка результатів досліджень доводять наявність взаємозв'язку між показниками МЦКТ і тиреоїдною патологією. Спільні патогенетичні механізми розвитку відкривають новий напрямок у вивченні зниження МЦКТ на тлі дефіциту вітаміну D та гіпогонадізму. Проводиться пошук єдиних методів лікування, однак неоднозначність отриманих результатів потребує подальшого вивчення.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика та розподіл обстежених на групи

Методологія дисертаційного дослідження ґрунтується на вивченні і узагальненні даних літератури в контексті порушень взаємозв'язку андрогенного дефіциту, недостатності вітаміну D і структурно-функціонального стану кісткової тканини, оцінці ступеня розробленості і актуальності теми.

Відповідно до поставленої мети і завдань розроблений план виконання всіх етапів дисертаційної роботи, вибрані об'єкти дослідження і підібраний комплекс сучасних методів дослідження.

Клінічні, функціонально-біохімічні обстеження хворих виконані в ендокринологічному відділенні Тернопільської університетської лікарні та міжкафедральній навчально-дослідній лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. Двохенергетична рентгенівська абсорбціометрія (ДРА) виконана в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України.

Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України порушень морально-етичних норм при проведенні дослідження не виявлено (протокол № 56 від 8 січня 2020 року).

Протягом дослідження дотримувались принципів біоетики: основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), GCP (1996 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 рр.) і наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р.

Усі обстежені особи власноруч і добровільно підписали інформовану згоду про участь у дослідженні.

Для клінічної характеристики обстежених користувалися X Міжнародною статистичною класифікацією хвороб.

Під спостереженням перебували чоловіки з первинним гіпотиреозом, які знаходилися на стаціонарному та амбулаторному лікуванні в Тернопільській університетській лікарні. Згідно з поставленими завданнями всю когорту обстежених розподілено за групами (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Характеристика і методи обстеження

	Кількість обстежених пацієнтів, n	Контроль-на група, n	Методики обстеження
1	2	3	4
Чоловіки, хворі на первинний гіпотиреоз	45	25	Оцінка андрогенного статусу: клініко-лабораторні, біохімічні, гормональні, імуноферментні методи
Чоловіки першого періоду зрілого віку (21-35 років)	20	25	Вивчення взаємозв'язку гіпотиреозу та андрогенного дефіциту у чоловіків в різні періоди зрілого віку: клініко-лабораторні, біохімічні, гормональні, імуноферментні методи
Чоловіки другого періоду зрілого віку (36-60 років)	40	25	Вивчення взаємозв'язку гіпотиреозу та андрогенного дефіциту у чоловіків в різні періоди зрілого віку: клініко-лабораторні, біохімічні, гормональні, імуноферментні методи

Продовження таблиці 2.1

1	2	3	4
Чоловіки, хворі на первинний гіпотиреоз	60	25	Оцінка еректильної дисфункції: анкетування
Чоловіки, хворі на первинний гіпотиреоз	35	20	Оцінка стану МЩКТ: денситометрія, клініко-лабораторні, біохімічні, гормональні методи
Чоловіки, хворі на первинний гіпотиреоз	52	20	Оцінка вмісту вітаміну D: клініко-лабораторні, біохімічні, гормональні, імуноферментні методи
Чоловіки, хворі на первинний гіпотиреоз	55	20	Вивчення ефективності корекції андрогенного дефіциту: клініко-лабораторні, біохімічні, гормональні, імуноферментні методи

На початковому етапі під спостереженням перебувало 45 чоловіків з первинним гіпотиреозом віком від 35 до 60 років, а також 25 практично здорових чоловіків, які сформували контрольну групу. Набір чоловіків для обстеження проводили в процесі амбулаторного прийому та стаціонарного лікування в ендокринологічному відділенні Університетської лікарні м. Тернопіль.

Для характеристики андрогенного статусу у пацієнтів оцінювали функціональний стан гіпофізарно-гонадної системи. У крові імуноферментним методом визначали концентрацію фолікулостимулюючого гормону (ФСГ, референтний інтервал 1,0-10,5 мМО/мл), лютеїнізуючого гормону (ЛГ, референтний інтервал 0,8-12,0 мМО/мл), пролактину (референтний інтервал 57-600 мМО/л), тиреотропного гормону (референтний інтервал 0,3-4,0 мМО/мл). Також визначали вміст гормонів: загального

тестостерону (нормативні величини – понад 12,0 нмоль/л), глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ, нормативні величини 13–71 нмоль/л). Для цього використовували набори для імуноферментного аналізу фірми «Вектор-Бест» (Російська Федерація). Для визначення рівня естрадіолу (E_2 , референтний інтервал 0,029–0,3 нмоль/л) використовували набір реактивів фірми «ХЕМА» (Російська Федерація). Дослідження проводилось за допомогою імунологічного аналізатора Multiskan FC.

Концентрацію тестостерону нижче 8,0 нмоль/л розцінювали як ознаку тотального гіпогонадизму, 8,0–12,0 нмоль/л – як ознаку часткової андрогенної недостатності згідно з рекомендаціями ISSAM [146]. Тестостерон циркулює в крові у формі трьох основних фракцій: вільний тестостерон (вТ) (2–3 %), зв'язаний з альбуміном (20–40 %), сильно зв'язаний із ГЗСГ (60–80 % [147]). Тестостерон вільний і зв'язаний з альбуміном належать до біологічно активних та формують біодоступний тестостерон (бТ). Визначення вільного тестостерону проводили розрахунковим методом з використанням спеціального калькулятора на веб-сайті Міжнародного товариства з вивчення проблем чоловіків похилого віку ISSAM (www.issam.ch; нормативні величини – понад 0,250 нмоль/л).

Біохімічний аналіз крові містив визначення змісту глюкози, загального білірубіну, аланінамінотрансферази (АлТ) і аспартатамінотрансферази (АсТ), загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ).

Усім обстеженим проводили загальноклінічний огляд із вимірюванням антропометричних показників і визначенням ІМТ. Стан компенсації гіпотиреозу встановлювали за результатами спільного огляду з лікарями-ендокринологами. Клінічний огляд пацієнта розпочинали з вимірювання росту (м), маси тіла (кг), об'єму талії (ОТ) (см); індексу маси тіла (ІМТ) за формулою: відношення маси тіла (у кг) до росту в квадраті (у м²) і оцінювали

за критеріями ВООЗ (1999). Проводили ультразвукове дослідження (УЗД) ЩЗ, органів черевної порожнини.

Для вивчення взаємозв'язку гіпотиреозу та андрогенного дефіциту у чоловіків в різні періоди зрілого віку під спостереженням перебувало 60 чоловіків з первинним гіпотиреозом віком від 21 до 60 років. Обстежених чоловіків розділили на дві групи відповідно до вікової періодизації онтогенезу людини – група першого періоду зрілого віку (від 21 до 35 років) і група другого періоду зрілого віку (від 36 до 60 років) (В.В. Бунак, 1965). Контрольні групи практично здорових осіб сформували чоловіки відповідного віку (по 25 осіб віком від 21 до 35 років і від 36 до 60 років). У поняття зрілого віку в цій класифікації закладена відносна стабільність дефінітивних параметрів організму. До кінця першого періоду зрілого віку остаточне формуються типово чоловічі риси будови і психіки, а в другому періоді зрілого віку провідного значення набуває ритмічність фізіологічних функцій, що зазнає впливу зовнішніх чинників. До кінця другого періоду розвивається комплекс змін, які характеризують закінчення репродуктивного циклу людини.

Аналіз стану еректильної функції у 60 чоловіків із гіпотиреозом проводили з використанням опитувальника «Міжнародний індекс еректильної функції – 15» (МІЕФ-15). Анкета складається із 15 запитань, відповіді на які дозволяють оцінити стан лібідо, еректильної функції, оргастичних відчуттів, задоволеності від статевого акту та загальної задоволеності статевим життям. У контрольну групу увійшло 25 чоловіків віком від 21 до 58 років без сексуальних розладів та ознак андрологічної патології за даними об'єктивного, андрологічного, клініко-лабораторного, функціонального та інструментального обстеження.

Критерії виключення: наявність інфекційних і онкологічних захворювань на момент обстеження; наявність природжених захворювань,

що супроводжуються гіпогонадізмом; прийом інгібіторів 5-альфа-редуктази і препаратів тестостерону за останні 6 місяців.

Анкетування чоловіків проводили за наступними шкалами: IPSS (International Prostate Symptom Score) – міжнародна система сумарної оцінки захворювань простати; QOL (Quality Of Life) – індекс оцінки якості життя, використовується спільно з IPSS; AMS (Aging Male's Symptom) – опитувач симптомів старіння чоловіка; МІЕФ-5 (короткий варіант Міжнародного індексу еректильної функції), що відображує наявність і ступінь порушень еректильної функції у хворих.

З допомогою ДРА вивчали наступні параметри: мінеральну щільність губчастої тканини – окремо кожного хребця поперекового відділу хребта – L1, L2, L3, L4, а також усього проміжку L1 – L4 з міжхребцевими щілинами (в г/см²). Крім того, вивчали відносні показники: Т (peak bone mass) відносно здорових молодих людей в одиницях відхилення SD (standart deviations) і показники у відсотках від рівня здорових молодих людей. Дослідження проводилося в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МРЗ України.

На завершальному етапі дисертації нами досліджено ефективність терапії препаратом тестостерону у пацієнтів з гіпотиреозом та андрогенним дефіцитом.

Замісна терапія препаратами тестостерону проводилася 55 чоловікам з гіпотиреозом та клінічно або лабораторно підтвердженим андрогенним дефіцитом. Вік обстежених становив від 35 до 69 років, тривалість гіпотиреозу – від трьох до 16 років. Пацієнти перебували в стані компенсації гіпотиреозу (за рівнем ТТГ) та отримували стандартну замісну терапію основного захворювання під спостереженням ендокринологів.

У дослідну групу були включені хворі на гіпотиреоз із симптомами дефіциту тестостерону та рівнями загального тестостерону в крові <10,4 нмоль/л. Крім того, лабораторні дослідження включали визначення

концентрації гормонів естрадіолу, ЛГ, рівнів простат-специфічного антигена (ПСА). Обстеженим чоловікам також проводилося визначення об'єму передміхурової залози шляхом трансабдомінального ультразвукового дослідження. Період спостереження становив 9 місяців.

Пацієнти дослідної групи були розподілені на дві підгрупи залежно від призначеного препарату тестостерону. 26 чоловіків першої групи отримували за схемою чотири внутрішньом'язові ін'єкції 4 мл масляного розчину тестостерону ундеканоату (1000 мг): інтервал між першою та другою ін'єкціями становив 6 тижнів, наступні дві ін'єкції здійснювалися через 12 тижнів кожна (згідно з інструкцією до застосування препарату).

Пацієнтам першої групи проводили лабораторне визначення сироваткових рівнів загального тестостерону, ЛГ та естрадіолу після другої, третьої та четвертої ін'єкцій (через 2-2,5 місяці після попередньої ін'єкції), інші обстеження – до початку терапії та після четвертої ін'єкції.

Друга група (29 пацієнтів) отримувала внутрішньом'язово 1 мл масляного розчин суміші ефірів тестостерону. Пацієнтам другої групи лабораторні обстеження проводили з інтервалом 3 місяці (через 14 днів після попередньої ін'єкції). Крім того, хворі були розподілені на підгрупи залежно від віку (до і після 50 років), а також індексу маси тіла (ІМТ): $< 30 \text{ кг/м}^2$ та $> 30 \text{ кг/м}^2$.

Контрольну групу склали 20 чоловіків без гіпотиреозу та симптомів андрогенного дефіциту віком від 41 до 65 років.

2.2 Методи дослідження

Дослідження проводилось відповідно до заздалегідь розробленої програми з ретельною оцінкою вивчення анамнестичних даних, характеристику скарг, об'єктивне, лабораторне, інструментальне дослідження кожного хворого. Ці дані були занесені до «Карти обстеження хворого», в якій згідно з окремими розділами була представлена картина

хвороби – від анамнестичних даних і скарг до результатів клінічного обстеження.

Дослідження включало наступні методи обстеження:

1. Загальне клінічне обстеження хворих: збір скарг, анамнез хвороби, анамнез життя, пальпація, перкусія, аускультация по органах і системах, вимірювання АТ, ЧСС, а також визначення антропометричних показників таких, як зріст, маса тіла, ОТ, ІМТ.
2. Визначення показників мінерального обміну: вітаміну D, кальцію загального та іонізованого, фосфору.
3. Біохімічні методи для визначення ліпідного спектру крові (ЗХС, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, КА), дослідження функції печінки: активність ферментів аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), рівня загального білірубіну, тімолової проби, лужної фосфатази.
4. Інструментальні дослідження: ЕКГ, УЗД ЩЗ, денситометрія.

Рівень ЗХС, ТГ, ХСЛПВЩ у сироватці крові визначали автоматичним аналізатором BioChem FC-200 за допомогою реактивів фірми «Спл» Україна. Референтний інтервал ЗХС 3,2-5,2 ммоль/л, ТГ – для чоловіків від 0,45 ммоль/л до 1,8 ммоль/л, для жінок від 0,4 ммоль/л до 1,5 ммоль/л.

Нормою ХС ЛПВЩ вважали для чоловіків від 0,9 ммоль/л до 1,29 ммоль/л, а для жінок – від 1,16 ммоль/л до 1,55 ммоль/л. В крові групи контролю вміст ХС ЛПВЩ становив $(1,19 \pm 0,07)$ ммоль/л. Рівень ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, вираховували за алгоритмом діагностики дисліпопротеїнемії за допомогою математичної формули W.T. Friedwald:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - [\text{ХСЛПВЩ} + (\text{ТГ}/2,2)]. \quad (2.1)$$

За норму вважали $\text{ХС ЛПНЩ} < 2,6$ ммоль/л.

Рівень ХС ЛПДНЩ у крові обчислювали шляхом застосування математичної формули:

$$\text{ХС ЛПДНЩ} = \text{ТГ}/2,2 \text{ ммоль/л}. \quad (2.2)$$

За норму вважали рівень ХС ЛПДНЩ – 0,2–0,86 ммоль/л.

Розрахунок коефіцієнта атерогенності (КА) також визначали за допомогою математичної формули:

$$КА=(ЗХС-ХСЛПВЩ)/ХСЛПВЩ. \quad (2.3)$$

Визначення рівня вітаміну D 25(OH)D проводили за допомогою імунохемілюмінесцентного методу «ECLIA» на аналізаторі Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Німеччина) із використанням тест-систем cobas. На сьогодні це найчутливіший метод дослідження, що дозволяє досліджувати невеликий об'єм проби (лише 5–50 мкл сироватки) за короткий відлік часу (18–27 хв.), має широкий діапазон вимірювання (від 7,5 нмоль/л до 175 нмоль/л), високу точність (CV до 10 %), чутливість та специфічність (99,6 та 93,7 % відповідно) [148].

25(OH)D є основною циркулюючою формою вітаміну D з періодом напіввиведення із кровотоку 2-3 тижні та вважається найкращим індикатором для моніторингу статусу вітаміну D [149].

Інститут медицини (Institute of Medicine) та Комітет ендокринологів зі створення настанов із клінічної практики (Endocrine Practice Guidelines Committee) у 2011 році постановили, що дефіцит вітаміну D у дітей та дорослих – це клінічний синдром, зумовлений низьким рівнем 25(OH)D у сироватці крові (нижче 20 нг/мл, або 50 нмоль/л). Рівень 25(OH)D у сироватці крові від 21 нг/мл до 29 нг/мл (тобто від 50,1 нмоль/л до 74,9 нмоль/л) слід розглядати як недостатність вітаміну D. Достатнім рівнем вітаміну D вважається показник 25(OH)D у сироватці крові понад 30 нг/мл (75 нмоль/л). Інтоксикація вітаміном D спостерігається при рівні 25(OH)D у сироватці крові понад 150 нг/мл (375 нмоль/л) [150].

У Варшаві в жовтні 2012 р. відбулося засідання експертів із країн Центральної Європи, які у 2013 році видали методичні рекомендації «Practical guidelines for supplementation of vitamin D and treatment of deficits in Central Europe: Recommended vitamin D intakes in general population and groups

being at risk of vitamin D deficiency» та затвердили такі граничні діагностичні величини рівня 25(OH)D у сироватці крові: рівень 25(OH)D у сироватці крові нижчий за 20 нг/мл вказує на дефіцит вітаміну D та потребує медикаментозної терапії; рівень від 20 нг/мл до 30 нг/мл свідчить про субоптимальний статус вітаміну D, який потребує помірного збільшення добової дози вітаміну D; рівень від 30 нг/мл до 50 нг/мл відображає оптимальний статус вітаміну D; схеми призначення й дози препаратів вітаміну D слід зберегти незмінними; рівень вищий за 50 нг/мл і до 100 нг/мл вказує на високий вміст вітаміну D; дози препаратів можна не змінювати при нижньому рівні та помірно знизити при верхній вказаній межі; рівень вищий за 100 нг/мл є небезпечним для загального стану здоров'я та потребує зниження/припинення додаткового прийому вітаміну D до тих пір, поки 25(OH)D не знизиться до цільового рівня; рівень понад 200 нг/мл вважається токсичним і потребує припинення прийому препаратів вітаміну D до досягнення цільового рівня 25(OH)D у сироватці крові. Пацієнти можуть потребувати медичного втручання, корекції токсичного ефекту [151].

Статистичну обробку результатів проводили з використанням програми «Statistica» v.7.0 (StatSoft, США). Величини досліджених показників представлені у вигляді середніх величин і їх стандартної помилки ($M \pm m$); частота виявлених ознак представлена в % із стандартною помилкою частки (s_p). При параметричному розподілі відмінності між двома групами були визначені з використанням критерію Ст'юдента, трьома та більше – аналізу ANOVA з поправкою Шеффе. Також використовували регресійний та лінійний аналіз (критерій Пірсона), множинну лінійну регресію, покроковий регресійний аналіз. Результати представлені у вигляді $M \pm SD$. При непараметричному розподілі статистичну значущість відмінностей між двома незалежними групами оцінювали за критерієм Mann-Whitney, трьома та більше – за методом Крускала-Уолліса, для вивчення кореляційного зв'язку визначали коефіцієнт кореляції Спірмена. Дані у тексті

та таблицях представлені у вигляді Me (Q_{25} ; Q_{75}), де Me – медіана, Q_{25} ; Q_{75} – кватильний розмах. За критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали $p < 0,05$.

Представлення даних відповідало характеру їх розподілу: при нормальному (за критерієм Ліліфорса) – у вигляді середнього значення і середньостатистичної помилки ($M \pm m$), при відмінному від нормального – у вигляді медіани (Me) і міжкватильного розмаху [$LQ-UQ$]. В наших дослідженнях для перевірки гіпотези про наявність зв'язку між двома ознаками та значущості різниць між середніми величинами використовували комп'ютерний варіаційний, кореляційний, регресійний, одно- і багатофакторний дисперсійний аналізи (програми «Microsoft Excel» і «Statistica 7.0», США) з розрахунком та аналізом наступних критеріїв. Оцінювали середні значення (M), їх помилки (m), коефіцієнти кореляції (r), критерії регресії (R), дисперсії (F), Стьюдента, Уїлкінсона-Рао, Пірсона (χ^2 -квадрат), Фішера і вірогідність статистичних показників (p).

РОЗДІЛ 3

ОЦІНКА АНДРОГЕННОГО СТАТУСУ У ЧОЛОВІКІВ, ХВОРИХ НА ПЕРВИННИЙ ГІПОТИРЕОЗ

При обстеженні 45 чоловіків, хворих на гіпотиреоз, нами встановлено достовірне зниження середнього рівня загального тестостерону (зТ) у крові порівняно з показником чоловіків контрольної групи ($p < 0,005$). Концентрація тестостерону подана на рисунку 3.1.

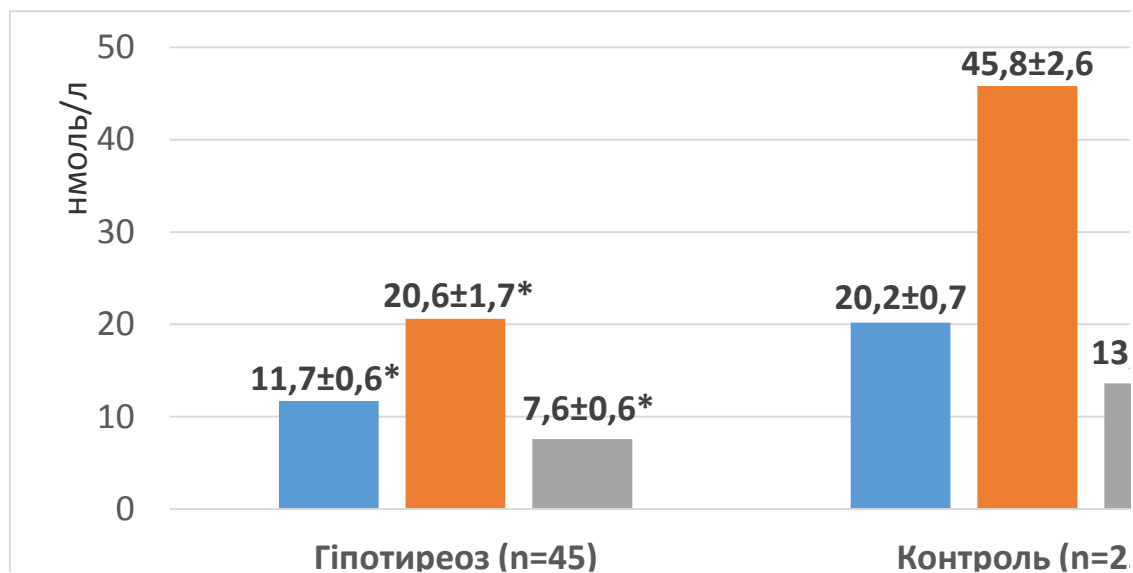


Рисунок 3.1 – Концентрація тестостерону у хворих на первинний гіпотиреоз (М ± m)

Примітка. * – достовірність відмінностей з контрольною групою за критерієм Стьюдента ($p < 0,05$).

За результатами аналізу індивідуальних показників знижений вміст зТ виявлено у 19 (42,2 %) обстежених із гіпотиреозом. При цьому у 8 (17,8 %) пацієнтів із гіпотиреозом рівень зТ у крові був нижчим 8,0 нмоль/л (ознака абсолютного дефіциту тестостерону), а в 11 (24,4 %) чоловіків показник перебував у межах від 8,0 нмоль/л до 12,0 нмоль/л (часткова андрогенна недостатність).

Середній рівень вТ в обстежених хворих також був вірогідно зниженим (див. рис. 3.1). При цьому зареєстровано значні відмінності індивідуальних показників вТ у крові (від 8,4 пмоль/л до 79,2 пмоль/л). Концентрація вТ у крові була нижчою від показника нижньої межі референсних значень гормону в контрольній групі чоловіків у 53,3 % випадків. Як бачимо, за результатами визначення вмісту вТ у крові частота лабораторного андрогенного дефіциту в чоловіків, хворих на гіпотиреоз, виявилася вищою, ніж за результатами визначення зТ.

У процесі обстеження також встановлено достовірне зниження середнього рівня бТ у крові у пацієнтів із гіпотиреозом (див. рис. 3.1). Слід підкреслити, що цей показник був нижчим від нижньої межі референсних значень у 31 (68,9 %) обстежених.

Вміст ГЗСГ як основного білка, що депонує тестостерон в чоловічому організмі, був вірогідно зниженим у порівнянні з показниками контрольної групи (табл. 3.1). Рівні ГЗСГ у крові у здорових чоловіків перебували в межах від 26,1 до 61,9 нмоль/л. У хворих на гіпотиреоз знижені рівні ГЗСГ у крові спостерігалися у 21 (46,7 %) пацієнтів із гіпотиреозом, нормальні – у 22 (48,9 %) та підвищені – у 2 (4,4 %) пацієнтів.

Таблиця 3.1 – Концентрація глобуліну, що зв'язує статеві гормони, та естрадіолу в крові обстежених чоловіків ($M \pm m$)

Група	Показник, нмоль/л	
	ГЗСГ	E ₂
Гіпотиреоз, n=45	36,1 ± 1,4 p<0,05	0,18 ± 0,03 p>0,05
Контроль, n=25	43,2 ± 2,4	0,17 ± 0,03
Примітка. p – достовірність відмінностей з контрольною групою.		

Середні рівні E₂ в обстежених із гіпотиреозом вірогідно не відрізнялися від середніх показників чоловіків контрольної групи (p>0,05).

Визначення середніх рівнів гонадотропних гормонів у чоловіків, хворих на гіпотиреоз, не виявило вірогідної різниці з показниками контрольної групи (табл. 3.2). При цьому рівні ФСГ, ЛГ і пролактину у чоловіків із гіпотиреозом перебували в межах нормальних вікових значень і достовірно не відрізнялися від аналогічних показників чоловіків контрольної групи.

Таблиця 3.2 – Концентрація гормонів гіпофіза у крові обстежених хворих на гіпотиреоз ($M \pm m$)

Група	Показник, мМО/л		
	ЛГ	ФСГ	Пролактин
Гіпотиреоз, n=45	4,7 ± 0,2 p>0,05	5,7 ± 0,3 p>0,05	214,3 ± 10,2 p>0,05
Контроль, n=25	4,1 ± 0,4	4,4 ± 0,5	208,7 ± 32,1
Примітка. p – вірогідність різниці з контрольною групою.			

При аналізі індивідуальних рівнів ЛГ встановлено, що нормальні показники гормону відзначалися у 26 (57,8 %), знижені – у 14 (31,1 %) і підвищені – у 5 (11,1 %) пацієнтів із гіпотиреозом. Слід підкреслити, що серед хворих з нормальним вмістом ЛГ у крові в 11 пацієнтів рівні гормону перебували на нижній межі референсних значень. Таким чином, рівні ЛГ у крові були зниженими або на нижній межі нормальних значень майже у половини обстежених.

Аналіз рівнів ЛГ у крові залежно від стану компенсації гіпотиреозу засвідчив, що середні рівні гормону вірогідно не відрізнялися від показників осіб контрольної групи та пацієнтів із гіпотиреозом в стані медикаментозної компенсації метаболічних порушень (табл. 3.3). Привертає увагу той факт, що середні показники ЛГ у крові були дещо вищими у хворих в стані декомпенсації, ніж у стані компенсації гіпотиреозу, але різниця не досягнула вірогідних значень.

Нами було проведено аналіз показників тестостерону у крові залежно від стану компенсації метаболічних порушень і тривалості гіпотиреозу (табл. 3.3). Встановлено, що у пацієнтів із декомпенсацією основного захворювання вміст тестостерону в крові був зниженим порівняно із показником контрольної групи. Однак достовірних відмінностей з показником групи пацієнтів із компенсованим гіпотиреозом не знайдено.

Таблиця 3.3 – Концентрація гормонів гіпофізарно-гонадної системи в крові залежно від стану компенсації гіпотиреозу ($M \pm m$)

Група	Показник					
	зТ, нмоль/л	E ₂ , нмоль/л	ЛГ, мМО/л	ФСГ, мМО/л	Пролактин, мМО/л	ГЗСГ, нмоль/л
Гіпотиреоз, декомпен- сація (n=14)	11,2 ± 0,4 p<0,05	0,17 ± 0,02 p>0,05	4,8 ± 0,2 p>0,05	5,4 ± 0,6 p>0,05	176,8 ± 23,6 p>0,05	56,7 ± 4,2 p>0,05
Гіпотиреоз, компенсація (n=31)	15,1 ± 2,5 p>0,05 p ₁ >0,05	0,14 ± 0,02 p>0,05 p ₁ >0,05	5,2 ± 1,4 p>0,05 p ₁ >0,05	8,1 ± 1,3 p<0,05 p ₁ >0,05	231,3 ± 23,7 p>0,05 p ₁ >0,05	76,8 ± 11,9 p<0,05 p ₁ >0,05
Контроль (n=25)	20,2 ± 0,7	0,17 ± 0,03	4,1 ± 0,4	4,4 ± 0,5	208,7 ± 32,1	43,2 ± 2,4
Примітка. p – вірогідність різниці з контрольною групою; p ₁ – вірогідність різниці з показником групи гіпотиреозу у стані компенсації.						

Згідно з отриманими даними можна стверджувати, що ступінь компенсації гіпотиреозу не справляв впливу на середні значення E² (див. табл. 3.3).

Вірогідних змін середніх концентрацій ФСГ і пролактину залежно від тривалості гіпотиреозу в обстежених порівняно з чоловіками контрольної групи не знайдено (див. табл. 3.3; табл. 3.4).

Аналіз індивідуальних показників ФСГ у крові засвідчив, що вміст гормону був підвищеним у 18 (40 %), нормальним – у 19 (42,2 %) і зниженим – у 8 (17,8 %) чоловіків із гіпотиреозом. Як бачимо, у пацієнтів із гіпотиреозом підвищені та нормальні рівні ФСГ виявлялися майже з однаковою частотою.

Середня концентрація ЛГ у крові була вірогідно підвищеною у чоловіків із гіпотиреозом тривалістю до п'яти років і не відрізнялася від аналогічного показника контрольної групи у чоловіків із тривалістю гіпотиреозу понад 5 років (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Концентрація гормонів гіпофізарно-гонадної системи в крові залежно від тривалості гіпотиреозу ($M \pm m$)

Група	Показник					
	зТ	E ₂	ЛГ	ФСГ	Пролактин	ГЗСГ
	нмоль/л		мМО/л			нмоль/л
Гіпотиреоз до 5 років (n=24)	13,2 ± 1,2 p<0,05	0,14 ± 0,02 p>0,05	5,7 ± 0,6 p<0,05	3,1 ± 1,4 p>0,05	134,6 ± 31,4 p>0,05	72,6 ± 5,7 p<0,05
Гіпотиреоз понад 5 років (n=21)	10,3 ± 1,1 p ₁ <0,005 p<0,05	0,2 ± 0,01 p ₁ >0,05 p<0,05	4,8 ± 0,7 p ₁ >0,05 p>0,05	5,2 ± 0,9 p ₁ >0,05 p>0,05	234,6 ± 23,6 p ₁ >0,05 p<0,05	51,2 ± 5,4 p ₁ >0,05 p>0,05
Контроль (n=25)	20,2 ± 0,7	0,17 ± 0,03	4,1 ± 0,4	4,4 ± 0,5	208,7 ± 32,1	43,2 ± 2,4

Примітка. p – вірогідність різниці з контрольною групою; p₁ – вірогідність різниці з показником групи з тривалістю гіпотиреозу до 5 років.

Середній рівень E₂ у крові пацієнтів із гіпотиреозом тривалістю до п'яти років перебував у межах референсних значень, а в групі пацієнтів із

тривалістю понад 5 років – дещо підвищеним, але ця різниця не отримала статистичного підтвердження (див. табл. 3.4).

У пацієнтів із гіпотиреозом середні показники вмісту ГЗСГ у крові були вищими у групі з тривалістю гіпотиреозу до п'яти років, але вірогідно не відрізнялися від показників контрольної групи та у хворих із тривалістю понад 5 років (див. табл. 3.4).

Середні рівні гонадотропних гормонів (ЛГ, ФСГ, пролактин) в обстежених хворих на гіпотиреоз перебували в межах нормальних значень для дорослих чоловіків і вірогідно не відрізнялися від аналогічних показників контрольної групи.

З огляду на різноспрямовані зміни вмісту тестостерону та E_2 у 45 чоловіків із гіпотиреозом визначали коефіцієнт T/E_2 . Контролем були показники 25 чоловіків контрольної групи (без гіпотиреозу). Виявлено, що коефіцієнт T/E_2 був меншим у чоловіків із гіпотиреозом (табл. 3.5), але ця різниця не досягла статистичної значущості. Індивідуальний аналіз виявив знижені коефіцієнти T/E_2 у 22 (48,9 %) чоловіків із гіпотиреозом, нормальні – в 16 (35,6 %) і підвищені – у 7 (15,5 %).

Також визначали коефіцієнт співвідношення $T/ЛГ$, який певною мірою характеризує дію ендогенного ЛГ на гормональну функцію яєчок. Встановлено, що коефіцієнт $T/ЛГ$ був вірогідно зниженим у чоловіків із гіпотиреозом (табл. 3.5). Індивідуальний аналіз виявив знижені коефіцієнти $T/ЛГ$ у 16 (35,6 %) обстежених, нормальні – у 9 (20 %) і підвищені – у 20 (44,4 %) чоловіків із гіпотиреозом. Отримані результати (зниження середньої концентрації тестостерону на тлі відповідної поліморфної реакції гіпофіза) можуть свідчити про поєднане ураження центральної та периферичної ланок гіпофізарно-гонадної системи та зниження її функціональної активності у частини обстежених хворих на гіпотиреоз.

Визначення концентрації тестостерону в крові дозволило встановити знижені середні показники зТ, вТ і бТ, що засвідчує розвиток

андрогенодефіцитного стану у хворих на первинний гіпотиреоз. При цьому найбільш інформативним виявився показник бТ: його вміст був знижений у 68,9 % обстежених із гіпотиреозом, тоді як рівень зТ – у 42,2 % випадків. Результати проведеного дослідження засвідчили, що показники концентрації вТ в крові більш адекватно відображають стан андрогенного забезпечення у чоловіків з гіпотиреозом.

Таблиця 3.5 – Коефіцієнти Т/Е₂ і Т/ЛГ (ум. од.) в обстежених чоловіків (М ± m)

Група	Т/Е ₂	Т/ЛГ
Гіпотиреоз (n=45)	91,2 ± 15,7 p>0,05	3,2 ± 0,4 p<0,01
Контроль (n=25)	126,7 ± 13,8	4,3 ± 0,4
Примітка. p – вірогідність різниці з контрольною групою.		

Встановлено, що у третини обстежених пацієнтів з гіпотиреозом рівень ГЗСГ перебував в межах референсних значень, а у деяких пацієнтів – навіть підвищеним. Тому можна стверджувати, що зниження рівнів тестостерону в крові, асоційоване з гіпотиреозом, не може бути повністю залежним від зниження рівнів ГЗСГ.

Нами визначений коефіцієнт співвідношення концентрації зТ та рівня естрадіолу (Т/Е₂), який характеризує відносний андрогенний дефіцит. Отримані результати дослідження концентрації статевих гормонів в сироватці крові у пацієнтів з гіпотиреозом свідчать про наявність не тільки абсолютного, але й відносного андрогенного дефіциту у частини пацієнтів. Оскільки нерідко у пацієнтів з гіпотиреозом спостерігається нормальна концентрація тестостерону в сироватці крові (ближче до нижньої межі норми) та нормальна концентрація Е₂ (на верхній межі норми), визначення

зазначеного коефіцієнта і може бути доцільним для виявлення лабораторних ознак андрогенного дефіциту.

Нами також проведена клінічна і гормональна характеристика пацієнтів з гіпотиреозом порівняно із здоровими чоловіками. При дослідженні вмісту тиреоїдних гормонів виявлено підвищення концентрації ТТГ в групі чоловіків з гіпотиреозом при зниженні тиреоїдних гормонів, що відповідає гормональній характеристиці цих захворювань. Носійство антитіл до тиреоїдної пероксидази також було більш вираженим у хворих чоловіків порівняно зі здоровими чоловіками.

Порівняльна характеристика вмісту статевих гормонів в крові у осіб обстежених груп представлена в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6 – Порівняльна характеристика вмісту статевих гормонів в крові у осіб обстежених груп

Параметри	Групи обстежених		p
	Гіпотиреоз (n=45)	Контрольна (n=25)	
Загальний тестостерон, нмоль/л	11,64 [9,6;15,9]	23,17 [19,3;31,5]	<0,001
Вільний тестостерон, пмоль/л	20,6 [17,2;24,1]	44,9 [37,5;48,3]	<0,001
Біодоступний тестостерон, нмоль/л	6,8 [5,6;8,0]	13,4 [12,4;15,1]	<0,001
ГЗСГ, нмоль/л	37,3 [31,4;49,3]	48,6 [42,4;62,1]	<0,05

У хворих на гіпотиреоз спостерігалось достовірне зниження вмісту ГЗСГ, загального тестостерону, а також вільного і біодоступного тестостерону по відношенню до здорових чоловіків. Концентрація ГЗСГ була зниженою у чоловіків з гіпотиреозом порівняно з контрольною групою.

При оцінці вмісту ліпідів у пацієнтів обстежених груп виявлено достовірне підвищення рівня загального холестерину в крові чоловіків з гіпотиреозом по відношенню до чоловіків контрольної групи ($p=0,008$) і підвищення вмісту холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ) у пацієнтів з гіпотиреозом ($p=0,0032$) по відношенню до здорових. При цьому холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХСЛПВЩ) був достовірно знижений у пацієнтів з гіпотиреозом ($p=0,003$) по відношенню до чоловіків контрольної групи.

Шляхом кореляційного аналізу нами вивчено взаємозв'язок вмісту тиреоїдних і статевих гормонів у чоловіків з гіпотиреозом. У групі здорових осіб виявлена незначна кількість взаємозв'язків тиреоїдних і статевих гормонів. Так, встановлені позитивні кореляції середньої сили між вільним тироксином і ГЗСГ.

У хворих на гіпотиреоз сироваткова концентрація вільного тироксину позитивно корелює із ССЗГ. Виявлені негативні кореляції середнього ступеня виразності між ССЗГ і вільним і біодоступним тестостероном. Як бачимо, в усіх групах обстежених вміст вільного тироксину позитивно корелює з ССЗГ.

У групі хворих на гіпотиреоз вміст загального тестостерону нижче референсних значень був виявлений у 32 (58,2 %) чоловіків. Серед здорових чоловіків зниження вмісту тестостерону не відзначалося. У пацієнтів з гіпотиреозом при зниженні рівня тестостерону спостерігалися відмінності, характерні для цілої групи, а також були певні особливості всередині групи. Тому ми розподілили пацієнтів за клінічною і гормональною характеристикою на дві підгрупи: з рівнем тестостерону в межах референсних значень і рівнем тестостерону нижче норми, і порівняли їх між собою і контрольною групою.

За результатами дослідження рівня статевих гормонів у хворих на гіпотиреоз в підгрупі зі зниженим рівнем тестостерону виявлено достовірне

зниження концентрації загального ($p=0,002$), вільного ($p=0,0001$), біодоступного ($p=0,0001$) тестостерону і статистично значиме підвищення вмісту ССЗГ ($p=0,02$). За антропометричними даними відмінностей в підгрупах порівняння не виявлено.

Висновки до розділу 3

Знижений вміст загального тестостерону виявлено у 42,2 % хворих на первинний гіпотиреоз. При цьому у 17,8 % пацієнтів рівень зТ у крові був нижчим 8,0 нмоль/л, що є ознакою абсолютного дефіциту тестостерону, а в 24,4 % чоловіків показник перебував у межах від 8,0 до 12,0 нмоль/л, що свідчило про часткову андрогенну недостатність.

Рівні ССЗГ були вірогідно зниженими у 46,7 % хворих на гіпотиреоз у порівнянні з показниками контрольної групи. Середні рівні E_2 в обстежених хворих вірогідно не відрізнялися від середніх показників чоловіків контрольної групи.

Рівні ФСГ, ЛГ і пролактину у чоловіків із гіпотиреозом перебували в межах нормальних вікових значень і вірогідно не відрізнялися від аналогічних показників чоловіків контрольної групи.

Ступінь компенсації гіпотиреозу вірогідно не впливав на середні рівні гонадотропних і статевих гормонів. Середній вміст ЛГ у крові був вірогідно підвищеним у чоловіків із тривалістю гіпотиреозу до 5 років і не відрізнявся від аналогічного показника контрольної групи та у чоловіків із тривалістю гіпотиреозу понад 5 років.

У чоловіків із гіпотиреозом виявлено вірогідне зниження коефіцієнта Т/ЛГ. Отримані дані свідчать про поєднане ураження центральної та периферичної ланок гіпофізарно-гонадної системи у чоловіків із гіпотиреозом.

У чоловіків з гіпотиреозом спостерігаються відмінності у вмісті статевих гормонів в крові порівняно із здоровими чоловіками. У хворих на гіпотиреоз встановлено достовірне зниження вмісту ССЗГ, загального

тестостерону, а також вільного і біодоступного тестостерону по відношенню до здорових чоловіків.

У чоловіків з нормальною і зниженою функцією ЩЗ встановлені спільні і відмінні взаємозв'язки статевих і тиреоїдних гормонів. Визначено позитивні взаємозв'язки вільного тироксину із секс-стероїд-зв'язуючим глобуліном, незалежні від функції ЩЗ. У хворих на гіпотиреоз визначалися достовірні негативні взаємозв'язки ССЗГ із тестостероном.

У чоловіків середнього віку з гіпотиреозом рекомендується визначення вмісту андрогенів в крові для виявлення синдрому андрогенного дефіциту.

Результати дослідження, які описано у розділі, опубліковано в наукових працях автора [152–155].

РОЗДІЛ 4

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ГІПОТИРЕОЗУ ТА АНДРОГЕННОГО ДЕФІЦИТУ У ЧОЛОВІКІВ В РІЗНІ ПЕРІОДИ ЗРІЛОГО ВІКУ

З метою встановлення взаємозв'язку гіпотиреозу та андрогенного дефіциту у чоловіків в різні періоди зрілого віку під спостереженням перебувало 60 чоловіків з первинним гіпотиреозом. Обстежених чоловіків розділили на дві групи відповідно до вікової періодизації онтогенезу людини – група першого періоду зрілого віку (від 21 до 35 років) і група другого періоду зрілого віку (від 36 до 60 років) (В.В. Бунак, 1965).

У таблиці 4.1 наведені результати дослідження стану і функцій сечостатевої системи чоловіків двох вікових груп. Привертає увагу той факт, що частота хронічного простатиту не залежала від віку чоловіків.

Таблиця 4.1 – Показники стану і функцій сечостатевої системи чоловіків з первинним гіпотиреозом: (% \pm sp), (M \pm m)

Показники	Періоди зрілого віку:		p
	Перший період (21-35 років), n=20	Другий період (36-60 років), n=40	
Хронічний простатит, %	68,0 \pm 5,1	72,3 \pm 6,1	>0,05
ДГПЗ, %	19,3 \pm 3,2	57,8 \pm 4,8	<0,001
Еректильна дисфункція, %	35,6 \pm 6,3	67,2 \pm 8,1	<0,001
МІЕФ, бали	21,85 \pm 0,16	18,21 \pm 0,09	<0,05
IPSS, бали	1,48 \pm 0,46	9,87 \pm 0,52	<0,001
QOL, бали	1,14 \pm 0,26	3,67 \pm 0,26	<0,001
AMS, бали	24,58 \pm 0,87	38,49 \pm 1,14	<0,001

Примітка. ДГПЗ – доброякісна гіперплазія передміхурової залози; МІЕФ – міжнародний індекс еректильної дисфункції; IPSS – International Prostate Symptom Score; QOL – Quality Of Life; AMS – Aging Male Simptoms; p – достовірність відмінностей між групами хворих при p<0,05.

У таблиці 4.2 наведені результати визначення гормональних і біохімічних показників сироватки крові у обстежених чоловіків різних періодів зрілого віку. Вікові зміни гормонального статусу у обстежених чоловіків першого і другого періодів зрілого віку стосувалися в основному вмісту в сироватці крові загального і вільного тестостерону.

Таблиця 4.2 – Гормонально-біохімічні параметри сироватки крові у чоловіків з гіпотиреозом ($M \pm m$)

Показники	Періоди зрілого віку:		p
	Перший період (21-35 років), n=20	Другий період (36-60 років), n=40	
Тестостерон загальний, нмоль/л	18,16 ± 0,82	13,18 ± 0,47	<0,05
Тестостерон вільний, нмоль/л	0,37±0,07	0,24±0,05	>0,05
ССЗГ, нмоль/л	34,62 ± 2,84	36,14 ± 2,96	>0,05
ФСГ, мОд/л	3,74 ± 0,31	3,17 ± 0,23	>0,05
ЛГ, мОд/л	3,58 ± 0,24	3,76 ± 0,37	>0,05
Тригліцериди, ммоль/л	1,71 ± 0,14	2,36 ± 0,16	<0,05
Холестерин загальний, ммоль/л	4,83 ± 0,18	5,57 ± 0,14	<0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,29 ± 0,04	1,03 ± 0,03	<0,05
Примітка. ССЗГ – глобулін, зв'язуючий статеві гормони; ФСГ – фолікулостимулюючий гормон; ЛГ – лютеїнізуючий гормон; ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності.			

У чоловіків в групі другого періоду зрілого віку вміст загального тестостерону був нижчий в 1,36 рази, а вільного тестостерону нижче в 1,54 рази порівняно з чоловіками першого періоду зрілого віку.

За вмістом гіпофізарних гормонів, ССЗГ в сироватці крові чоловіків двох вікових груп відмінностей виявлено не було. Вміст тригліцеридів, загального холестерину і глюкози в сироватці крові чоловіків другого періоду зрілого віку було достовірно вище, ніж у чоловіків першого періоду, а вміст ХС ЛПВЩ був нижчий в 1,23 рази.

В обох вікових групах у чоловіків з гіпотиреозом вміст в сироватці крові загального тестостерону був нижчий, ніж у чоловіків без гіпотиреозу (дві контрольні групи відповідного віку по 25 осіб).

Вплив гіпотиреозу був виражений більшою мірою у чоловіків першого періоду зрілого віку, у яких наявність гіпотиреозу була асоційована зі зниженням вмісту гормону в 2,14 рази. При цьому у чоловіків другого періоду зрілого віку спостерігалось зниження цієї величини у 1,39 рази.

Для виявлення клінічних ознак андрогенного дефіциту в дослідженні використали опитувач AMS. Результати тестування чоловіків представлені в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3 – Клінічні прояви андрогенного дефіциту за опитувальником AMSу чоловіків різних періодів зрілого віку залежно від наявності гіпотиреозу (% \pm sp)

Показники	Періоди зрілого віку:				p
	Перший період (21-35 років)		Другий період (36-60 років)		
	без гіпотиреозу, n=25	з гіпотиреозом, n=20	без гіпотиреозу, n=25	з гіпотиреозом, n=40	
1	2	3	4	5	6
Симптоми за AMS не виражені	71,8 \pm 6,4	63,9 \pm 8,5	16,2 \pm 4,8	7,3 \pm 4,1	1-2=>0,05 1-3<0,001 2-4=<0,001 3-4=>0,05

Продовження таблиці 4.3

1	2	3	4	5	6
Симптоми за AMS незначно виражені	19,4 ± 5,3	18,3 ± 9,6	32,2 ± 6,3	28,7 ± 7,1	1-2=>0,05 1-3=>0,05 2-4=>0,05 3-4=>0,05
Симптоми за AMS помірно виражені	6,7 ± 3,4	18,1 ± 9,7	39,1 ± 6,4	28,3 ± 7,2	1-2=>0,05 1-3=<0,001 2-4=>0,05 3-4=>0,05
Симптоми за AMS різко виражені	2,3 ± 1,2	0	12,6 ± 4,3	35,6 ± 7,9	1-2=>0,05 1-3=<0,05 2-4=<0,05 3-4=<0,05
Примітка. AMS – анкета Aging Male Symptoms.					

У чоловіків другого періоду зрілого віку в порівнянні з чоловіками першого періоду в 5 разів рідше траплялися випадки не виражених ознак андрогенного дефіциту, але втричі частіше спостерігалися ознаки середньої ступеня виразності і у 18 разів частіше – різко виражені клінічні ознаки андрогенного дефіциту.

У молодих чоловіків першого періоду зрілого віку з гіпотиреозом проявилася тенденція до збільшення частоти клінічних ознак андрогенного дефіциту середньої ступеня вираженості за шкалою AMS, а у старших чоловіків другого періоду з гіпотиреозом – достовірно збільшилася частота випадків різко виражених клінічних ознак андрогенного дефіциту.

При рівні загального тестостерону в крові нижче 12,0 ммоль/л і наявності клінічних ознак андрогенного дефіциту згідно з рекомендаціями

Міжнародного товариства з вивчення проблем чоловіків похилого віку (ISSAM) верифікували стан гіпогонадізму. У чоловіків першого періоду зрілого віку в групі частота гіпогонадізму становила 22,2 %, у тому числі у чоловіків без гіпотиреозу – 8,0 %, а з гіпотиреозом – 40,0 %. Отже, у чоловіків з гіпотиреозом частота андрогенного дефіциту і його клінічних ознак була в 5 разів вище, ніж у чоловіків без гіпотиреозу.

У чоловіків другого періоду зрілого віку частота гіпогонадізму становила 55,4 %, у тому числі у чоловіків без гіпотиреозу – 32,0 %, а з гіпотиреозом – 70,0 %, різниця за наявності гіпотиреозу і без нього була 2,19 рази.

Отже, у чоловіків першого періоду зрілого віку наявність гіпотиреозу справляє істотно більший вплив на формування андрогенного дефіциту, ніж у чоловіків другого періоду зрілого віку. При цьому гіпотиреоз у чоловіків першого періоду зрілого віку більшою мірою асоційований з гормональними, а у чоловіків другого періоду зрілого віку – з клінічними ознаками андрогенного дефіциту.

Кореляційний аналіз показав наявність статистично значимих ($p < 0,05$) зворотних зв'язків між рівнем загального тестостерону і величинами показників, що характеризують знижену функцію ЩЗ (рис. 4.1 та рис. 4.2).

Величини коефіцієнтів кореляції, що відображають силу зв'язку рівня загального тестостерону із вмістом в сироватці крові ТТГ, ОТ, систолічного артеріального тиску, в групах чоловіків першого і другого періодів зрілого віку склали: -0,28; -0,57; -0,47 і -0,22; -0,37; -0,37 відповідно ($p < 0,05$). При цьому величини коефіцієнтів кореляції між рівнем загального тестостерону і вмістом ТТГ були статистично значимо вище для групи молодих чоловіків в порівнянні з чоловіками старшого віку: -0,56 і -0,34, $p = 0,037$; -0,59 і -0,36, $p = 0,039$ відповідно.

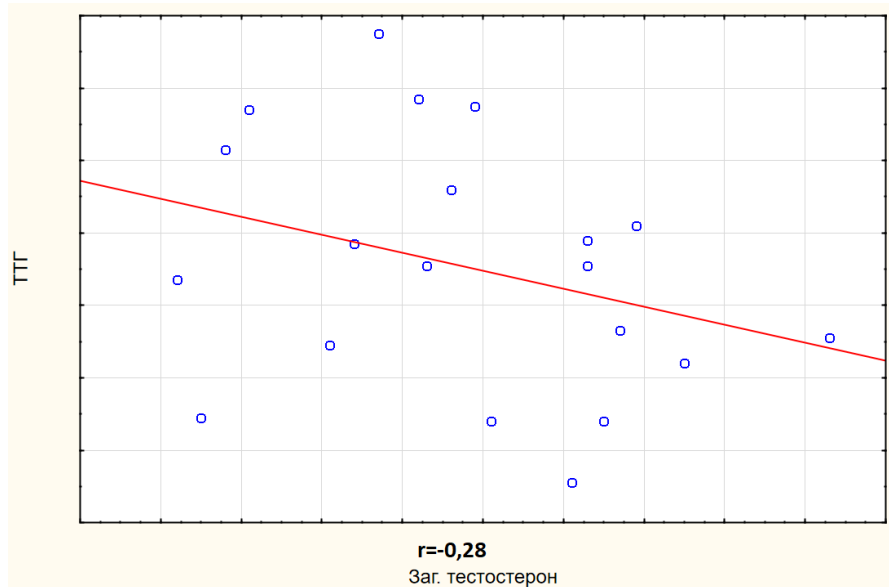


Рисунок 4.1 – Взаємозв'язок між рівнями ТТГ та загального тестостерону у чоловіків першого зрілого віку

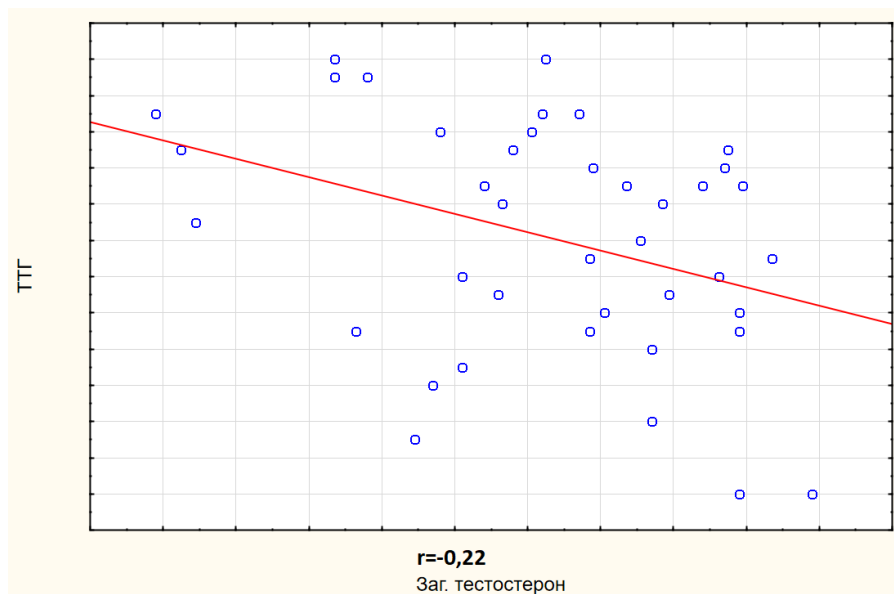


Рисунок 4.2 – Взаємозв'язок між рівнями ТТГ та загального тестостерону у чоловіків другого зрілого віку

Отже, у молодих чоловіків більший негативний вплив на рівень тестостерону асоціюється з рівнем ТТГ.

За вмістом гіпофізарних гормонів в сироватці крові чоловіків двох вікових груп відмінностей виявлено не було. Зниження вмісту тестостерону в

крові чоловіків старшої вікової групи не супроводжувалося очікуваним за принципом зворотного зв'язку підвищенням рівнів гонадотропних гормонів в крові. Даний факт свідчить про зниження з віком порогу чутливості гіпоталамо-гіпофізарної системи до зменшення вироблення тестостерону. Відсутність змін у вмісті пролактину в сироватці крові дозволяє виключити наявність гіперпролактинемії, яка сприяє формуванню андрогенного дефіциту.

Нами не спостерігалися відмінності в рівнях ССЗГ. Тому можна стверджувати, що нижчий вміст в сироватці крові тестостерону і його вільної форми у чоловіків старшої вікової групи обумовлений зниженням синтезу тестостерону, а не його переходом в депоновану форму за рахунок збільшення зв'язування з ССЗГ.

У групі чоловіків першого періоду зрілого віку було виявлено зміну концентрації ССЗГ в сироватці крові, асоційовану з гіпотиреозом. Зниження в 1,8 рази концентрації цього білка, що зв'язує статеві стероїдні гормони, в крові чоловіків першого періоду зрілого віку з гіпотиреозом в порівнянні з чоловіками без гіпотиреозу можна оцінити як компенсаторну реакцію, спрямовану на підвищення відносної кількості вільного біологічно активного статевого гормону тестостерону при формуванні у них андрогенного дефіциту.

Таким чином, отримані результати відповідають сучасним уявленням про те, що дефіцит андрогенів і вираженість його клінічних ознак збільшуються з віком. Наявність гіпотиреозу асоціюється з формуванням андрогенного дефіциту у молодих чоловіків першого періоду зрілого віку.

Висновки до розділу 4

У чоловіків з гіпотиреозом частота андрогенного дефіциту і його клінічних ознак була в 5 разів вище, ніж у чоловіків без гіпотиреозу.

Наявність гіпотиреозу у чоловіків другого періоду зрілого віку в 70 % випадків асоційована з андрогенним дефіцитом, але, порівняно з чоловіками

першого періоду зрілого віку, в другому періоді більшою мірою виражені клінічні ознаки андрогенного дефіциту.

Наявність гіпотиреозу стирає вікові відмінності у вмісті загального і вільного тестостерону в крові чоловіків; у чоловіків першого періоду зрілого віку найбільш виражений негативний вплив на рівень тестостерону справляє рівень ТТГ.

Результати дослідження, які описано у розділі, опубліковано в наукових працях автора [156–160].

РОЗДІЛ 5

СТАН ЕРЕКТИЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ У ЧОЛОВІКІВ ІЗ ПЕРВИННИМ ГІПОТИРЕОЗОМ

Аналіз стану еректильної функції у чоловіків із гіпотиреозом проводили з використанням опитувальника «Міжнародний індекс еректильної функції – 15» (МІЕФ-15). Анкета складається із 15 запитань, відповіді на які дозволяють оцінити стан лібідо, еректильної функції, оргастичних відчуттів, задоволеності від статевого акту та загальної задоволеності статевим життям.

Обстежено 60 чоловіків із первинним гіпотиреозом віком від 21 до 75 років. За результатами анкетування МІЕФ-15 еректильну дисфункцію діагностовано у 43 із них, що становить 72,0 %.

Отримані дані засвідчили, що ЕД вірогідно частіше трапляється в пацієнтів із гіпотиреозом (43 із 60 чоловіків, 72,0 %), ніж у чоловіків із контрольної групи. Результати анкетування МІЕФ-15 хворих на гіпотиреоз наведено в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1 – Показники міжнародного індексу еректильної функції у чоловіків із гіпотиреозом ($M \pm m$, бали)

Показник МІЕФ-15	Контроль, n=25	Гіпотиреоз, n=60	p
1	2	3	4
1 – досягнення ерекції	4,22 ± 0,22	3,53 ± 0,14	<0,01
2 – ерекція під час сексуальної стимуляції	4,94 ± 0,06	3,79 ± 0,14	<0,01
3 – достатність ерекції	4,86 ± 0,11	3,27 ± 0,14	<0,001
4 – збереження ерекції	4,82 ± 0,14	3,16 ± 0,16	<0,001
5 – ерекція до закінчення статевого акту	4,68 ± 0,22	3,77 ± 0,15	<0,01

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4
6 – кількість спроб здійснити статевий акт	4,38 ± 0,32	3,18 ± 0,17	<0,01
7 – задоволеність статевим актом	4,74 ± 0,22	3,25 ± 0,17	<0,01
8 – задоволення від статевого акту	4,46 ± 0,29	2,98 ± 0,16	<0,001
9 – частота еякуляцій	4,46 ± 0,24	2,72 ± 0,17	<0,001
10 – частота оргазмів	4,82 ± 0,19	3,37 ± 0,16	<0,001
11 – сексуальне бажання (частота)	4,82 ± 0,19	3,17 ± 0,17	<0,001
12 – сексуальне бажання (ступінь)	4,74 ± 0,14	3,49 ± 0,16	<0,001
13 – задоволеність статевим життям у цілому	4,66 ± 0,21	3,34 ± 0,15	<0,01
14 – задоволення від сексуальних стосунків із партнеркою	4,48 ± 0,26	3,11 ± 0,14	<0,001
15 – впевненість у досягненні та збереженні ерекції	4,62 ± 0,26	3,19 ± 0,17	<0,01
Примітка. p – вірогідність різниці групи хворих на гіпотиреоз порівняно з контролем за критерієм Стьюдента.			

Отримані дані виявили вірогідне зниження всіх інтегративних показників МІЕФ-15 у чоловіків із гіпотиреозом порівняно з показниками осіб контрольної групи.

Результати анкетування обстежених хворих вказують на гіпотиреоз як на прямий чинник, який негативно впливає на статеву функцію у чоловіків. Крім

порушення еректильної функції, у хворих на гіпотиреоз виявлено зниження як частоти виникнення, так і ступеня статевого бажання, а також погіршення оргастичних відчуттів у вигляді зменшення частоти сім'явивержень та оргазмів під час статевих контактів.

У свою чергу, означені порушення призводять у чоловіків із гіпотиреозом до погіршення як задоволеності безпосередньо статевим актом і, як наслідок, до зниження статевої активності, так і вдоволення статевим життям загалом, що є результатом зниження пацієнтом і самооцінки власних відчуттів від статевого життя, і оцінки стосунків із сексуальним партнером.

З метою визначення впливу додаткових чинників, що впливають на стан еректильної функції чоловіків із гіпотиреозом, проаналізовано стан еректильної функції у 41 хворого з андрогенним дефіцитом (вміст тестостерону нижче <12 нмоль/л) і наявністю/відсутністю ожиріння за критерієм ІМТ >30 кг/м² за даними опитувальника МІЕФ-15.

Середні результати анкетування МІЕФ-15 у чоловіків із гіпотиреозом та андрогенним дефіцитом залежно від наявності або відсутності ожиріння наведено в таблиці 5.2.

Аналіз результатів анкетування МІЕФ-15 чоловіків із гіпотиреозом, ЕД та андрогенним дефіцитом виявив виражене зниження всіх показників еректильної функції в обстежених обох груп порівняно з контрольною.

Порівняння окремих показників серед чоловіків із гіпотиреозом залежно від маси тіла виявило вірогідне зниження більшості з них у чоловіків з ожирінням порівняно з показниками у хворих із нормальною масою тіла: досягнення ерекції, виникнення ерекції під час сексуальної стимуляції, збереження ерекції під час статевого акту, збереження ерекції до кінця статевого акту, задоволеність статевим актом, задоволення від статевого акту, частота настання оргазму, ступінь вираженості сексуального бажання, задоволеність статевим життям у цілому, задоволення від сексуальних стосунків із партнеркою, впевненість у досягненні та збереженні ерекції.

Таблиця 5.2 – Показники міжнародного індексу еректильної функції у чоловіків із гіпотиреозом та андрогенним дефіцитом залежно від наявності ожиріння (М ± m, бали)

Показник МІЕФ-15	Контроль, n=25	Гіпотиреоз з ожирінням, n=26	Гіпотиреоз без ожиріння, n=15	p	p ₁	p ₂
1	2	3	4	5	6	7
1 – досягнення ерекції	4,22 ± 0,22	2,33 ± 0,34	2,82 ± 0,25	>0,05	<0,001	<0,001
2 – ерекція під час сексуальної стимуляції	4,94 ± 0,06	2,26 ± 0,37	2,82 ± 0,32	>0,05	<0,001	<0,001
3 – достатність ерекції	4,86 ± 0,14	2,27 ± 0,35	2,82 ± 0,43	>0,1	<0,001	<0,001
4 – збереження ерекції	4,86 ± 0,15	2,16 ± 0,35	3,28 ± 0,36	<0,05	<0,001	<0,01
5 – ерекція до закінчення статевого акту	4,68 ± 0,22	2,21 ± 0,33	2,89 ± 0,35	>0,05	<0,001	<0,01
6 – кількість спроб здійснити статевий акт	4,38 ± 0,33	2,73 ± 0,36	2,95 ± 0,27	>0,5	<0,01	<0,01
7 – задоволеність статевим актом	4,74 ± 0,22	2,26 ± 0,26	2,89 ± 0,34	>0,05	<0,001	<0,01
8 – задоволення від статевого акту	4,46 ± 0,29	1,98 ± 0,34	2,920 ± 0,35	<0,05	<0,001	<0,01
9 – частота еякуляцій	4,49 ± 0,28	2,79 ± 0,34	3,22 ± 0,36	>0,2	<0,01	<0,01

Продовження таблиці 5.2

1	2	3	4	5	6	7
10 – частота оргазмів	4,82 ± 0,19	2,96 ± 0,34	3,75 ± 0,39	>0,05	<0,001	<0,05
11 – сексуальне бажання (частота)	4,82 ± 0,19	3,58 ± 0,34	4,22 ± 0,33	>0,5	<0,01	>0,05
12 – сексуальне бажання (ступінь)	4,74 ± 0,13	2,79 ± 0,29	3,95 ± 0,33	<0,05	<0,01	>0,05
13 – задоволеність статевим життям у цілому	4,66 ± 0,21	2,74 ± 0,34	3,62 ± 0,26	<0,05	<0,01	<0,01
14 – задоволення від сексуальних стосунків із партнеркою	4,46 ± 0,28	2,74 ± 0,34	3,62 ± 0,35	<0,05	<0,01	>0,05
15 – впевненість у досягненні та збереженні ерекції	4,62 ± 0,29	2,39 ± 0,33	3,35 ± 0,35	<0,05	<0,001	>0,05
Примітка 1. p – вірогідність різниці з показників групи хворих на гіпотиреоз з ожирінням відносно групи з нормальною масою тіла. Примітка 2. p ₁ – вірогідність різниці групи на гіпотиреоз з ожирінням з контролем. Примітка 3. p ₂ – вірогідність різниці групи хворих на гіпотиреоз без ожиріння з контролем.						

Не виявлено вірогідної різниці між пацієнтами з ожирінням і нормальною масою тіла для таких показників: достатність ерекції, кількість спроб здійснити статевий акт, частота еякуляцій, частота виникнення сексуального бажання.

Обчислення інтегративних показників стану статевої функції в обстежених із гіпотиреозом, андрогенним дефіцитом та ожирінням або нормальною масою тіла показав вірогідне зниження у них усіх параметрів порівняно з контрольною групою (рис. 5.1).

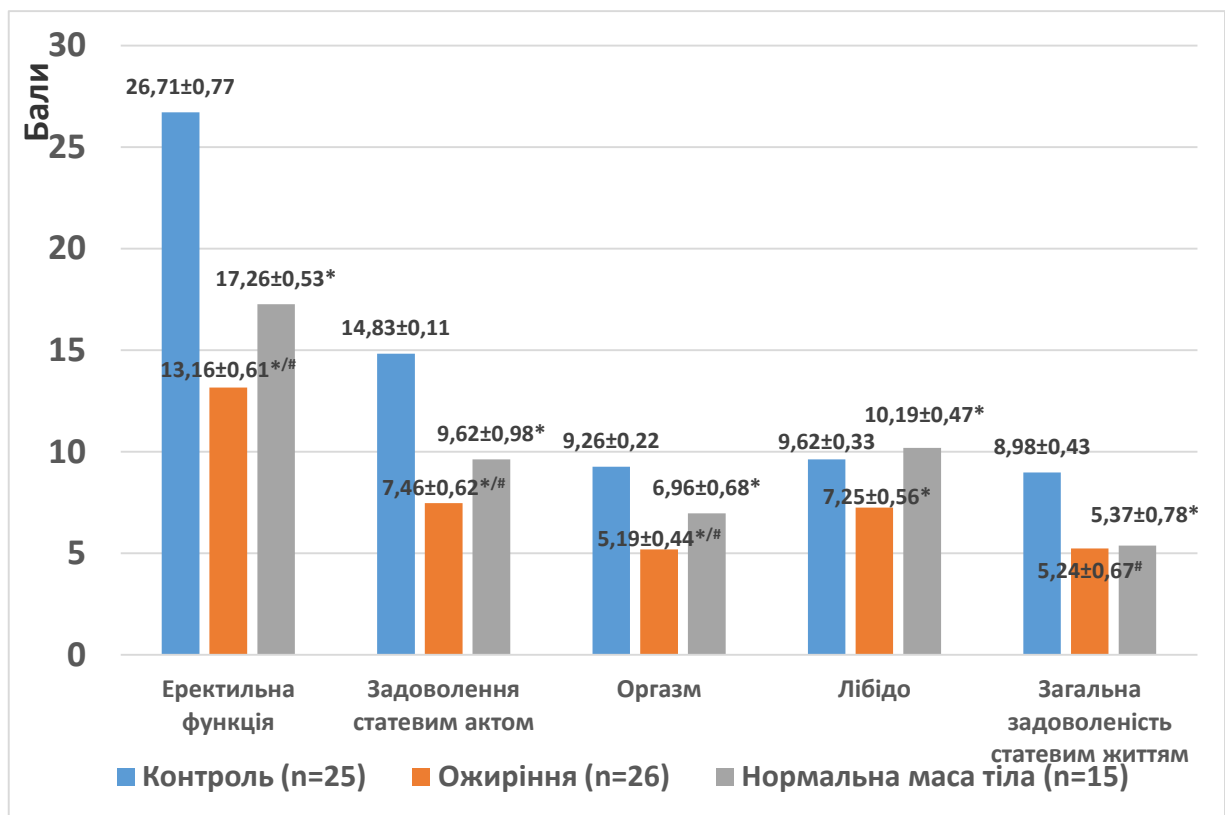


Рисунок 5.1 – Інтегративні показники міжнародного індексу еректильної функції у чоловіків із гіпотиреозом та андрогенним дефіцитом залежно від наявності ожиріння ($M \pm m$)

Примітка 1. * – вірогідність різниці показників з контролем за критерієм Стьюдента ($p < 0,05$).

Примітка 2. # – вірогідність різниці показників із групою з нормальною масою тіла ($p < 0,05$).

Більш виражене зниження інтегративних показників анкетування МІЕФ-15 в обстежених спостерігалось у пацієнтів з ожирінням. Так, середній

показник еректильної функції у пацієнтів із гіпотиреозом та ожирінням були вірогідно нижчими, ніж у чоловіків із гіпотиреозом і нормальною масою тіла ($p < 0,001$), хоча показники обох груп вказують на середній ступінь ЕД. Середні показники задоволення статевим актом ($p < 0,05$), оргазму ($p < 0,05$) і лібідо ($p < 0,001$) були нижчими у чоловіків з ожирінням на тлі гіпотиреозу та андрогенного дефіциту. Обчислення середнього показника загальної задоволеності статевим життям засвідчило виражене його зниження в обох групах порівняно з контролем за відсутності вірогідної міжгрупової різниці ($p > 0,5$).

Результати анкетування обстежених свідчать, що первинний гіпотиреоз належить до безпосередніх чинників, які погіршують статеву функцію у чоловіків. Крім порушення еректильної функції, про що свідчить зниження відповідного інтегративного показника МІЕФ-15 «Еректильна функція», в обстежених виявлено зниження як частоти виникнення, так і ступеня статевого бажання.

Андрогенний дефіцит у чоловіків з різною соматичною патологією порушує фізіологічний і біохімічний субстрати еректильної функції. Ці процеси є зворотними та нормалізуються після медикаментозної компенсації дефіциту тестостерону [161]. Вважається, що поєднане ураження центральної та периферичної ланок регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи у чоловіків із гіпотиреозом, надто за наявності надмірної маси тіла, пов'язано з інволютивними змінами тестикулярної тканини та кори головного мозку, атеросклеротичними процесами та впливом хронічних захворювань [86].

З іншого боку, старіння чоловіків як один з основних станів, що пов'язують із гіпотиреозом і віковим андрогенним дефіцитом, асоціюється з дефектом сигналу трансдукції лютеїнізуючого гормону на клітини Лейдіга, а у чоловіків з ожирінням встановлено дефект продукції тестостерону, який корелює з інсулінорезистентністю та не є наслідком хронічних змін функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарної системи [162].

Отримані дані (зниження показників еректильної функції, оргастичних відчуттів, лібідо) свідчать про присутність порушення гормональної складової регуляції копулятивного циклу у чоловіків із гіпотиреозом на тлі ожиріння.

Висновки до розділу 5

Еректильна дисфункція вірогідно частіше трапляється в пацієнтів із гіпотиреозом (43 із 60 чоловіків, 72,0 %), ніж у чоловіків із контрольної групи.

Встановлено вірогідне зниження всіх інтегративних показників МІЕФ-15 у чоловіків із гіпотиреозом порівняно з показниками осіб контрольної групи.

Аналіз результатів анкетування МІЕФ-15 чоловіків із гіпотиреозом, ЕД та андрогенним дефіцитом виявив виражене зниження всіх показників еректильної функції в обстежених обох груп порівняно з контрольною. Порівняння окремих показників серед чоловіків із гіпотиреозом залежно від маси тіла виявило вірогідне зниження більшості з них у чоловіків з ожирінням порівняно з показниками у хворих із нормальною масою тіла.

Обчислення інтегративних показників стану статевої функції в обстежених із гіпотиреозом, андрогенним дефіцитом та ожирінням або нормальною масою тіла показав вірогідне зниження у них усіх параметрів порівняно з контрольною групою.

Результати дослідження, які описано у розділі, опубліковано в наукових працях автора [163, 164].

РОЗДІЛ 6

СТАН МІНЕРАЛЬНОЇ ЩІЛЬНОСТІ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ І ВМІСТ ВІТАМІНУ D У ЧОЛОВІКІВ, ХВОРИХ НА ПЕРВИННИЙ ГІПОТИРЕОЗ

6.1 Порухення мінеральної щільності кісткової тканини у чоловіків, хворих на первинний гіпотиреоз

Більшість обстежених чоловіків (77,1 %) не пред'являли будь-яких скарг на зміни в кістковій системі, однак цілеспрямоване опитування виявило, що найчастішими скаргами були біль в руках і ногах постійного характеру, у великих і дрібних суглобах рук і ніг, в ділянці хребта.

Оцінка остеоденситограм свідчить про наявність демінералізації кісток у хворих зі зниженою функцією ЩЗ. На рисунку 6.1 наведено показники МЩКТ, а у таблиці 6.1 – відносне значення МЩКТ у молодих дорослих та коефіцієнт відхилення T в поперековому відділі хребта у хворих на гіпотиреоз.

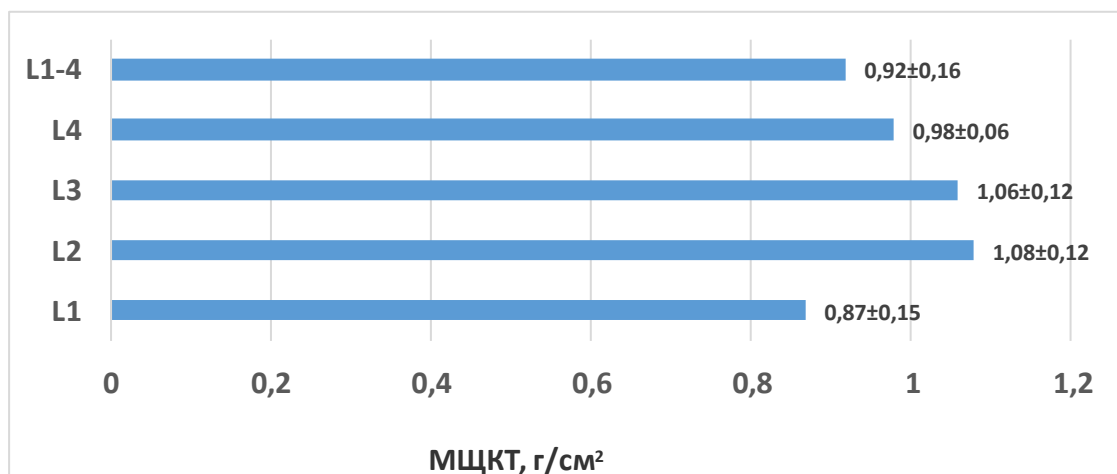


Рисунок 6.1 – Значення МЩКТ в обстежених хворих на гіпотиреоз (n=35)

Отримані дані свідчать, що в обстежених хворих на гіпотиреоз переважало зниження МЩКТ, яке було більш вираженим в L1 і L4.

Мінеральна щільність наростала від L1 до L3, тоді як на рівні L4 була на 9,3 % менше, ніж на рівні L3, що може свідчити про посилене функціональне навантаження цього хребця.

Таблиця 6.1 – Показники МЩКТ в обстежених хворих на гіпотиреоз (n=35)

	L1	L2	L3	L4	L1-4
T, SD	-1,02 ± 0,85	-0,69 ± 0,54	-0,24 ± 0,46	-0,84 ± 0,72	-0,74 ± 0,56
Молоді дорослі, %	94,4 ± 8,5	96,2 ± 9,6	97,2 ± 10,2	93,8 ± 9,4	95,4 ± 9,8

При цьому спостерігали велику дисперсію отриманих результатів. Так, МЩКТ у хворих на гіпотиреоз перебувала в L1 в межах від 0,694 г/см² до 1,281 г/см², в L2 – від 0,871 г/см² до 1,308 г/см², в L3 – від 0,984 г/см² до 1,387 г/см², в L4 – від 0,936 г/см² до 1,309 г/см². Тому рівень показника у молодих дорослих перебував в межах від 123 % до 84 %, а показник T – від (-2,7) SD до (+2,5) SD.

Загалом у 11 (31,4 %) обстежених хворих виявлена остеопенія різного ступеня тяжкості, у восьми (22,9 %) пацієнтів діагностовано остеопороз, у решти 16 (45,7 %) МЩКТ перебувала в межах норми (табл. 6.2). Отримані різноспрямовані зміни мінеральної щільності кісток в обстежених чоловіків з гіпотиреозом потребували детальнішого аналізу можливих причин виявлених порушень.

У таблиці 6.2 також наведено частоту порушень МЩКТ у хворих на гіпотиреоз, враховуючи стать, віковий чинник, тривалість захворювання і величину ІМТ.

Таблиця 6.2 – Частота порушень МЦКТ при гіпотиреозі залежно від віку, тривалості захворювання та ІМТ

Зміни МЦКТ		Всього	Норма	Остеопенія	Остеопороз
Всього	Абс.	35	16	11	8
	Відн.,%	100,0	45,7	31,4	22,9
Вік					
28-40 років	Абс.	11	9	2	0
	Відн.,%	100,0	81,8	18,2	0,0
40-60 років	Абс.	17	7	9	1
	Відн.,%	100,0	41,2	52,9	5,9
>60 років	Абс.	7	0	0	7
	Відн.,%	100,0	0,0	0,0	100,0
Тривалість захворювання					
<5 років	Абс.	8	6	2	0
	Відн.,%	100,0	75,0	25,0	0,0
5-15 років	Абс.	18	9	7	2
	Відн.,%	100,0	50,0	38,9	11,1
>15 років	Абс.	9	1	2	6
	Відн.,%	100,0	11,1	22,2	66,7
ІМТ					
21-24,9 кг/м ²	Абс.	3	2	0	1
	Відн.,%	100,0	66,7	0,0	33,3
25-29,9 кг/м ²	Абс.	16	6	7	3
	Відн.,%	100,0	37,5	43,7	18,8
30-34,9 кг/м ²	Абс.	14	7	3	4
	Відн.,%	100,0	50,0	21,4	28,6
>35 кг/м ²	Абс.	2	1	1	0
	Відн.,%	100,0	50,0	50,0	0,0

При порівнянні остеоденситограм пацієнтів різних вікових груп виявлено, що з віком частота і тяжкість випадків зниження кісткової щільності збільшується.

Найбільш виражений негативний вплив на щільність кісткової тканини у хворих на гіпотиреоз має тривалість захворювання. Так, хоча частота випадків остеопеній в групі хворих з тривалістю захворювання від п'яти до 15 років більша (55,0 %), ніж у пацієнтів з тривалістю захворювання понад 15 років (41,7 %), проте остеопороз у пацієнтів з більшою тривалістю захворювання спостерігається в 2,5 рази частіше, ніж в осіб з терміном хвороби 5-15 років. Отримані результати корелюють з тривалістю замісної терапії препаратами гормонів ЩЗ.

Встановлено, що підвищена маса тіла, яка доволі часто є однією з ознак гіпотиреозу, значно знижує ризик розвитку остеопорозу і остеопенії у таких хворих. Саме у цих пацієнтів відзначалося підвищення показників МЦКТ.

Проведені дослідження з визначення рівня неорганічного фосфору і загального кальцію в сироватці крові свідчать про недостатню діагностичну інформативність цих біохімічних маркерів зміни МЦКТ. Так, рівень кальціємії у хворих на гіпотиреоз перебував в межах від 2,14 ммоль/л до 2,56 ммоль/л, що відповідало нормальним значенням. Середньостатистичний параметр достовірно не відрізнявся від рівня загального кальцію у пацієнтів контрольної групи ($p > 0,05$) (табл. 6.3).

Рівень неорганічного фосфору в сироватці крові хворих на гіпотиреоз змінювався в межах від 0,82 ммоль/л до 1,16 ммоль/л, що не відрізнялося від показників контрольної групи ($p > 0,05$).

При аналізі показників загального кальцію і неорганічного фосфору в крові хворих на гіпотиреоз різних вікових груп достовірних відмінностей в порівнянні між собою і контрольною групою не було виявлено. Однак у чоловіків віком понад 60 років спостерігалася тенденція до наростання

фосфатемії, а також зниження рівня кальціємії у відповідній віковій групі. При цьому показник рівня кальцію сироватки крові достовірно відрізнявся від його рівня у хворих інших вікових груп, а також контролю.

Таблиця 6.3 – Показники обміну кальцію і фосфору, лужної фосфатази у чоловіків з первинним гіпотиреозом залежно від віку і тривалості захворювання

Показник	Загальний кальцій, ммоль/л	Неорганічний фосфор, ммоль/л	Лужна фосфатаза, мкмоль/л
Контрольна група (n=25)	2,52 ± 0,08	0,97 ± 0,06	1,46 ± 0,34
Хворі на гіпотиреоз (n=35)	2,48 ± 0,03	1,06 ± 0,07	1,47 ± 0,33
Вік			
28-40 років	2,54 ± 0,08	0,92 ± 0,08	1,56 ± 0,43
40-60 років	2,46 ± 0,07	1,06 ± 0,07	1,48 ± 0,36
>60 років	2,19 ± 0,08*	1,07 ± 0,08	1,38 ± 0,23
Тривалість захворювання			
<5 років	2,46 ± 0,08	0,94 ± 0,08	1,44 ± 0,47
5-15 років	2,47 ± 0,09	1,03 ± 0,11	1,43 ± 0,38
>15 років	2,38 ± 0,08	1,06 ± 0,07	1,56 ± 0,39
Примітка. * – p<0,05 порівняно з контролем.			

Вивчення показників кальціємії і фосфатемії у хворих на гіпотиреоз залежно від тривалості захворювання не дозволило виявити значних відмінностей.

Середній показник вмісту ЛФ в сироватці крові достовірно не відрізнявся від результатів в контрольній групі. Як бачимо, цей показник у

чоловіків з гіпотиреозом не належить до специфічних показників кісткового обміну.

Встановлено, що похилий вік і маса тіла є вагомими факторами ризику розвитку остеопорозу та остеопенії. Такі зміни більш виражені при тривалому перебігу захворювання.

У хворих на гіпотиреоз віком понад 60 років знижується рівень кальцію в сироватці крові, що свідчить про посилення обмінних процесів в кістковій тканині на тлі замісної терапії гіпотиреозу.

Отримані результати підтверджують демінералізацію кісткової тканини на тлі замісної терапії гіпотиреозу і зумовлюють потребу в додатковому призначенню препаратів вітаміну D та кальцію.

6.2 Вміст вітаміну D у чоловіків з гіпотиреозом і його кореляція з рівнем тестостерону

Нами досліджено вміст вітаміну D в сироватці крові та його кореляційний взаємозв'язок з рівнем тестостерону у чоловіків, хворих на гіпотиреоз. В ендокринологічному відділенні Тернопільської університетської лікарні упродовж осінніх місяців 2019 року обстежено 52 чоловіки з гіпотиреозом. Медіана віку обстежених становила 56,0 років [51,0-64,0]. Залежно від рівня тестостерону в сироватці крові (до 8,0 нмоль/л і понад 12 нмоль/л) хворі були розподілені на дві групи: з андрогенним дефіцитом (n=21) і з нормальним вмістом тестостерону (n=31). Контролем слугували результати обстеження 20 практично здорових чоловіків, медіана віку яких склала 49,0 років [46,0-52,0]. Тривалість гіпотиреозу (час від моменту встановлення діагнозу і початку замісної терапії препаратами тиреоїдних гормонів) становила від трьох до 27 років. Медіана дози левотироксину, яку отримували пацієнти, складала 129,3 мкг [100,0; 172,09].

Антропометричне обстеження чоловіків з гіпотиреозом першої групи (вміст загального тестостерону в крові нижче 8,0 нмоль/л) показало, що ІМТ

достовірно перевищував показники другої групи (із вмістом загального тестостерону понад 12,0 нмоль/л) і відповідав першому ступеню ожиріння. У чоловіків з гіпотиреозом першої групи ОТ перевищував 94 см, а відношення ОТ/ОС – 0,95, що вказує на наявність у них вісцерального типу ожиріння (табл. 6.4).

Таблиця 6.4 – Антропометричні параметри у чоловіків з гіпотиреозом залежно від рівня тестостерону в крові

Параметри	Група 1, n=21	Група 2, n=31	p
ІМТ, кг/м ²	32,04 [24,92-37,14]	27,32 [23,81-29,86]	<0,05
ОТ, см	105,5 [92,0-119,5]	86,5 [77,5-89,0]	<0,05
ОС, см	106,0 [99,5-120,3]	93,0 [84,5-96,0]	<0,05
ОТ/ОС	0,96 [0,92-0,99]	0,95 [0,91-0,98]	>0,05
Примітка. достовірність відмінностей з показниками першої групи при p<0,05.			

За результатами обстеження встановлено, що в групі чоловіків з гіпотиреозом рівень глюкози плазми перебував в межах нормального діапазону і не відрізнявся від показників контрольної групи. У той же час у чоловіків з гіпотиреозом першої та другої груп незалежно від вмісту тестостерону в крові встановлено інсулінорезистентність, яка супроводжувалася компенсаторною гіперінсулінемією. Обстежені чоловіки з гіпотиреозом не відрізнялися за рівнем ТТГ в крові, однак у хворих першої групи був достовірно нижчий рівень вітаміну D в сироватці крові і підвищений показник лептину (табл. 6.5).

Загальні демографічні та лабораторні характеристики досліджуваної сукупності узагальнені в таблиці 6.5. У порівнянні з чоловіками без гіпогонадізму чоловіки з гіпогонадізмом були старшими та мали значно нижчий вміст 25(ОН)D, більш високий рівень інсуліну натще, НОМА-IR, ІМТ.

Таблиця 6.5 – Вміст ТТГ, лептину і вітаміну D, показники вуглеводного обміну чоловіків з гіпотиреозом залежно від рівня тестостерону в крові (M ± m)

Показники	Група 1, n=21	Група 2, n=31	Контрольна група, n=20
Вік, років	54,8 ± 3,9	51,1 ± 3,2	49,4 ± 2,7
ТТГ, мМО/мл	4,16 ± 0,19*	3,39 ± 0,16*	1,54 ± 0,14
Глікемія, ммоль/л	5,09 ± 0,38	4,82 ± 0,34	4,69 ± 0,33
Інсулінемія, мкОд/мл	14,26 ± 2,7	11,51 ± 2,8	9,49 ± 2,3
Індекс НОМА-IR	3,6 ± 1,2	3,5 ± 1,1	2,4 ± 0,7
Загальний тестостерон, нмоль/л	6,8 ± 0,6*#	13,9 ± 0,9	15,1 ± 1,2
Лептин, нг/мл	42,16 ± 1,84*#	28,63 ± 0,59*	5,92 ± 0,91
25(OH)D, нг/мл	13,9 ± 1,7*#	19,6 ± 1,8*	24,9 ± 2,1
Примітка. Вірогідність відмінностей показників порівняно з контрольною групою при * – p<0,05; вірогідність відмінностей показників порівняно з хворими на гіпотиреоз другої групи при # – p<0,05.			

У результаті дослідження виявлено статистично достовірне підвищення рівня лептину у хворих на гіпотиреоз першої та другої груп у порівнянні з особами контрольної групи та у порівнянні між собою першою та другої груп хворих на гіпотиреоз.

У хворих на гіпотиреоз першої та другої груп показники глікемії, інсулінорезистентності та інсулінемії не відрізнялися між собою, але спостерігалася тенденція до їх збільшення порівняно зі здоровими особами. У той же час встановлено достовірне зниження вмісту вітаміну D у хворих на гіпотиреоз першої групи як у порівнянні з чоловіками другої групи, так із показниками контрольної групи (p<0,05).

У таблиці 6.6 наведені характеристики хворих на гіпотиреоз відповідно до квантилів 25(OH) D в сироватці крові. Діапазони квантилів 25(OH)D

становили $\leq 14,0$ нг/мл, 14,1–16,5 нг/мл, 16,6–19,9 нг/мл і $\geq 20,0$ нг/мл. Порівняно з чоловіками у найвищому квартилі, чоловіки в найнижчому квартилі були молодшими, однак у них спостерігалася більша поширеність андрогенного дефіциту. Ці чоловіки також мали достовірно нижчий загальний рівень тестостерону.

Таблиця 6.6 – Характеристика учасників дослідження за квартилями 25(OH)D

25(OH)D, нг/мл	Q1 <14,0	Q2 14,1-16,5	Q3 16,6-19,9	Q4 >20,0
n	11	14	15	12
Вік, років	49 (13)	50 (12)	52 (12)	58 (12)
ТТГ, мМО/мл	4,8 (1,3)	4,6 (1,2)	3,9 (0,9)	3,6 (0,8)
Глікемія, ммоль/л	5,38 (1,52)	5,33 (1,44)	5,38 (1,32)	5,41 (1,33)
Інсулінемія, мкОд/мл	14,8 (5,1)	13,1 (4,7)	9,3 (4,1)	7,9 (3,7)
Індекс НОМА-IR	3,8 (1,3)	3,5 (1,2)	3,1 (0,9)	2,8 (1,1)
Загальний тестостерон, нмоль/л	7,9 (2,8)	9,3 (2,9)	11,9 (3,4)	15,3 (5,2)

Дані подано як середні значення (стандартні відхилення) для безперервних змінних або як числа з пропорцією для категоричних змінних. Тест Крускала-Уолліса використовували для ненормально розподілених безперервних змінних, тест Пірсона χ^2 – для дихотомних змінних.

Нами встановлений зворотний кореляційний зв'язок між вмістом вітаміну D та рівнем ТТГ в крові ($r = -0,26$; $p < 0,05$), ІМТ ($r = -0,32$; $p < 0,01$), рівнем лептину ($r = -0,37$; $p < 0,05$); прямий кореляційний зв'язок між загальним тестостероном і вітаміном D ($r = 0,16$; $p < 0,05$), між рівнем ТТГ і вмістом лептину ($r = 0,28$; $p < 0,05$); ТТГ – з індексом НОМА-IR ($r = 0,34$;

$p < 0,05$); лептином і глікемією натще ($r = 0,34$; $p < 0,05$) та індексом НОМА ($r = 0,36$; $p < 0,05$).

Шляхом проведення логістичної регресії встановлено взаємозв'язок між рівнем між 25(OH)D із вмістом загального тестостерону. Порівняно з чоловіками у найвищому кварталі вмісту 25(OH)D, коефіцієнт шансів андрогенного дефіциту у чоловіків у найнижчому кварталі 25(OH)D склав 1,52 (95 % ДІ, 1,18, 2,03; $P < 0,05$). Вміст 25(OH)D перебував у позитивній асоціації з рівнем загального тестостерону.

Отже, у чоловіків з гіпотиреозом встановлено дефіцит вітаміну D як на тлі андрогенного дефіциту ($(13,9 \pm 1,7)$ нг/мл), так і з нормальним вмістом загального тестостерону ($(19,6 \pm 1,8)$ нг/мл).

Висновки до розділу 6

Порушення мінеральної щільності кісткової тканини, які проявляються розвитком остеопенії та остеопорозу, спостерігаються за даними остеоденситограм у 54,3 % чоловіків, хворих на первинний гіпотиреоз.

Найбільш виражений негативний вплив на щільність кісткової тканини у хворих на гіпотиреоз має тривалість захворювання. Так, хоча частота випадків остеопеній в групі хворих з тривалістю захворювання від п'яти до 15 років більша (55,0 %), ніж у пацієнтів з тривалістю захворювання понад 15 років (41,7 %), проте остеопороз у пацієнтів з більшою тривалістю захворювання спостерігається в 2,5 рази частіше, ніж в осіб з терміном хвороби 5–15 років.

Ступінь прояву змін мінеральної щільності кісткової тканини прямо пропорційно залежить від віку, тривалості замісної терапії препаратами тиреоїдних гормонів і обернено пропорційно – від ІМТ.

У чоловіків з гіпотиреозом встановлено дефіцит вітаміну D як на тлі андрогенного дефіциту ($(13,9 \pm 1,7)$ нг/мл), так і з нормальним вмістом загального тестостерону ($(19,6 \pm 1,8)$ нг/мл).

У дослідженні встановлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем загального тестостерону і вітаміном D ($r=0,16$; $p<0,05$), між рівнем ТТГ і вмістом лептину ($r=0,28$; $p<0,05$); ТТГ – з індексом НОМА-IR ($r=0,34$; $p<0,05$); лептином і глікемією натще ($r=0,34$; $p<0,05$) та індексом НОМА ($r=0,36$; $p<0,05$).

Зворотний кореляційний зв'язок спостерігався між вмістом вітаміну D та рівнем ТТГ в крові ($r= -0,26$; $p<0,05$), ІМТ ($r= -0,32$; $p<0,01$), рівнем лептину ($r= -0,37$; $p<0,05$).

Результати дослідження, які описано у розділі, опубліковано в наукових працях автора [165, 166].

РОЗДІЛ 7

КОРЕКЦІЯ АНДРОГЕННОГО ДЕФІЦИТУ У ЧОЛОВІКІВ З ГІПОТИРЕОЗОМ

На завершальному етапі дисертації нами досліджено ефективність терапії препаратом тестостерону у пацієнтів з гіпотиреозом та андрогенним дефіцитом.

Ін'єкційна форма тестостерону ундеканоату (ТУ) репрезентує перший тривало діючий ін'єкційний препарат тестостерону із задовільним профілем безпеки, який вводиться 4 рази на рік, не призводить до супрафізіологічних підвищень рівня тестостерону в крові, з досягненням його стабільних рівнів [167].

Замісна терапія препаратами тестостерону проводилася 55 чоловікам з гіпотиреозом та клінічно або лабораторно підтвердженим андрогенним дефіцитом. У всіх пацієнтів андрогенний дефіцит був підтверджений наявністю клінічної симптоматики та двома послідовними лабораторними дослідженнями рівня загального тестостерону в сироватці крові в ранковий час натще.

Критерії виключення: наявність інфекційних і онкологічних захворювань на момент обстеження; наявність природжених захворювань, що супроводжуються гіпогонадізмом; прийом інгібіторів 5-альфа-редуктази і препаратів тестостерону за останні 6 місяців

У дослідну групу були включені хворі на гіпотиреоз із симптомами дефіциту тестостерону та рівнями загального тестостерону в крові <10,4 нмоль/л. Пацієнти дослідної групи були розподілені на дві підгрупи залежно від призначеного препарату тестостерону. 26 чоловіків першої групи отримували за схемою чотири внутрішньом'язові ін'єкції 4 мл масляного розчину тестостерону ундеканоату (1000 мг): інтервал між першою та

другою ін'єкціями становив 6 тижнів, наступні дві ін'єкції здійснювалися через 12 тижнів кожна (згідно із інструкцією до застосування препарату).

Пацієнтам першої групи проводили лабораторне визначення сироваткових рівнів загального тестостерону, ЛГ та естрадіолу після другої, третьої та четвертої ін'єкцій (через 2–2,5 місяці після попередньої ін'єкції), інші обстеження – до початку терапії та після четвертої ін'єкції.

Друга група (29 пацієнтів) отримувала внутрішньом'язово 1 мл масляного розчин суміші ефірів тестостерону.

Пацієнтам другої групи лабораторні обстеження проводили з інтервалом 3 місяці (через 14 днів після попередньої ін'єкції).

Крім того, хворі були розподілені на підгрупи залежно від віку (до і після 50 років), а також індексу маси тіла (ІМТ): $< 30 \text{ кг/м}^2$ та $> 30 \text{ кг/м}^2$.

Контрольну групу склали 20 чоловіків без гіпотиреозу та симптомів андрогенного дефіциту віком від 41 до 65 років.

Середній рівень загального тестостерону в крові обстежених перед початком лікування становив 9,4 нмоль/л і був вірогідно нижчим від показника контрольної групи ($(19,3 \pm 1,6)$ нмоль/л), $p > 0,05$ (рис. 7.1). Показники рівня загального тестостерону в обстежених перебували в межах від 3,9 нмоль/л до 10,7 нмоль/л, причому рівень гормону, менший від 8,0 нмоль/л (ознака абсолютного андрогенного дефіциту), спостерігали лише у 11 пацієнтів.

Через 3 місяці після введення препарату тестостерону спостерігалось вірогідне підвищення середньої концентрації загального тестостерону в крові обстежених пацієнтів до $(14,9 \pm 0,87)$ нмоль/л (рис. 7.1). При цьому відзначалися значні коливання показника – від середньонормальних значень до таких, що перебували у межах нижньої границі нормальних значень тестостерону в крові у здорових чоловіків.

Більш виражене вірогідне підвищення середнього рівня загального тестостерону в крові у пацієнтів спостерігалось через 6 місяців до

($17,24 \pm 0,73$) нмоль/л. На тлі проведення замісної терапії тестостероном стабілізація рівня загального тестостерону на рівні референсних значень в крові чоловіків з гіпотиреозом спостерігалася і через 9 міс спостереження (після четвертої ін'єкції) ($16,83 \pm 0,75$) нмоль/л) порівняно з показником до початку лікування.

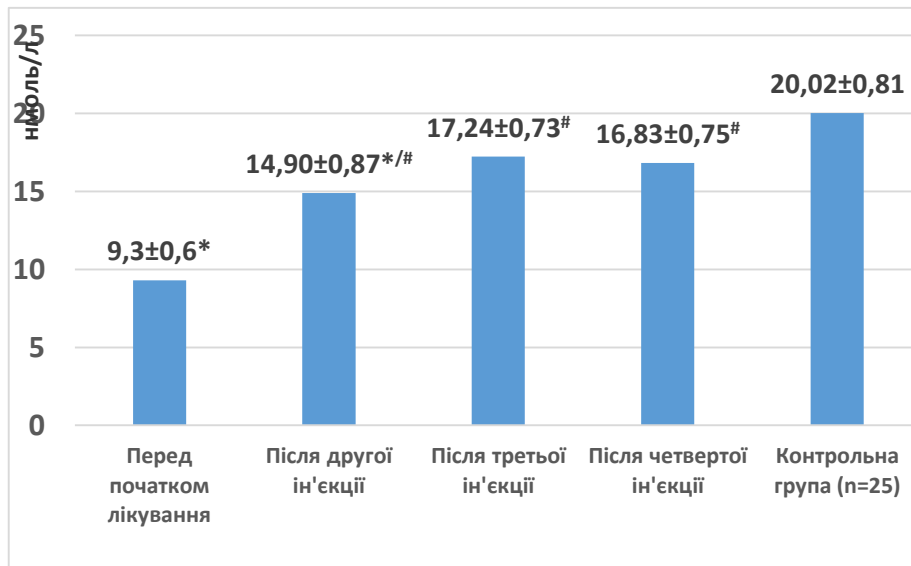


Рисунок 7.1 – Вміст загального тестостерону у крові обстежених у динаміці лікування ($M \pm m$) (n=26)

Примітка 1. * – порівняно з показником контрольної групи за критерієм Стьюдента ($p > 0,05$).

Примітка 2. # – порівняно з початковим показником за критерієм Стьюдента ($p > 0,05$).

З метою визначення впливу вікового фактора на ефективність замісної терапії тестостероном у чоловіків з гіпотиреозом та андрогенним дефіцитом пацієнти були розподілені на дві підгрупи: чоловіки віком до 50 років (n=11) та пацієнти віком понад 50 років (n=15) (табл. 7.1).

Середній рівень ЛГ в крові обстежених із гіпотиреозом та андрогеновою недостатністю вірогідно не відрізнявся від показника осіб контрольної групи (рис. 7.2). Аналіз індивідуальних показників ЛГ в

обстежених засвідчив, що знижений рівень гормону мали 3 пацієнти, у межах нижньої границі норми – 7, підвищений – 1, у межах верхньої границі норми – 3, а у 12 пацієнтів показник був на рівні середньонормальних показників.

Таблиця 7.1 – Вміст загального тестостерону у чоловіків з гіпотиреозом та андрогенним дефіцитом в динаміці замісного лікування тестостероном ундеканоатом залежно від віку ($M \pm m$) (n=26)

Термін обстеження	Загальний тестостерон загальний, нмоль/л	
	Вік до 50 років	Вік понад 50 років
Перед початком лікування	9,23 ± 0,87 $p_1 < 0,05$	7,61 ± 0,72 $p_1 < 0,001$
Після другої ін'єкції	16,4 ± 1,3 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	13,92 ± 0,81 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Після третьої ін'єкції	19,15 ± 1,65 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	16,03 ± 0,80 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$
Після четвертої ін'єкції	19,41 ± 1,60* $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	15,60 ± 0,78 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$
Контрольна група (n=25)	20,02 ± 0,81	
Примітка 1. p_1 – достовірність відмінностей порівняно з показником контрольної групи за критерієм Стьюдента. Примітка 2. p_2 – достовірність відмінностей порівняно з початковим показником за критерієм Стьюдента. Примітка 3. * – $p < 0,05$ порівняно між групами «до 50 років» і «понад 50 років».		

Аналіз середніх рівнів ЛГ в крові обстежених чоловіків протягом періоду спостереження засвідчив помірне зниження цього показника приблизно на 20 %: з (4,8 ± 0,4) мМО/мл перед початком лікування до

($3,8 \pm 0,7$) мМО/мл після четвертої ін'єкції, але різниця була невірогідною. Також не було встановлено вірогідної різниці змін середніх концентрації ЛГ в динаміці лікування порівняно з показником контрольної групи (рис. 7.2).

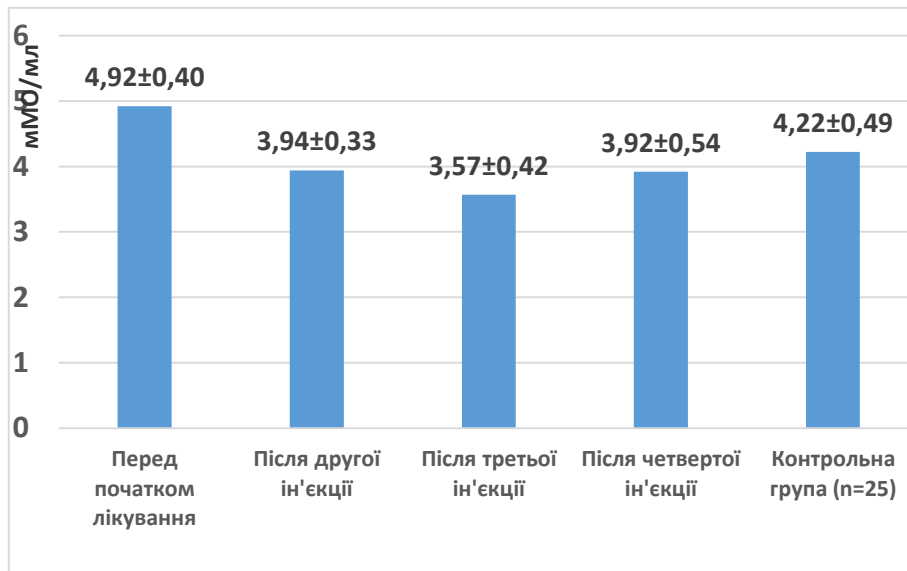


Рисунок 7.2 – Середні рівні ЛГ у чоловіків з гіпотиреозом та андрогенним дефіцитом в динаміці лікування тестостероном ($M \pm m$) (n=26)

Визначення середніх рівнів ЛГ у обстежених пацієнтів на тлі терапії препаратом тестостерону залежно від віку засвідчило тенденцію до зменшення цього показника у групі хворих віком до 50 років: з ($5,12 \pm 0,53$) мМО/мл перед початком лікування до ($3,87 \pm 0,94$) мМО/мл після четвертої ін'єкції, але різниця була невірогідною.

У пацієнтів в групі віком понад 50 років застосування терапії препаратом тестостерону не призводило до змін середніх рівнів ЛГ протягом періоду спостереження: ($4,17 \pm 0,62$) мМО/мл до початку терапії та ($4,14 \pm 0,68$) мМО/мл після четвертої ін'єкції. Також не спостерігалось

вірогідної різниці змін середніх концентрацій ЛГ в сироватці крові пацієнтів обох груп в динаміці лікування, як між собою, так і з показником осіб контрольної групи.

Середній показник ТТГ в обстежених нами пацієнтів до початку терапії тестостероном був підвищеним – $(4,9 \pm 0,7)$ МО/мл. Всі хворі отримували терапію гіпотиреозу за стандартними схемами під наглядом ендокринологів. Після закінчення періоду спостереження на тлі компенсації андрогенного дефіциту спостерігалось невірогідне зменшення середнього рівня ТТГ до $(3,2 \pm 0,6)$ МО/мл ($p > 0,05$). Ці дані можна пояснити особливостями перебігу основного захворювання, його тривалістю та наявністю у цієї категорії пацієнтів коморбідних станів, які можуть істотно впливати на показники компенсації функціонального стану щитоподібної залози.

Одним з відомих і поширених негативних ефектів тривалої замісної терапії тестостероном є стимуляційний вплив останнього на еритропоетичну функцію кісткового мозку, клінічними проявами якого є збільшення числа еритроцитів крові, гемоглобіну та підвищення гематокриту [168]. З метою визначення безпеки та переносимості застосування ін'єкційної форми тестостерону ундеканоату в обстежених пацієнтів до початку терапії та через 9 місяців періоду спостереження були визначені вищевказані показники. У обстежених нами чоловіків середні показники еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту після закінчення замісної терапії препаратом вірогідно не змінювалися.

Безпеку застосування ін'єкцій тестостерону ундеканоату забезпечували шляхом контролю динаміки сироваткових рівнів ПСА – маркера раку передміхурової залози, об'єму передміхурової залози, пальпаторного обстеження передміхурової залози та опитування пацієнтів на візиті перед черговою ін'єкцією на предмет скарг з боку інших органів і систем.

Середні показники ПСА через 9 місяців після початку терапії тестостероном зростали менше, ніж на 10 % від початкових: від

($1,46 \pm 0,28$) нг/мл до ($1,64 \pm 0,22$) нг/мл. При цьому різниця показників була невірогідною ($p > 0,05$). Не встановлено вірогідних змін щодо збільшення об'єму передміхурової залози в обстежених пацієнтів в динаміці застосування препарату тестостерону: перед початком лікування об'єм становив ($32,3 \pm 1,8$) см³, після курсу лікування – ($34,9 \pm 1,9$) см³.

Андрогенний дефіцит у чоловіків залишається глобальною проблемою, оскільки епідеміологічні дослідження виявили прогресуючий дефіцит тестостерону у чоловіків старших вікових груп, асоційований з коморбідною патологією, у тому числі з гіпотиреозом [169].

За результатами проведених досліджень, середній вміст тестостерону на тлі проведення протягом дев'яти місяців ін'єкційним препаратом тестостерону пролонгованої дії зріс вдвічі порівняно з початковим показником і перебував в межах референсних значень, прийнятих для дорослих чоловіків.

Хоча показник середньої концентрації загального тестостерону через 9 місяців спостереження в абсолютних цифрах не досягав аналогічного показника контрольної групи, вірогідної різниці між ними не спостерігалось (($16,83 \pm 0,75$) нмоль/л vs ($20,02 \pm 0,81$) нмоль/л).

Проведене визначення відсотка підвищення рівнів тестостерону в крові обстежених по закінченні терміну спостереження порівняно з початковими показниками показало, що середній відсоток приросту рівня тестостерону у обстежених нами пацієнтів становив понад 100 %. При цьому відзначали значні індивідуальні коливання цього показника (від 64,0 % до 138,1 %). Як бачимо, вміст тестостерону в окремих пацієнтів із гіпотиреозом та андрогенним дефіцитом через 9 місяців після введення препарату зростає більше, ніж утрічі. Більший приріст вмісту тестостерону спостерігався у пацієнтів із нижчими початковими рівнями гормону.

Аналіз отриманих даних засвідчив більш низькі початкові рівні загального тестостерону у пацієнтів віком понад 50 років

((7,61 ± 0,72) нмоль/л) порівняно з групою до 50 років ((9,23 ± 0,87) нмоль/л), хоча різниця була невірогідною. Протягом періоду спостереження на тлі прийому замісної терапії у групі чоловіків з гіпотиреозом та андрогенним дефіцитом відзначалася більш високі середні рівні загального тестостерону порівняно з пацієнтами старше 50 років. Так, у обстежених чоловіків віком до 50 років середня концентрація загального тестостерону після другої ін'єкції препарату становила (16,4 ± 1,3) нмоль/л, тоді як у чоловіків старше 50 років цей показник дорівнював (13,92 ± 0,81) нмоль/л, однак різниця між показниками була невірогідною. Аналогічна тенденція спостерігалася після третього введення препарату: відбулося вірогідне зростання середньої концентрації загального тестостерону в обох групах, однак показники вмісту гормону у чоловіків віком до 50 років були вищими і досягали рівнів загального тестостерону осіб контрольної групи ((19,15 ± 1,65) нмоль/л vs (20,02 ± 0,81) нмоль/л, відповідно). Після четвертої ін'єкції препарату відзначалася вірогідна різниця в показниках вмісту загального тестостерону між двома групами пацієнтів: у хворих до 50 років його середній рівень становив (19,41 ± 1,60) нмоль/л, а в групі чоловіків віком понад 50 років – (15,60 ± 0,78) нмоль/л.

Тому можна стверджувати про більш високу ефективність замісної терапії масляним розчином тестостерону ундеканоату для досягнення компенсації стану андрогенного дефіциту у чоловіків молодших вікових груп. Це можна пояснити більш низькими початковими рівнями загального тестостерону у чоловіків старше 50 років за рахунок вікового андрогенного дефіциту.

Крім того, більш високі рівні загального тестостерону у пацієнтів віком до 50 років можуть бути свідченням феномену настання швидшого покращення клінічної симптоматики андрогенного дефіциту у чоловіків молодших вікових категорій. Встановлено, що клінічні прояви андрогенного дефіциту в обстежених пацієнтів із гіпотиреозом характеризувалися

порушеннями статевої функції, хронічною втомою, погіршенням самопочуття, швидкою втомлюваністю, проблемами зі сном, погіршенням когнітивних функцій, апатією, тривожністю, депресією, знервованістю та роздратованістю, відчуттям агресивності, зниженням працездатності, активності, підвищеною пітливістю, відчуттям жару та почервонінням обличчя.

Аналіз індивідуальних показників рівнів ЛГ в сироватці крові пацієнтів обох груп показав значний їх поліморфізм, що може бути свідченням дисбалансу гормональної регуляції гіпофізарно-гонадної системи, внаслідок поєданого ураження центральної і периферичної ланок у чоловіків з гіпотиреозом та андрогенним дефіцитом.

Описана в літературі транзиторна масляна мікроемболія легенів (pulmonary oily microembolism – POME), яка спричинює кашель і респіраторний дистрес після внутрішньом'язового введення масляного розчину тестостерону ундеканоату у обстежених пацієнтів не спостерігалася [170]. Побічні ефекти приймання препарату тестостерону ундеканоату тривалої дії спостерігалися рідко, не призводили до погіршення стану пацієнтів і не потребували відміни препарату та додаткових медичних призначень.

Отримані результати засвідчили, що використання ін'єкційного тестостерону ундеканоату тривалої дії приводить до нормалізації рівнів загального тестостерону в крові чоловіків із гіпотиреозом та андрогенним дефіцитом, а рівні ЛГ у цих пацієнтів вірогідно не змінюються.

Літературні дані стосовно використання препаратів тестостерону у чоловіків з андрогенним дефіцитом, зумовленим віковим зниженням концентрації тестостерону в крові або в асоціації з коморбідними станами, в тому числі з гіпотиреозом, є неоднозначні, оскільки застосовувалися різні препарати тестостерону з різною тривалістю. В більш ранніх роботах

використовували пероральний ТУ, гелеві препарати тестостерону, ін'єкційні форми тестостерону енантату і суміш чотирьох ефірів тестостерону [171].

В більш пізніх роботах застосовували ін'єкційний ТУ [132]. Тривалі дослідження підтверджують клінічну ефективність ТУ в підтриманні терапевтичних рівнів тестостерону [172]. Однак, на думку деяких авторів, у молодих чоловіків віком до 50 років з класичним гіпогонадізмом співвідношення успіх/ризик є сприятливим, але клінічні успіхи терапії тестостероном у чоловіків старше 65 років із залежним від віку зниженням рівнів тестостерону в крові та асоційованих з коморбідними станами тривалі ефекти введення препаратів тестостерону та ризику несприятливих ефектів адекватно не оцінюються навіть у великих рандомізованих дослідженнях. Тому загальна політика терапії тестостероном у чоловіків старшого віку з андрогенним дефіцитом та успіхи на даний час повинні бути продемонстровані в рандомізованих дослідженнях [173].

Тривалі дослідження необхідні для остаточного визначення ризиків і успіхів терапії тестостероном у чоловіків старших вікових груп із залежним від віку зниженням рівнів тестостерону в крові, асоційованих з коморбідними станами.

Висновки до розділу 7

Середній рівень загального тестостерону в крові обстежених перед початком лікування був вірогідно нижчим від показника контрольної групи.

На тлі проведення замісної терапії тестостероном стабілізація рівня загального тестостерону на рівні референсних значень в крові чоловіків з гіпотиреозом спостерігалася через 9 міс спостереження порівняно з показником до початку лікування.

Середній рівень лютеїнізуючого гормону в крові обстежених із гіпотиреозом та андрогеновою недостатністю вірогідно не відрізнявся від показника осіб контрольної групи. Не було встановлено вірогідної різниці

змін середніх концентрації ЛГ в динаміці лікування порівняно з показником контрольної групи.

Використання ін'єкційного тестостерону ундеканоату тривалої дії приводить до нормалізації рівнів загального тестостерону в крові чоловіків із гіпотиреозом та андрогенним дефіцитом, а рівні ЛГ у цих пацієнтів вірогідно не змінюються.

Результати дослідження, які описано у розділі, опубліковано в наукових працях автора [174, 175, 176, 177].

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

З віком репродуктивна система чоловіка зазнає певних змін, з якими пов'язують не лише зниження якості життя, але й його тривалість. Незважаючи на деякі аналогії з менопаузою, зміни гормонального статусу у чоловіків істотно відрізняються від гормональних зрушень, які відбуваються у жінок. Такі розлади позначають як біохімічний синдром, що виникає в зрілому віці і характеризується недостатністю андрогенів в сироватці крові, і супроводжується зниженням чутливості організму до андрогенів [178].

Андрогени відіграють важливу роль в кістковому метаболізмі. На думку ряду дослідників [179], андрогенна недостатність – одна з головних причин втрати кісткової маси у чоловіків. Зниження рівня андрогенів виявляють приблизно у 20–30 % чоловіків з переломами хребта і у 50 % літніх чоловіків з остеопоротичними переломами шийки стегна. Ці переломи в прогностичному плані є важчими, ніж аналогічні у жінок. Встановлено, що госпітальна смертність після переломів стегна у чоловіків вдвічі вища, ніж у жінок [180], а загальна летальність впродовж першого року після перелому складає 30-50 % і 20 % відповідно.

Tsujimura A. [181] довів наявність прямої кореляції між рівнем тестостерону і еректильною функцією, а Kratzik C.W. і співавт. [182] встановили, що у чоловіків з гіпогонадізмом з кожним роком життя ризик розвитку ЕД збільшується на 8,2 %, а з кожним зайвим кг/м² індексу маси тіла – на 7,6 %.

У той же час всього декілька досліджень було присвячено вивченню взаємозв'язку андрогенного статусу у чоловіків з патологією ЩЗ [183].

Недостатність вітаміну D вважають однією з проблем охорони здоров'я у всьому світі, яка, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, має характер пандемії. Підраховано, що у 2008 р. понад 1 млрд осіб мали дефіцит

або недостатність вітаміну D. У країнах Європи частка таких осіб сягає 57,7 %. Проблема гіповітамінозу D актуальна і для українців. Нормальний рівень вітаміну D у плазмі крові зареєстровано лише у 4,6 %, недостатність – у 13,6 %, дефіцит – у 81,8 % мешканців України [151].

В реальній клінічній практиці наявну у пацієнтів симптоматику у більшості випадків розглядають як відображення основного захворювання або початок старіння, і не зв'язують їх зі зниженням рівня тестостерону. Ситуація ускладнюється ще й тим, що самі пацієнти пов'язують виникнення симптомів гіпогонадізму з будь-яким захворюванням і звертаються до фахівців різного профілю.

Гіпотиреоз – одне з найчастіших захворювань ЩЗ: поширеність, за даними різних досліджень, становить від 0,2 до 2 %. Щорічна захворюваність на первинний гіпотиреоз сягає 3,5 на 1 тис. жінок і 0,6 – на 1 тис. чоловіків. У віковій популяції понад 60 років гіпотиреоз виявляють у 6-12 % випадків, частіше у жінок [184].

У свою чергу, розвиток наукових досліджень в цій галузі дозволить розробити клініко-діагностичний підхід і єдині стандарти обстеження і медикаментозної терапії цих пацієнтів, що дозволить поліпшити якість життя хворих і здійснювати лікування і профілактику притаманних для такого віку захворювань.

Таким чином, вивчення механізмів взаємозв'язку андрогенного дефіциту, недостатності вітаміну D і структурно-функціонального стану кісткової тканини у чоловіків з патологією ЩЗ на сучасному етапі є перспективним напрямком внутрішньої медицини.

Попри значну кількість досліджень, залишаються нез'ясованими взаємозв'язки між вмістом тестостерону, 25(OH)D і функціональним станом ЩЗ.

Тому мета проведеного дослідження полягала у встановленні взаємозв'язку андрогенного дефіциту, недостатності вітаміну D і структурно-

функціонального стану кісткової тканини у чоловіків з гіпотиреозом. Для досягнення поставленої мети нами сформульовані такі завдання: оцінити андрогенний статус у чоловіків з первинним гіпотиреозом залежно від його тривалості і стану компенсації, вивчити частоту клінічних і лабораторних ознак андрогенного дефіциту; виявити особливості взаємозв'язків між зниженою функцією ЩЗ та андрогенним дефіцитом у чоловіків; оцінити еректильну функцію у чоловіків з первинним гіпотиреозом; визначити стан мінеральної щільності кісткової тканини у чоловіків, хворих на гіпотиреоз; встановити ефективність і безпеку замісної терапії тестостероном в комплексному лікуванні чоловіків з гіпотиреозом.

Під спостереженням перебувало 60 чоловіків з первинним гіпотиреозом. Набір чоловіків для обстеження проводили в процесі амбулаторного прийому та стаціонарного лікування в ендокринологічному відділенні Університетської лікарні м. Тернопіль.

Для характеристики андрогенного статусу у пацієнтів оцінювали функціональний стан гіпофізарно-гонадної системи. У крові імуноферментним методом визначали концентрацію ФСГ, ЛГ, пролактину, ТТГ, загального тестостерону, ССЗГ. Концентрацію тестостерону нижче 8,0 нмоль/л розцінювали як ознаку тотального гіпогонадізму, 8,0–12,0 нмоль/л – як ознаку часткової андрогенної недостатності згідно з рекомендаціями ISSAM [146]. Тестостерон циркулює в крові у формі трьох основних фракцій: вГ (2-3 %), зв'язаний з альбуміном (20–40 %), сильно зв'язаний із ССЗГ (60–80 % [147]. Тестостерон вільний і зв'язаний з альбуміном належать до біологічно активних та формують бГ.

На початковому етапі дослідження нами проведена оцінка оцінка андрогенного статусу у чоловіків, хворих на первинний гіпотиреоз. При цьому встановлено достовірне зниження рівня загального тестостерону у крові пацієнтів із гіпотиреозом порівняно з показником чоловіків контрольної групи. Аналізуючи індивідуальні показники, знижений вміст

загального тестостерону встановлено у 42,2 % чоловіків з гіпотиреозом. Слід підкреслити, що у 17,8 % таких пацієнтів рівень загального тестостерону не перевищував 8,0 нмоль/л, що є ознакою абсолютного дефіциту тестостерону. У 24,4 % чоловіків цей показник знаходився в межах від 8,0 до 12,0 нмоль/л, що характеризує часткову андрогенну недостатність.

При вивченні вмісту вільного тестостерону у хворих на гіпотиреоз встановлено значну варіабельність показників – від 8,4 до 79,2 пмоль/л. Рівень вільного тестостерону у крові був нижчим від референсних значень у 53,3 % чоловіків. Загалом, отримані результати визначення вільного тестостерону в крові свідчать про більшу частоту лабораторного андрогенного дефіциту в чоловіків, хворих на гіпотиреоз, у порівнянні з даними показників загального тестостерону. Нами також встановлено достовірне зниження середнього рівня бТ у крові у пацієнтів із гіпотиреозом у 68,9 % обстежених.

Спостерігалось достовірне зниження вмісту ССЗГ порівняно з показниками у чоловіків контрольної групи. Так, у хворих на гіпотиреоз чоловіків знижені рівні ССЗГ спостерігалися у 46,7 %. Характерно, що рівні ФСГ, ЛГ і пролактину у чоловіків із гіпотиреозом перебували в межах нормальних вікових значень і не відрізнялися від аналогічних показників чоловіків контрольної групи.

При аналізі показників тестостерону у крові залежно від стану компенсації і тривалості гіпотиреозу встановлено, що у чоловіків із декомпенсацією основного захворювання вміст тестостерону в крові був зниженим порівняно із показником контрольної групи. При цьому достовірних відмінностей з показником групи пацієнтів із компенсованим гіпотиреозом нами не встановлено.

Коефіцієнт співвідношення Т/ЛГ характеризує дію ендогенного ЛГ на гормональну функцію яєчок. За результатами проведених нами досліджень встановлено, що цей коефіцієнт був вірогідно зниженим у чоловіків із

гіпотиреозом. Індивідуальний аналіз виявив знижені коефіцієнти Т/ЛГ у 35,6 % обстежених і підвищені – у 44,4 % чоловіків із гіпотиреозом. Зниження середнього вмісту тестостерону на тлі відповідної поліморфної реакції гіпофіза може вказувати на поєднане ураження центральної та периферичної ланок гіпофізарно-гонадної системи та зниження її функціональної активності у частини обстежених чоловіків з гіпотиреозом.

Визначення концентрації тестостерону в крові дозволило встановити знижені середні показники зТ, вТ і бТ, що засвідчує розвиток андрогенодефіцитного стану у хворих на первинний гіпотиреоз. При цьому найбільш інформативним виявився показник бТ: його вміст був знижений у 68,9 % обстежених із гіпотиреозом, тоді як рівень зТ – у 42,2 % випадків. Результати проведеного дослідження засвідчили, що показники концентрації вТ в крові більш адекватно відображають стан андрогенного забезпечення у чоловіків з гіпотиреозом.

Нами встановлено, що у третини обстежених пацієнтів з гіпотиреозом рівень ССЗГ перебував в межах референсних значень, а у деяких пацієнтів – навіть підвищеним. Тому можна стверджувати, що зниження рівнів тестостерону в крові, асоційоване з гіпотиреозом, не може бути повністю залежним від зниження рівнів ССЗГ.

Подібна асоціація з визначенням рівнів вТ була продемонстрована в дослідженні NHANES III [185]. Результати ще одного обстеження пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та еректильною дисфункцією показали, що поширеність гіпогонадизму за рівнем вТ була значно вищою, ніж за рівнем зТ [186].

Окремі автори вважають, що не тільки низький рівень тестостерону може бути провісником розвитку гіпотиреозу у чоловіків старших вікових груп, але також знижена концентрація ССЗГ в крові належить до предикторів розвитку гіпотиреозу, оскільки з віком спостерігається зростання рівнів ССЗГ в крові [187]. ССЗГ, який продукується печінкою, зв'язує тестостерон з

високою афінністю та є важливим регулятором андрогенного гомеостазу. Також передбачають, що вплив рівнів зТ на інсулінорезистентність обумовлений негативним взаємозв'язком між ССЗГ та інсуліном, причому низький рівень ССЗГ призводить до зниження рівнів зТ [188]. Дослідження інших авторів продемонстрували інверсивну кореляцію між інсулінорезистентністю та рівнями ССЗГ у крові, яка не залежала від вмісту інсуліну та С-пептиду в крові пацієнтів, а також від ожиріння та абдомінального нагромадження жиру [189]. Результати 11-річного спостереження засвідчили, що чоловіки з рівнями зТ, вТ і ССЗГ мали підвищений ризик розвитку метаболічного синдрому [190].

У дослідженні Telecom Study було встановлено, що у здорових чоловіків з низькими рівнями зТ були вірогідно вищі рівні інсуліну в крові та вірогідно знижені рівні ССЗГ [191]. При цьому рівні бТ не відрізнялися в обстежених групах пацієнтів, передбачаючи, що зв'язок між рівнями зТ та інсуліну в крові можна пояснити негативною асоціацією між ССЗГ та інсуліном в крові.

Нами визначений коефіцієнт співвідношення концентрації зТ та рівня естрадіолу (T/E_2), який характеризує відносний андрогенний дефіцит. Отримані результати дослідження концентрації статевих гормонів в сироватці крові у пацієнтів з гіпотиреозом свідчать про наявність не тільки абсолютного, але й відносного андрогенного дефіциту у частини пацієнтів. Оскільки нерідко у пацієнтів з гіпотиреозом спостерігається нормальна концентрація тестостерону в сироватці крові (ближче до нижньої межі норми) та нормальна концентрація E_2 (на верхній межі норми), визначення зазначеного коефіцієнта і може бути доцільним для виявлення лабораторних ознак андрогенного дефіциту.

Зрештою своєчасна діагностика і корекція андрогенного дефіциту у чоловіків лікарями будь-яких спеціальностей сприятимуть не лише успішному розв'язанню вузькопрофільних завдань, але й сприяти

поліпшенню якості і тривалості життя чоловіків, що є сьогодні актуальним завданням медицини у всьому світі.

Шляхом кореляційного аналізу нами вивчено взаємозв'язок вмісту тиреоїдних і статевих гормонів у чоловіків з гіпотиреозом. Встановлені позитивні кореляції середньої сили між вільним тироксином і ССЗГ. У хворих на гіпотиреоз сироваткова концентрація вільного тироксину позитивно корелює із ССЗГ. Виявлені негативні кореляції середнього ступеня виразності між ССЗГ і вільним і біодоступним тестостероном. В усіх групах обстежених вміст вільного тироксину позитивно корелює з ССЗГ.

Результати дослідження андрогенної функції чоловіків з гіпотиреозом дозволяють розширити існуючі уявлення про взаємозв'язок тиреоїдних і статевих гормонів. Можливо, що стан гіпотиреозу сприяв більш ранньому прояву андрогенного дефіциту у схильних до нього чоловіків. Однак середній вік пацієнтів, які взяли участь у нашому дослідженні, становив 42–43 роки, а стан андропаузи, на думку спеціалістів в галузі вивчення андрогенного дефіциту, відзначається у чоловіків з середнім віком 60 років [2].

Порушення функції ЩЗ можна розглядати як чинник, що впливає на андрогенну функцію гонад у чоловіків. За даними результатів дослідників [192], комбінована терапія у чоловіків з порушеннями функції ЩЗ і андрогенним дефіцитом дозволяють рекомендувати її з метою відновлення функції ЩЗ і андрогенної функції. Домінуючим залишається застосування препаратів тестостерону з моменту діагностики андрогенного дефіциту, коли призначення такої терапії найбільш ефективно [193].

Наступним завданням дисертаційної роботи було встановлення взаємозв'язку гіпотиреозу та андрогенного дефіциту у чоловіків в різні періоди зрілого віку. Обстежені чоловіки були розподілені на дві групи відповідно до вікової періодизації онтогенезу людини.

Вікові зміни гормонального статусу у обстежених чоловіків першого і другого періодів зрілого віку стосувалися в основному вмісту в сироватці крові загального і вільного тестостерону. Так, у чоловіків в групі другого періоду зрілого віку вміст загального тестостерону був нижчий в 1,36 рази, а вільного тестостерону – нижче в 1,54 рази порівняно з чоловіками першого періоду зрілого віку. Вміст тригліцеридів, загального холестерину і глюкози в сироватці крові чоловіків другого періоду зрілого віку було достовірно вище, ніж у чоловіків першого періоду, а вміст ХС ЛПВЩ був нижчий в 1,23 рази. В обох вікових групах у чоловіків з гіпотиреозом вміст в сироватці крові зТ був нижчий, ніж у чоловіків без гіпотиреозу.

Вплив гіпотиреозу був виражений більшою мірою у чоловіків першого періоду зрілого віку, у яких наявність гіпотиреозу була асоційована зі зниженням вмісту гормону в 2,14 рази. При цьому у чоловіків другого періоду зрілого віку спостерігалось зниження цієї величини у 1,39 рази.

У чоловіків другого періоду зрілого віку в порівнянні з чоловіками першого періоду в 5 разів рідше траплялися випадки не виражених ознак андрогенного дефіциту, але втричі частіше спостерігалися ознаки середньої ступеня виразності і у 18 разів частіше – різко виражені клінічні ознаки андрогенного дефіциту (за шкалою AMS). У молодих чоловіків першого періоду зрілого віку з гіпотиреозом проявилася тенденція до збільшення частоти клінічних ознак андрогенного дефіциту середньої ступеня вираженості за шкалою AMS, а у старших чоловіків другого періоду з гіпотиреозом – достовірно збільшилася частота випадків різко виражених клінічних ознак андрогенного дефіциту.

У чоловіків першого періоду зрілого віку частота гіпогонадізму становила 22,2 %, у тому числі у чоловіків без гіпотиреозу – 8,0 %, а з гіпотиреозом – 40,0 %. У чоловіків другого періоду зрілого віку частота гіпогонадізму становила 55,4 %, у тому числі у чоловіків без гіпотиреозу –

32,0 %, а з гіпотиреозом – 70,0 %, різниця за наявності гіпотиреозу і без нього була у 2,19 рази.

Як бачимо, у чоловіків першого періоду зрілого віку наявність гіпотиреозу справляє істотно більший вплив на формування андрогенного дефіциту, ніж у чоловіків другого періоду зрілого віку. При цьому гіпотиреоз у чоловіків першого періоду зрілого віку більшою мірою асоційований з гормональними, а у чоловіків другого періоду зрілого віку – з клінічними ознаками андрогенного дефіциту.

Результати обстеження відповідають сучасним уявленням про їх зміни, пов'язані з віковими особливостями організму чоловіків, і узгоджуються з даними робіт інших авторів [194, 195, 196].

За вмістом гіпофізарних гормонів в сироватці крові чоловіків двох вікових груп відмінностей виявлено не було. Отже, зниження вмісту тестостерону в крові чоловіків старшої вікової групи не супроводжувалося очікуваним за принципом зворотного зв'язку підвищенням рівнів гонадотропінів в крові. Це може свідчити про зниження з віком порогу чутливості гіпоталамо-гіпофізарної системи до зменшення вироблення тестостерону. Відсутність змін у вмісті пролактину в сироватці крові дозволяє виключити наявність гіперпролактинемії, яка сприяє формуванню андрогенного дефіциту.

У проведеному дослідженні не було визначено відмінностей в рівні ССЗГ. Це свідчить про те, що нижчий вміст в сироватці крові тестостерону і його вільної форми у чоловіків старшої вікової групи обумовлений зниженням синтезу тестостерону, а не його переходом в депоновану форму за рахунок збільшення зв'язування з ССЗГ.

Лише у групі чоловіків першого періоду зрілого віку було виявлено зміну концентрації ССЗГ в сироватці крові, асоційовану з гіпотиреозом. Зниження в 1,8 рази концентрації цього білка, що зв'язує статеві стероїдні гормони, в крові чоловіків першого періоду зрілого віку з гіпотиреозом в

порівнянні з чоловіками без гіпотиреозу можна оцінити як компенсаторну реакцію, спрямовану на підвищення відносної кількості вільного біологічно активного статевого гормону тестостерону при формуванні у них андрогенного дефіциту.

Таким чином, отримані результати відповідають сучасним уявленням про те, що дефіцит андрогенів і вираженість його клінічних ознак збільшуються з віком. Наявність гіпотиреозу асоціюється з формуванням андрогенного дефіциту у молодих чоловіків першого періоду зрілого віку.

Аналіз стану еректильної функції у чоловіків із гіпотиреозом проводили з використанням опитувальника «Міжнародний індекс еректильної функції – 15» (МІЕФ-15). Обстежено 60 чоловіків із первинним гіпотиреозом віком від 21 до 75 років. За результатами анкетування МІЕФ-15 еректильну дисфункцію діагностовано у 43 із них, що становить 72,0 %.

Встановлено, що ЕД достовірно частіше спостерігається в пацієнтів із гіпотиреозом (43 із 60 чоловіків, 72,0 %), ніж у чоловіків із контрольної групи.

Отримані дані виявили вірогідне зниження всіх інтегративних показників МІЕФ-15 у чоловіків із гіпотиреозом порівняно з показниками осіб контрольної групи.

Результати анкетування обстежених хворих підтверджують, що гіпотиреоз є прямим чинником, який негативно впливає на статеву функцію у чоловіків. Крім порушення еректильної функції, у хворих на гіпотиреоз виявлено зниження як частоти виникнення, так і ступеня статевого бажання, а також погіршення оргастичних відчуттів у вигляді зменшення частоти сім'явивержень та оргазмів під час статевих контактів.

З метою визначення впливу додаткових чинників, що впливають на стан еректильної функції чоловіків із гіпотиреозом, проаналізовано стан еректильної функції у 41 хворого з андрогенним дефіцитом і наявністю/відсутністю ожиріння за даними опитувальника МІЕФ-15. Аналіз

результатів анкетування МІЕФ-15 чоловіків із гіпотиреозом, ЕД та андрогенним дефіцитом виявив виражене зниження всіх показників еректильної функції в обстежених обох груп порівняно з контрольною.

Визначення інтегративних показників стану статевої функції в обстежених із гіпотиреозом, андрогенним дефіцитом та ожирінням або нормальною масою тіла показав вірогідне зниження у них усіх параметрів порівняно з контрольною групою. Більш виражене зниження інтегративних показників анкетування МІЕФ-15 в обстежених спостерігалось у пацієнтів з ожирінням.

Результати анкетування обстежених свідчать, що первинний гіпотиреоз належить до безпосередніх чинників, які погіршують статеву функцію у чоловіків. Крім порушення еректильної функції, про що свідчить зниження відповідного інтегративного показника МІЕФ-15 «Еректильна функція», в обстежених виявлено зниження як частоти виникнення, так і ступеня статевого бажання.

Андрогенний дефіцит у чоловіків з різною соматичною патологією порушує фізіологічний і біохімічний субстрати еректильної функції. Ці процеси є зворотними та нормалізуються після медикаментозної компенсації дефіциту тестостерону [197]. Вважається, що поєднане ураження центральної та периферичної ланок регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи у чоловіків із гіпотиреозом, надто за наявності надмірної маси тіла, пов'язано з інволютивними змінами тестикулярної тканини та кори головного мозку, атеросклеротичними процесами та впливом хронічних захворювань [198].

З іншого боку, старіння чоловіків як один з основних станів, що пов'язують із гіпотиреозом і віковим андрогенним дефіцитом, асоціюється з дефектом сигналу трансдукції лютеїнізуючого гормону на клітини Лейдіга, а у чоловіків з ожирінням встановлено дефект продукції тестостерону, який корелює з інсулінорезистентністю та не є наслідком хронічних змін функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарної системи [199].

Отримані дані (зниження показників еректильної функції, оргастичних відчуттів, лібідо) свідчать про присутність порушення гормональної складової регуляції копулятивного циклу у чоловіків із гіпотиреозом на тлі ожиріння.

В умовах Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України нами проведена ДРА чоловікам, хворим на гіпотиреоз. Вивчалися наступні параметри: мінеральна щільність губчастої тканини – окремо кожного хребця поперекового відділу хребта – L1, L2, L3, L4, а також усього проміжку L1 – L4 з міжхребцевими щілинами. Крім того, встановлювали відносні показники: T (peak bone mass) відносно здорових молодих людей в одиницях відхилення SD (standart deviations) і показники у відсотках від рівня здорових молодих людей.

Майже у третини обстежених чоловіків не було жодних скарг на зміни в кістково-м'язової системі. Проте при цілеспрямованому опитуванні встановлено, що найчастіше хворі відзначали постійний біль в руках і ногах, у великих і дрібних суглобах рук і ніг, в ділянці хребта.

При оцінці остеоденситограм спостерігалася демінералізація кісток у таких хворих. При цьому домінувало зниження МЩКТ, яке було виразнішим в L1 і L4. Мінеральна щільність зростала від L1 до L3, але на рівні L4 була на 9,3 % меншою, ніж на рівні L3. Це може свідчити про посилене функціональне навантаження зазначеного хребця.

Слід вказати на значну дисперсію отриманих даних. МЩКТ у пацієнтів з гіпотиреозом знаходилася на рівні в L1 в межах від $0,694 \text{ г/см}^2$ до $1,281 \text{ г/см}^2$, в L2 – від $0,871 \text{ г/см}^2$ до $1,308 \text{ г/см}^2$, в L3 – від $0,984 \text{ г/см}^2$ до $1,387 \text{ г/см}^2$, в L4 – від $0,936 \text{ г/см}^2$ до $1,309 \text{ г/см}^2$. Показник у молодих дорослих хворих перебував у межах від 123 % до 84 %, а показник T – від $(-2,7) \text{ SD}$ до $(+2,5) \text{ SD}$.

Остеопенія різного ступеня тяжкості діагностована у 31,4 % обстежених хворих, у 22,9 % діагностований остеопороз. Нами проаналізовані можливі причини виявлених порушень МЦКТ, враховуючи їх різноспрямовані зміни у чоловіків з гіпотиреозом. При цьому враховували віковий чинник, тривалість захворювання і величину ІМТ.

Отримані результати підтверджують відомі дані, що з віком частота і тяжкість випадків зниження МЦКТ збільшується [200].

Найвиразніший негативний вплив на показники МЦКТ у хворих на гіпотиреоз має тривалість захворювання. Остеопороз у пацієнтів з більшою тривалістю захворювання спостерігався в 2,5 рази частіше, ніж в осіб з терміном хвороби 5-15 років. Отримані результати корелюють з тривалістю замісної терапії левотироксином.

Встановлено, що підвищена маса тіла та ожиріння, які нерідко відзначаються у чоловіків з гіпотиреозом, істотно знижують ризик розвитку остеопорозу і остеопенії у таких осіб.

Слід вказати на недостатню діагностичну інформативність рівнів фосфору і загального кальцію як біохімічних маркерів змін МЦКТ. Вміст кальцію і фосфору в сироватці крові хворих на гіпотиреоз перебував в межах референсних значень, не відрізняючись від показника осіб контрольної групи. У той же час у чоловіків віком понад 60 років відзначалася тенденція до наростання фосфатемії, а також зниження рівня кальцію. При цьому показник концентрації кальцію в сироватці крові достовірно відрізнявся від його рівня у хворих інших вікових груп, а також групи контролю.

Нами не виявлено достовірних відмінностей показників кальціємії і фосфатемії у хворих на гіпотиреоз залежно від тривалості захворювання.

Середня концентрація ЛФ статистично не відрізнялася від відповідного показника контрольної групи. Це підтверджує дані літератури, що ЛФ не належить до специфічних показників кісткового метаболізму, оскільки на її

рівень можуть впливати інші патологічні стани організму, наприклад порушення функціональної здатності печінки [201].

Отримані результати узгоджуються з даними літератури [202, 203] відносно того, що похилий вік і маса тіла є чинниками ризику розвитку остеопорозу. Аналіз отриманих в процесі дослідження даних показав, що у хворих на гіпотиреоз спостерігаються порушення МЩКТ, які проявляється появою остеопенії та остеопорозу хребців поперекового відділу хребта. Ці зміни більше виражені при тривалому анамнезі захворювання на тлі компенсації гіпотиреозу.

При цьому знижується рівень кальціємії, що свідчить про посилення обмінних процесів в кістковій тканині на тлі замісної терапії гіпотиреозу. Головною причиною зниження мінеральної щільності кісток при тривалому застосуванні препаратів тиреоїдних гормонів є посилення метаболізму в кістковій тканині на тлі зниження її пікової маси, яка проявляється демінералізацією кісткових структур [204].

Поява і посилення змін МЩКТ у хворих на первинний гіпотиреоз сприяє погіршенню якості життя і збільшує ризик переломів. Отримані дані свідчать про наявність демінералізації кісткової тканини на тлі замісної терапії гіпотиреозу, вказують на необхідність включення препаратів вітаміну D в комплексну терапію цієї патології ЩЗ.

Рання діагностика тиреоїдної остеопатії і своєчасна корекція порушень обміну кальцію і фосфору може стати важливим засобом профілактики остеопорозу і його ускладнень при гіпотиреозі. Пацієнти зі зниженою функцією ЩЗ належать до групи підвищеного ризику формування вторинного остеопорозу.

Логічним продовженням дисертаційної роботи було вивчення вмісту холекальциферолу в сироватці крові та його кореляційний взаємозв'язок з рівнем тестостерону у чоловіків, хворих на гіпотиреоз. З цією метою в осінній період в ендокринологічному відділенні Тернопільської

університетської лікарні обстежено 52 чоловіки з гіпотиреозом. Залежно від концентрації загального тестостерону в сироватці крові чоловіки були розподілені на дві групи: з андрогенним дефіцитом і з нормальним вмістом тестостерону. Тривалість гіпотиреозу становила від трьох до 27 років.

Визначені при антропометричному обстеженні показники чоловіків з гіпотиреозом першої групи (вміст загального тестостерону в крові нижче 8,0 нмоль/л) показали, що ІМТ достовірно перевищував показники другої групи (із вмістом загального тестостерону понад 12,0 нмоль/л).

Рівень глікемії в групі чоловіків з гіпотиреозом перебував в межах референсного діапазону. Однак у чоловіків з гіпотиреозом незалежно від вмісту тестостерону в крові встановлено інсулінорезистентність, яка супроводжувалася компенсаторною гіперінсулінемією. При цьому у хворих першої групи був достовірно нижчий рівень вітаміну D в сироватці крові і підвищений показник лептину. У порівнянні з чоловіками з нормальним вмістом тестостерону чоловіки з андрогенним дефіцитом були старшими та мали достовірно нижчі рівні 25(OH)D, більш високий рівень інсуліну натще, індекс НОМА-IR, ІМТ.

Встановлено достовірне підвищення рівня лептину у хворих на гіпотиреоз першої та другої груп у порівнянні з особами контрольної групи та у порівнянні між собою першою та другою груп хворих на гіпотиреоз. Вміст 25(OH)D був достовірне знижений у хворих на гіпотиреоз першої групи як у порівнянні з чоловіками другої групи, так і з показниками контрольної групи.

В дослідженні встановлений зворотний кореляційний зв'язок між вмістом холекальциферолу та рівнем ТТГ в крові, ІМТ, рівнем лептину; прямий кореляційний зв'язок між загальним тестостероном і вітаміном D, між рівнем ТТГ і вмістом лептину; ТТГ – з індексом НОМА-IR; лептином і глікемією натще та індексом НОМА.

Зниження продукції тестостерону у чоловіків при гіпотиреозі пояснюють порушенням ферментних систем, відповідальних за утворення андрогенів в яєчках [205]. При цьому для гіпотиреозу притаманна дисліпідемія, при якій спостерігається збільшення вмісту загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеридів [206]. В експерименті встановлено, що збільшення концентрації холестерину в крові негативно впливає на клітини Лейдіга і Сертолі, знижуючи продукцію тестостерону, порушуючи сперматогенез і подальше дозрівання сперматозоїдів [207]. Погіршення параметрів при аналізі сперми має безпосередній зв'язок з ожирінням, при якому часто відзначається андрогенний дефіцит [208]. Попередні дослідження встановили, що ожиріння пов'язане з низьким рівнем 25(OH)D у сироватці крові [209]. Вітамін D бере участь в ліпідному метаболізмі, рецептори до вітаміну D знаходяться і в адипоцитах людини. Дефіцит вітаміну D збільшує вміст внутрішньоклітинного кальцію в адипоцитах, що гальмує ліполітичну відповідь на вплив катехоламінів та посилює ліпогенез [210].

Отримані нами результати узгоджуються з даними трьох попередніх популяційних досліджень [211]. European Male Ageing Study [212] також підтвердило позитивну асоціацію між вмісту 25(OH)D і загального тестостерону. Однак після коригування факторів здоров'я та способу життя достовірних взаємозв'язків не спостерігалось. Асоціація між 25(OH)D з вільним тестостероном істотно змінюється в різних дослідженнях [213, 214, 215], що можна пов'язати з відмінностями у вимірюванні цих показників.

Проведене нами дослідження має декілька сильних сторін і наукову новизну. По-перше, це перше дослідження в Україні, в якому встановлено взаємозв'язок між рівнями 25(OH)D та тестостерону у чоловіків з гіпотиреозом. Таким чином додано нові результати до нечисленних попередніх досліджень. По-друге, це дослідження має сильний контроль якості, оскільки визначення вітаміну D проводилися в сертифікованій

лабораторії в ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України». У той же час слід вказати на деякі обмеження нашого дослідження. Насамперед, внаслідок характеру дослідження ми не в змозі встановити причинно-наслідковий зв'язок між статусом 25(OH)D та андрогенним дефіцитом. По-друге, це дослідження стосується чоловіків з гіпотиреозом, і дані не можуть бути узагальненими для всієї популяції. По-третє, вміст 25(OH)D і тестостерону ми визначали лише одноразово, тому нами не проводився аналіз сезонних змін зазначених показників.

Відомо про факт поступового пов'язаного з віком зниження рівня андрогенів у чоловіків, початок якого відзначається у 30–35-річному віці [216]. Циркуючі в крові концентрації загального тестостерону прогресивно зменшуються на 0,4-2,0 %, а вільного тестостерону – на 1,2 % щорічно [217]. Зі зниженням репродуктивної функції у чоловіків асоціюється старіння чоловічого організму.

Підвищений ризик розвитку клімактеричних розладів спостерігається у чоловіків з еректильною дисфункцією, зниженим лібідом, системними захворюваннями, ожирінням, на тлі лікування препаратами (глюкокортикоїди, антигіпертензивні, психотропні) [218]. За даними тривалих досліджень встановлено, що відсоток чоловіків зі зниженими та субнормальними рівнями тестостерону в крові (менше 12 нмоль/л) зростає з віком: близько 1 % у чоловіків до 40 років, понад 20 % – до 60 років і понад 40 % – до 80 років [219]. Ознаки вікового андрогенодефіциту спостерігаються у 70 % старіючих чоловіків із сексологічними захворюваннями та лише у 12 % сексологічно здорових чоловіків [220].

Вважають, що у чоловіків з низьким рівнями тестостерону в крові симптоми можуть розглядатися як асоціація між синдромом тестостеронового дефіциту і пов'язаними коморбідними станами [221]. Крім того, ці чоловіки можуть мати підвищений ризик смертності порівняно з чоловіками з нормальним рівнем тестостерону в крові [222]. Клінічний дебют

андрогенного дефіциту у чоловіків може супроводжуватись зменшенням м'язової маси та сили, зменшення енергії, поганою концентрацією уваги, зниженням статевого бажання, метаболічними порушеннями [223].

На прикінцевому етапі виконання дисертації нами досліджено ефективність терапії препаратом тестостерону ундеканоату у пацієнтів з гіпотиреозом та андрогенним дефіцитом.

Ін'єкційна форма тестостерону ундеканоату (ТУ) репрезентує перший тривало діючий ін'єкційний препарат тестостерону із задовільним профілем безпеки, який вводиться 4 рази на рік, не призводить до супрафізіологічних підвищень рівня тестостерону в крові, з досягненням його стабільних рівнів [224].

Замісна терапія препаратами тестостерону проводилася 55 чоловікам з гіпотиреозом та клінічно або лабораторно підтвердженим андрогенним дефіцитом. Пацієнти дослідної групи були розподілені на дві підгрупи залежно від призначеного препарату тестостерону. 26 чоловіків першої групи отримували за схемою чотири внутрішньом'язові ін'єкції 4 мл масляного розчину тестостерону ундеканоату.

Середній рівень загального тестостерону в крові обстежених перед початком лікування становив 9,4 моль/л і був вірогідно нижчим від показника контрольної групи ($(19,3 \pm 1,6)$ нмоль/л).

Через 3 місяці після введення препарату тестостерону спостерігалось вірогідне підвищення середньої концентрації загального тестостерону в крові обстежених пацієнтів до $(14,9 \pm 0,87)$ нмоль/л.

Більш виражене вірогідне підвищення середнього рівня загального тестостерону в крові у пацієнтів спостерігалось через 6 місяців (до $(17,24 \pm 0,73)$ нмоль/л). На тлі проведення замісної терапії тестостероном стабілізація рівня загального тестостерону на рівні референсних значень в крові чоловіків з гіпотиреозом спостерігалася і після четвертої ін'єкції порівняно з показником до початку лікування.

Аналіз середніх рівнів ЛГ в крові обстежених чоловіків протягом періоду спостереження засвідчив помірне зниження цього показника приблизно на 20 %: з $(4,8 \pm 0,4)$ мМО/мл перед початком лікування до $(3,8 \pm 0,7)$ мМО/мл після четвертої ін'єкції, але різниця була невірогідною.

Одним з відомих і поширених негативних ефектів тривалої замісної терапії тестостероном є стимуляційний вплив останнього на еритропоетичну функцію кісткового мозку, клінічними проявами якого є збільшення числа еритроцитів крові, гемоглобіну та підвищення гематокриту [225]. З метою визначення безпеки та переносимості застосування ін'єкційної форми тестостерону ундеканоату у обстежених пацієнтів до початку терапії та через 9 місяців періоду спостереження були визначені вищевказані показники. У обстежених нами чоловіків середні показники еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту після закінчення замісної терапії препаратом вірогідно не змінювалися.

Безпеку застосування ін'єкцій тестостерону ундеканоату забезпечували шляхом контролю динаміки сироваткових рівнів ПСА – маркера раку передміхурової залози, об'єму передміхурової залози, пальпаторного обстеження передміхурової залози та опитування пацієнтів на візиті перед черговою ін'єкцією на предмет скарг з боку інших органів і систем.

Середні показники ПСА через 9 місяців після початку терапії тестостероном зростали менше, ніж на 10 % від початкових: від $(1,46 \pm 0,28)$ нг/мл до $(1,64 \pm 0,22)$ нг/мл. Збільшення об'єму передміхурової залози в обстежених пацієнтів в динаміці застосування препарату тестостерону також було невірогідним: перед початком лікування об'єм становив $(32,3 \pm 1,8)$ см³, після курсу лікування – $(34,9 \pm 1,9)$ см³.

Андрогенний дефіцит у чоловіків залишається глобальною проблемою, оскільки епідеміологічні дослідження виявили прогресуючий дефіцит тестостерону у чоловіків старших вікових груп, асоційований з коморбідною патологією, у тому числі з гіпотиреозом [226].

За результатами проведених досліджень, середній вміст тестостерону на тлі проведення протягом дев'яти місяців ін'єкційним препаратом тестостерону пролонгованої дії зріс вдвічі порівняно із початковим показником і перебував в межах референсних значень, прийнятих для дорослих чоловіків.

Хоча, показник середньої концентрації загального тестостерону через 9 місяців спостереження в абсолютних цифрах не досягав аналогічного показника контрольної групи, вірогідної різниці між ними не спостерігалось ((16,83 ± 0,75) нмоль/л vs (20,02±0,81) нмоль/л).

Проведене визначення відсотка підвищення рівнів тестостерону в крові обстежених по закінченні терміну спостереження порівняно з початковими показниками показало, що середній відсоток приросту рівня тестостерону у обстежених нами пацієнтів становив понад 100 %. При цьому відзначали значні індивідуальні коливання цього показника (від 64,0 % до 138,1 %). Як бачимо, вміст тестостерону в окремих пацієнтів із гіпотиреозом та андрогенним дефіцитом через 9 місяців після введення препарату зростає більше, ніж утрічі. Більший приріст вмісту тестостерону спостерігався у пацієнтів із нижчими початковими рівнями гормону.

Аналіз отриманих даних засвідчив більш низькі початкові рівні загального тестостерону у пацієнтів віком понад 50 років ((7,61 ± 0,72) нмоль/л) порівняно з групою до 50 років ((9,23 ± 0,87) нмоль/л), хоча різниця була невірогідною. Протягом періоду спостереження на тлі прийому замісної терапії у групі чоловіків з гіпотиреозом та андрогенним дефіцитом відзначалася більш високі середні рівні загального тестостерону порівняно з пацієнтами старше 50 років. Так, у обстежених чоловіків віком до 50 років середня концентрація загального тестостерону після другої ін'єкції препарату становила (16,4 ± 1,3) нмоль/л, тоді як у чоловіків старше 50 років цей показник дорівнював (13,92 ± 0,81) нмоль/л, однак різниця між показниками була невірогідною. Аналогічна тенденція спостерігалася після

третього введення препарату: відбулося вірогідне зростання середньої концентрації загального тестостерону в обох групах, однак показники вмісту гормону у чоловіків віком до 50 років були вищими і досягали рівнів загального тестостерону осіб контрольної групи ((19,15 ± 1,65) нмоль/л vs (20,02 ± 0,81) нмоль/л, відповідно). Після четвертої ін'єкції препарату відзначалася вірогідна різниця в показниках вмісту загального тестостерону між двома групами пацієнтів: у хворих до 50 років його середній рівень становив (19,41 ± 1,60) нмоль/л, а в групі чоловіків віком понад 50 років – (15,60 ± 0,78) нмоль/л.

Тому можна стверджувати про більш високу ефективність замісної терапії масляним розчином тестостерону ундеканоату для досягнення компенсації стану андрогенного дефіциту у чоловіків молодших вікових груп. Це можна пояснити більш низькими початковими рівнями загального тестостерону у чоловіків старше 50 років за рахунок вікового андрогенного дефіциту.

Крім того, більш високі рівні загального тестостерону у пацієнтів віком до 50 років можуть бути свідченням феномену настання швидшого покращення клінічної симптоматики андрогенного дефіциту у чоловіків молодших вікових категорій. Встановлено, що клінічні прояви андрогенного дефіциту в обстежених пацієнтів із гіпотиреозом характеризувалися порушеннями статевої функції, хронічною втомою, погіршенням самопочуття, швидкою втомлюваністю, проблемами зі сном, погіршенням когнітивних функцій, апатією, тривожністю, депресією, знервованістю та роздратованістю, відчуттям агресивності, зниженням працездатності, активності, підвищеною пітливістю, відчуттям жару та почервонінням обличчя.

Аналіз індивідуальних показників рівнів ЛГ в сироватці крові пацієнтів обох груп показав значний їх поліморфізм, що може бути свідченням дисбалансу гормональної регуляції гіпофізарно-гонадної системи, внаслідок

поєднаного ураження центральної і периферичної ланок у чоловіків з гіпотиреозом та андрогенним дефіцитом.

Описана в літературі транзиторна масляна мікроемболія легенів (pulmonary oily microembolism – POME), яка спричинює кашель і респіраторний дистрес після внутрішньом'язового введення масляного розчину тестостерону ундеканоату у обстежених пацієнтів не спостерігалася [226]. Побічні ефекти приймання препарату тестостерону ундеканоату тривалої дії спостерігалися рідко, не призводили до погіршення стану пацієнтів і не потребували відміни препарату та додаткових медичних призначень.

Отримані результати засвідчили, що використання ін'єкційного тестостерону ундеканоату тривалої дії приводить до нормалізації рівнів загального тестостерону в крові чоловіків із гіпотиреозом та андрогенним дефіцитом, а рівні ЛГ у цих пацієнтів вірогідно не змінюються.

Літературні дані стосовно використання препаратів тестостерону у чоловіків з андрогенним дефіцитом, зумовленим віковим зниженням концентрації тестостерону в крові або в асоціації з коморбідними станами, в тому числі з гіпотиреозом, є неоднозначні, оскільки застосовувалися різні препарати тестостерону з різною тривалістю. В більш ранніх роботах використовували пероральний ТУ, гелеві препарати тестостерону, ін'єкційні форми тестостерону енантату і суміш чотирьох ефірів тестостерону [227].

У більш пізніх роботах застосовували ін'єкційний ТУ [228]. Тривалі дослідження підтверджують клінічну ефективність ТУ в підтриманні терапевтичних рівнів тестостерону [229]. Однак, на думку деяких авторів, у молодих чоловіків віком до 50 років з класичним гіпогонадизмом співвідношення успіх/ризик є сприятливим, але клінічні успіхи терапії тестостероном у чоловіків старше 65 років із залежним від віку зниженням рівнів тестостерону в крові та асоційованих з коморбідними станами тривалі ефекти введення препаратів тестостерону та ризику несприятливих ефектів

адекватно не оцінюються навіть у великих рандомізованих дослідженнях. Тому загальна політика терапії тестостероном у чоловіків старшого віку з андрогенним дефіцитом та успіхи на даний час повинні бути продемонстровані в рандомізованих довготривалих дослідженнях [230].

Тривалі рандомізовані дослідження необхідні для остаточного визначення ризиків і успіхів терапії тестостероном у чоловіків старших вікових груп із залежним від віку зниженням рівнів тестостерону в крові, асоційованих з коморбідними станами.

Таким чином, встановлення взаємозв'язків андрогенного дефіциту, недостатності вітаміну D і структурно-функціонального стану кісткової тканини у чоловіків з гіпотиреозом дозволило розробити нову концепцію комплексної профілактики дефіциту вітаміну D, андрогенного дефіциту та зниження ризику порушень мінеральної щільності кісткової тканини у цієї категорії пацієнтів.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено нове вирішення актуального завдання внутрішньої медицини – встановлення взаємозв'язків андрогенного дефіциту, недостатності вітаміну D і структурно-функціонального стану кісткової тканини у чоловіків з гіпотиреозом із розробкою нової концепції комплексної профілактики дефіциту вітаміну D, андрогенного дефіциту та зниження ризику порушень мінеральної щільності кісткової тканини.

1. Знижений вміст загального тестостерону виявлено у 42,2 % хворих на первинний гіпотиреоз. При цьому у 17,8 % пацієнтів рівень загального тестостерону у крові був нижчим 8,0 нмоль/л, що є ознакою абсолютного дефіциту тестостерону, а в 24,4 % чоловіків показник перебував у межах від 8,0 до 12,0 нмоль/л, що свідчило про часткову андрогенну недостатність.

Рівні секс-стероїд-зв'язуючого (ССЗГ) були вірогідно зниженими у 46,7 % хворих на гіпотиреоз у порівнянні з показниками контрольної групи.

Ступінь компенсації гіпотиреозу вірогідно не впливав на середні рівні гонадотропних і статевих гормонів. У чоловіків із гіпотиреозом виявлено вірогідне зниження коефіцієнта тестостерон/лютеїнізуючий гормон (Т/ЛГ). Отримані дані можуть свідчити про поєднане ураження центральної та периферичної ланок гіпофізарно-гонадної системи у чоловіків із гіпотиреозом.

2. Наявність гіпотиреозу у чоловіків другого періоду зрілого віку в 70 % випадків асоційована з андрогенним дефіцитом, але, порівняно з чоловіками першого періоду зрілого віку, в другому періоді більшою мірою виражені клінічні ознаки андрогенного дефіциту.

Наявність гіпотиреозу стирає вікові відмінності у вмісті загального і вільного тестостерону в крові чоловіків; у чоловіків першого періоду зрілого віку негативний рівень тестостерону асоціюється з рівнем тиреотропного гормону (ТТГ).

3. Еректильна дисфункція вірогідно частіше трапляється в пацієнтів із гіпотиреозом (43 із 60 чоловіків, 72,0 %), ніж у чоловіків із контрольної групи. Встановлено вірогідне зниження всіх інтегративних показників МІЕФ-15 у чоловіків із гіпотиреозом порівняно з показниками осіб контрольної групи. Аналіз результатів анкетування МІЕФ-15 чоловіків із гіпотиреозом, ЕД та андрогенним дефіцитом виявив виражене зниження всіх показників еректильної функції в обстежених обох груп порівняно з контрольною.

4. Порушення мінеральної щільності кісткової тканини, які проявляються розвитком остеопенії та остеопорозу, спостерігаються за даними остеоденситограм у 54,3 % чоловіків, хворих на первинний гіпотиреоз. Найбільш виражений негативний вплив на щільність кісткової тканини у хворих на гіпотиреоз має тривалість захворювання. Остеопороз у пацієнтів з більшою тривалістю захворювання спостерігається в 2,5 рази частіше, ніж в осіб з терміном хвороби 5-15 років. Виразність змін мінеральної щільності кісткової тканини прямо пропорційно залежить від віку, тривалості замісної терапії препаратами тиреоїдних гормонів і обернено пропорційно – від індексу маси тіла (ІМТ).

У чоловіків з гіпотиреозом встановлено дефіцит вітаміну D як на тлі андрогенного дефіциту ($(13,9 \pm 1,7)$ нг/мл), так і з нормальним вмістом загального тестостерону ($(19,6 \pm 1,8)$ нг/мл).

У дослідженні встановлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем загального тестостерону і вітаміном D ($r=0,16$; $p<0,05$), між рівнем ТТГ і вмістом лептину ($r=0,28$; $p<0,05$); ТТГ – з індексом НОМА-IR ($r=0,34$; $p<0,05$); лептином і глікемією натще ($r=0,34$; $p<0,05$) та індексом НОМА ($r=0,36$; $p<0,05$).

Зворотний кореляційний зв'язок спостерігався між вмістом вітаміну D та рівнем ТТГ в крові ($r= -0,26$; $p<0,05$), ІМТ ($r= -0,32$; $p<0,01$), рівнем лептину ($r= -0,37$; $p<0,05$).

5. На тлі проведення замісної терапії тестостероном стабілізація рівня загального тестостерону на рівні референсних значень в крові чоловіків з гіпотиреозом спостерігалася через 9 міс спостереження порівняно з показником до початку лікування. Використання ін'єкційного тестостерону ундеканоату тривалої дії приводить до нормалізації рівнів загального тестостерону в крові чоловіків із гіпотиреозом та андрогенним дефіцитом.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У чоловіків середнього віку з гіпотиреозом рекомендується визначення вмісту андрогенів в крові для виявлення синдрому андрогенного дефіциту.

2. Отримані результати стосовно участі вітаміну D в патогенезі гіпотиреозу вказують на доцільність проведення скринінгу вмісту вітаміну D у пацієнтів з тиреоїдною патологією. При лікуванні гіпотиреозу слід досягати оптимального рівня 25(OH)D – від 30 до 50 нг/мл.

3. На підставі порівняльного аналізу стану кісткової тканини хворих на гіпотиреоз та практично здорових осіб рекомендується визначати вміст вітаміну D та показники структурно-функціонального стану кісткової тканини у таких пацієнтів з метою своєчасного проведення лікувально-профілактичних заходів.

4. З метою ранньої діагностики порушень структурно-функціонального стану кісткової тканин при гіпотиреозі запропоновано оцінювати чинники ризику її втрати (тривалість хвороби, доза препаратів тиреоїдних гормонів) та асоційовані з нею клінічні прояви, що дає можливість здійснювати ефективну профілактику остеопорозу та його ускладнень.

5. Пацієнтам із гіпотиреозом та андрогенною недостатністю рекомендується використання ін'єкційного тестостерону ундеканоату тривалої дії, яке є безпечним та приводить до нормалізації рівнів загального тестостерону в крові.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Qaseem A, Horwitch CA, Vijan S, Etcheandia-Ikobaltzeta I, Kansagara D; for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Testosterone Treatment in Adult Men with Age-Related Low Testosterone: A Clinical Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2020;172(2):126-33.
2. Sandher RK, Aning J. Diagnosing and managing androgen deficiency in men. *Practitioner.* 2017;261(1803):19-22.
3. Mulligan T, Frick MF, Zuraw QC, Stemhagen A, Mcwhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int J Clin Pract.* 2006;60(7):762-9.
4. Grossmann M, Wu FC. Male androgen deficiency: a multisystem syndrome. *Asian J Androl.* 2014;16(2):159-60.
5. Rastrelli G, Fillipi S, Sforza A. Metabolic syndrome in male hypogonadism. *Front Horm Res.* 2018;49:131-55.
6. Corona G, Bianchini S, Sforza A, Vignozzi L, Maggi M. Hypogonadism as a possible link between metabolic diseases and erectile dysfunction in aging men. *Hormones (Athens).* 2015;14(4):569-78.
7. Ebrahimi F, Christ-Crain M. Metabolic syndrome and hypogonadism-two peas in a pod. *Swiss Med Wkly.* 2016;21(146):4283.
8. Morgentaler A, Zitzmann M, Traish AM, Fox AW, Jones TH, Maggi M, et al. Fundamental concepts regarding testosterone deficiency and treatment: International Expert Consensus Resolutions. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(7):881-96.
9. Khripun I, Vorobyev S, Belousov I, Kogan M, Zitzmann M. Influence of testosterone substitution on glycemic control and endothelial markers in men with newly diagnosed functional hypogonadism and type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Aging male.* 2019;22(4):241-9.

10. Поворознюк ВВ. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті): У 3-х томах. К.; 2009. 664 с.
11. Golds G, Houdek D, Arnason T. Male Hypogonadism and Osteoporosis: The Effects, Clinical Consequences, and Treatment of Testosterone Deficiency in Bone Health. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:4602129.
12. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, Okosieme OE. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5):301-16.
13. Паньків ВІ. Практична тиреоїдологія. Донецьк: Видавець Заславський О.Ю.; 2011. 224 с.
14. Бобирьова ЛЄ, Городинська ОЮ. Тиреоїдна патологія та стан йодної забезпеченості в Полтавській області через 20 років після аварії на ЧАЕС. *Світ медицини та біології.* 2013;43(1):8-14.
15. Бондаренко ВО, Співак ЖС. Підходи до терапії неплідності у чоловіків, хворих на гіпотиреоз. *Ендокринологія.* 2014;19(4):278-9.
16. Komisarenko YuI, Bobryk MI. Vitamin D Deficiency and Immune Disorders in Combined Endocrine Pathology. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:600.
17. Tajar A, Forti G, O'Neill TW, Lee DM, Silman AJ, Finn JD, et al.; EMAS Group. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1810-8.
18. Maggi M, Schulman C, Quinton R, Langham S, Uhl-Hochgraeber K. The burden of testosterone deficiency syndrome in adult men: economic and quality-of-life impact. *J Sex Med.* 2007;4:1056-69.
19. Yeap BB, Grossmann M, McLachlan RI, Handelsman DJ, Wittert GA, Conway AJ, et al. Endocrine Society of Australia position statement on male

hypogonadism (part 1): assessment and indications for testosterone therapy. *Med J Aust.* 2016;205:173-8.

20. Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, Arver S, Kalinchenko S, Tishova Y, et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *Aging Male.* 2015;18(1):5-15.

21. Davidiuk AJ, Broderick GA. Adult-onset hypogonadism: evaluation and role of testosterone replacement therapy. *Transl Androl Urol.* 2016;5(6):824-33.

22. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:1715-44.

23. Bhasin S, Pencina M, Jasuja GK, Travison TG, Coviello A, Orwoll E, et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy nonobese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2430-9.

24. Sartorius G, Spasevska S, Idan A, Turner L, Forbes E, Zamojska A, et al. Serum testosterone, dihydrotestosterone and estradiol concentrations in older men self-reporting very good health: the Healthy Man Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77:755-63.

25. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):724-31.

26. Sikaris K, McLachlan RI, Kazlauskas R, de Kretser D, Holden CA, Handelsman DJ. Reproductive hormone reference intervals for healthy fertile young men: evaluation of automated platform assays. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5928-36.

27. Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, Handelsman DJ, Hankey GJ, Norman PE, et al. Reference ranges and determinants of testosterone, dihydrotestosterone, and estradiol levels measured using liquid chromatography-tandem mass spectrometry in a population-based cohort of older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:4030-9.
28. Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, Handelsman DJ, Hankey GJ, Almeida OP, et al. In older men an optimal plasma testosterone is associated with reduced all-cause mortality and higher dihydrotestosterone with reduced ischemic heart disease mortality, while estradiol levels do not predict mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:E9-18.
29. Corona G, Rastrelli G, Morelli A, Vignozzi L, Mannucci E, Maggi M. Hypogonadism and metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2011;34:557-67.
30. Saad F, Aversa A, Isidori AM, Gooren LJ. Testosterone as potential effective therapy in treatment of obesity in men with testosterone deficiency: a review. *Curr Diabetes Rev.* 2012;8:131-43.
31. Tsujimura A, Miyagawa Y, Takezawa K, Okuda H, Fukuhara S, Kiuchi H, et al. Is low testosterone concentration a risk factor for metabolic syndrome in healthy middle-aged men? *Urology.* 2013;82:814-9.
32. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A, et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol.* 2005;63(3):280-93.
33. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4335-43.
34. Zitzmann M, Brune M, Vieth V, Nieschlag E. Monitoring bone density in hypogonadal men with phalangeal ultrasound. *Bone.* 2002;31:422-9.

35. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, Cauley JA, et al. Lessons from the Testosterone Trials. *Endocr Rev.* 2018;39:369-86.
36. Corona G, Mannucci E, Ricca V, Lotti F, Boddi V, Bandini E, et al. The age-related decline of testosterone is associated with different specific symptoms and signs in patients with sexual dysfunction. *Int J Androl.* 2009;32(6):720-8.
37. Kapoor D, Aldred H, Clark S, Channer KS, Jones TH. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care.* 2007;30:911-7.
38. Pugh PJ. Testosterone treatment for men with chronic heart failure. *Heart.* 2004;90(4):446-7.
39. Beilin J, Ball EMA, Favaloro JM, Zajac JD. Effect of the androgen receptor CAG repeat polymorphism on transcriptional activity: specificity in prostate and non-prostate cell lines. *J Mol Endocrinol.* 2000;25:85-96.
40. Schneider G, Nienhaus K, Gromoll J, Heuft G, Nieschlag E, Zitzmann Michael. Depressive symptoms in men aged 50 years and older and their relationship to genetic androgen receptor polymorphism and sex hormone levels in three different samples. *American Journal of Geriatric Psychiatry.* 2011;19(3):274-83.
41. Zitzman M, Brune M, Kornmann G, Gromoll J, Junker R, Nieschlag E. The CAG repeat polymorphism androgen receptor gene affects bone density and bone metabolism in healthy males. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55:649-57.
42. Zitzman M, Depenbusch M, Gromoll J, Nieschlag E. Prostate volume and growth in testosterone-substituted hypogonadal men are dependent on the CAG repeat polymorphism of the androgen receptor gene: a longitudinal pharmacogenetic study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(5):2049-54.

43. Кравченко ВІ, Постол СВ. Динаміка захворюваності на патологію щитоподібної залози в Україні. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2011;3(35):26-31.
44. Visser WE, Friesema ECH, Jansen J, Visser TJ. Thyroid hormone transport in and out of cells. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2008;19(2):50-6.
45. Carani C, Isidori A, Granata A, Carosa E, Maggi M, Lenzi A, et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J. Endocrinol. Metab.* 2005;90:6472-9.
46. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros J-J, et al. Investigation, treatment and monitoring international of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU recommendations. *International J of Andrology*. 2005;28:125-7.
47. Crawford M, Kennedy L. Testosterone replacement therapy: role of pituitary and thyroid in diagnosis and treatment. *Transl Androl Urol*. 2016;5(6):850-8.
48. Лучицький ЄВ, Лучицький ВЄ, Тронько МД. Чоловічий гіпогонадізм. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017;13:281-9.
49. Brody S. The Relative Health Benefits of Different Sexual Activities. *Journal of Sexual Medicine*. 2010;7:1336-61.
50. Skeldon SC, Cheng L, Morgan SG, Detsky AS, Goldenberg SL, Law MR. Erectile Dysfunction Medications and Treatment for Cardiometabolic Risk Factors: A Pharmacoepidemiologic Study. *J Sex Med*. 2017;14(12):1597-605.
51. Izza EF, Rosen RC. Definition and classification of erectile dysfunction: report of the Nomenclature Committee of the International Society of Impotence Research. *Int J Impot Res*. 1999;11:141-3.
52. Oyelade BO, Jemilohun AC, Aderibigbe SA. Prevalence of erectile dysfunction and possible risk factors among men of South-Western Nigeria: a population based study. *Pan Afr Med J*. 2016;24:124.

53. Quilter M, Hodges L, von Hurst P, Borman B, Coad J. Male Sexual Function in New Zealand: A Population-Based Cross-Sectional Survey of the Prevalence of Erectile Dysfunction in Men Aged 40-70 Years. *J Sex Med.* 2017;14(7):928-36.
54. Meena BL, Kochar DK, Agarwal TD, Choudhary R, Kochar A. Association between erectile dysfunction and cardiovascular risk in individuals with type 2 diabetes without overt cardiovascular disease. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2009;29(4):150-4.
55. Gandaglia G, Briganti A, Jackson G, Kloner RA, Montorsi F, Montorsi P, Vlachopoulos C. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Eur Urol.* 2014;65(5):968-78.
56. Kaya E, Sikka SC, Gur S. A comprehensive review of metabolic syndrome affecting erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2015;12(4):856-75.
57. Iacona R, Bonomo V, Di Piazza M, Sansone A, Usala M, Novo S, Pavone C. Five-year prospective study on cardiovascular events, in patients with erectile dysfunction and hypotestosterone. *Arch Ital Urol Androl.* 2017;89(4):313-5.
58. Zhang X, Yang B, Li N, Li H. Prevalence and Risk Factors for Erectile Dysfunction in Chinese Adult Males. *J Sex Med.* 2017;14(10):1201-8.
59. Nikoobakht MR, Aloosh M, Nikoobakht N, Mehri AR, Biniiaz F, Karjalainen MA. The role of hypothyroidism in male infertility and erectile dysfunction. *Urol J.* 2012;9(1):405-9.
60. Keller J, Chen YK, Lin HC. Hyperthyroidism and erectile dysfunction: A population-based case-control study. *International Journal of Impotence Research.* 2012;24(6):242-6.
61. Goodman N, Guay A, Dandona P, Dhindsa S, Faiman C, Cunningham G et al. American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology Position Statement on the Association of Testosterone and Cardiovascular Risk. *Endocr Pract.* 2015;21:1066-73.

62. Sun J, Hui C, Xia T, Xu M, Deng D, Pan F, Wang Y. Effect of hypothyroidism on the hypothalamic–pituitary–ovarian axis and reproductive function of pregnant rats. *BMC Endocr Disord*. 2018;18:30
63. Gabrielson AT, Sartor RA, Hellstrom WJG. The Impact of Thyroid Disease on Sexual Dysfunction in Men and Women. *Sex Med Rev*. 2019;7(1):57-70.
64. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JL, et al., American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract*. 2012 Nov-Dec;18(6):988-1028.
65. Clark BJ, Prough RA, Klinge CM. Mechanisms of Action of Dehydroepiandrosterone. *Vitam. Horm*. 2018;108:29-73.
66. Davey RA, Grossmann M. Androgen Receptor Structure, Function and Biology: From Bench to Bedside. *Clin Biochem Rev*. 2016;37(1):3-15.
67. Morais RD, Nóbrega RH, Gómez-González NE, Schmidt R, Bogerd J, França LR, Schulz RW. Thyroid hormone stimulates the proliferation of Sertoli cells and single type A spermatogonia in adult zebrafish (*Danio rerio*) testis. *Endocrinology*. 2013;154(11):4365-76.
68. Wagner MS, Wajner SM, Maia AL. The Role of Thyroid Hormone in Testicular Development and Function. *J Endocrinol*. 2008;199(3): 351-65.
69. Cristovao FC, Bisi H, Mendonca BB, Bianco AC, Bloise W. Severe and mild neonatal hypothyroidism mediate opposite effects on Leydig cells of rats. *Thyroid*. 2002;12:13-8.
70. Rey-Ares V, Rossi SP, Dietrich KG, Köhn F-M, Schwarzer JU, Welter H, et al. Prostaglandin E₂ (PGE₂) is a testicular peritubular cell-derived factor involved in human testicular homeostasis. *Mol Cell Endocrinol*. 2018;473:217-24.

71. Deng SB, Jing XD, Wei XM, Du J-L, Liu Y-J, Qin Q, et al. Triiodothyronine promotes the proliferation of epicardial progenitor cells through the MAPK/ERK pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;486(2):372-7.
72. Kohrle J. Thyroid hormone transporters in health and disease: advances in thyroid hormone deiodination. *Best Practice Research. Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2007;21:173-91.
73. Baburski AZ, Andric SA, Kostic TS. Luteinizing hormone signaling is involved in synchronization of Leydig cell's clock and is crucial for rhythm robustness of testosterone production. *Biol Reprod.* 2019;100(5):1406-15.
74. Mendis-Handagama SM, Siril Ariyaratne HB. Leydig cells, thyroid hormones and steroidogenesis. *Indian Journal of Experimental Biology.* 2005;43:939-62.
75. La Vignera S, Vita R. Thyroid dysfunction and semen quality. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2018;32:2058738418775241.
76. Holsberger DR, Cooke PS. Understanding the role of thyroid hormone in Sertoli cell development: a mechanistic hypothesis. *Cell Tissue Res.* 2005;322(1):133-40.
77. Sanyal T, Dutta D, Shivprasad KS, Ghosh S, Mukhopadhyay S, Chowdhury S. Gynaecomastia as the initial presentation of thyrotoxicosis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(2):352-3.
78. Балаболкин МИ, Клебанова МИ, Креминская ВМ. Фундаментальная и клиническая тиреоидология: руководство. М.: Медицина; 2007. 816 с.
79. Boloña ER, Uruga MV, Haddad RM, Tracz MJ, Sideras K, Kennedy CC, Caples SM, Erwin PJ, Montori VM. Testosterone use in men with sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:20-8.

80. Шелковникова ТВ, Догадин СА. Современные представления о взаимосвязи гормонов щитовидной железы и гонад у мужчин. Сибирское медицинское обозрение. 2013;1:9-14.
81. Кравчун НА, Чернявская ИВ. Гипотиреоз: эпидемиология, диагностика, опыт лечения. Проблеми ендокринної патології. 2011;3:27-34.
82. Chaker L, Baumgartner C, den Elzen WP, Ikram MA, Blum MR, Collet T-H, et al. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Stroke Events and Fatal Stroke: An Individual Participant Data Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):2181-91.
83. Kumar A, Chaturvedi PK, Mohanty BP. Hypoandrogenaemia is associated with subclinical hypothyroidism in men. *Int J Androl.* 2007;30(1):14-20.
84. Величко ДН, Аббакумова ТЕ, Струнина ЮЗ, Крамаренко АВ, Несповитая МГ. Субклинический гипотиреоз – фактор мужского бесплодия. *Амурский медицинский журнал.* 2017;1(17):59-60.
85. Bates JN, Kohn TP, Pastuszak AW. Effect of Thyroid Hormone Derangements on Sexual Function in Men and Women. *Sex Med Rev.* 2018. pii: S2050-0521(18)30108-2.
86. Courtois F, Carrier S, Charvier K, Guertin PA, Journel NM. The control of male sexual responses. *Curr Pharm Dis.* 2013;19(24):4341-56.
87. Krassas GE, Tziomalos K, Papadopoulou F, Pontikides N, Perros P. Erectile dysfunction in patients with hyper- and hypothyroidism: how common and should we treat. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1815-9.
88. Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, Dobs A, Snyder PJ, Cunningham G, et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(8):2839-53.

89. Brock G, Heiselman D, Maqqi M. Effect of T solution 2 % on T concentration, sex drive and Energy in Hypogonadal men: results of a placebo-controlled study. *J Urol*. 2016;195(3):699-705.
90. Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, Grunwald GK, Maddox TM, Bradley SM, et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA*. 2013;310(17):1829-36.
91. Hackett GI. Testosterone Replacement Therapy and Mortality in Older Men. *Drug Saf*. 2016;39(2):117-30.
92. Sharma B, Prakash V, Agrawal N, Singh S. Prevalence of male osteoporosis in India. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16:519.
93. Povoroznjuk VV, Dzerovich NI, Karasevskaya TA. Bone mineral density in Ukrainian women of different age. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;119:243-52.
94. Williams GR, Bassett JHD. Thyroid diseases and bone health. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(1):99-109.
95. Bassett JH, Williams GR. Role of thyroid hormones in skeletal development and bone maintenance. *Endocr Rev*. 2016;37(2):135-87.
96. Кравченко ВІ, Постол СВ. Частота патології щитоподібної залози в Україні. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2011;3:26-31.
97. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, MacDonald TM, Morris AD, Leese GP. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):186-93.
98. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Influence of hyper- and hypothyroidism, and the effects of treatment with antithyroid drugs and levothyroxine on fracture risk. *Calcif Tissue Int*. 2005;77(3):139-44.

99. Wirth CD, Blum MR, da Costa BR, Baumgartner C, Collet TH, Medici M, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk for fractures: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;161(3):189-99.
100. Grimnes G, Emaus N, Joakimsen RM, Figenschau Y, Jorde R. The relationship between serum TSH and bone mineral density in men and postmenopausal women: the Tromso study. *Thyroid.* 2008;18(11):1147-55.
101. Pankiv IV. Effect of vitamin D supplementation on insulin resistance in patients with hypothyroidism. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2017;13(6):80-83.
102. López PJT, López CF, de Mora FN, Montes JAR, Albero JS, Mañez AN, et al. Osteoporosis in patients with subclinical hypothyroidism treated with thyroid hormone. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2011;8(3):44-8.
103. Kim D. The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases. *Int J Mol Sci.* 2017;18(9). pii: E1949.
104. Wehr E, Pilz S, Boehm BO, März W, Obermayer-Pietsch B. Association of vitamin D status with serum androgen levels in men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73:243-8.
105. Tak YJ, Lee JG, Kim YJ, Park NC, Kim SS, Lee S, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and testosterone deficiency in middle-aged Korean men: a cross-sectional study. *Asian J Androl.* 2015;17:324-8.
106. Murphy E, Williams GR. The thyroid and the skeleton. *Clin Endocrinol.* 2004;61(3):285-98.
107. Сидорчук ІЙ, Пашковська НВ, Паньків ВІ. Тиреопатії в Карпатському регіоні. Чернівці: Медуніверситет; 2007. 440 с.
108. Peeters RP. Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1404-4.
109. Karimifar M, Esmaili F, Salari A, Kachuei A, Faragzadegan Z, Karimifar M. Effects of Levothyroxine and thyroid stimulating hormone on bone loss in patients with primary hypothyroidism. *J Res Pharm Pract.* 2014;3(3):83-7.

110. Samelson EJ, Hannan MT. Epidemiology of osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2006;8(1):76-83.
111. Ночевная ЛБ, Павленко ОА, Килина ОЮ, Столярова ВА. Состояние костной ткани у больных с впервые выявленным гипотиреозом. *Сибирский медицинский журнал.* 2011;26(4):189-93.
112. Gyawali P, Takanche JS, Shrestha RK, Bhattarai P, Khanal K, Risal P, et al. Pattern of thyroid dysfunction in patients with metabolic syndrome and its relationship with components of metabolic syndrome. *Diabetes Metab J.* 2015;39(1):66-73.
113. Diez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4890-7.
114. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet.* 2017;390(10101):1550-62.
115. Razvi S, Korevaar TIM, Taylor P. Trends, determinants, and associations of treated hypothyroidism in the United Kingdom, 2005–2014. *Thyroid.* 2019;29(2):174-82.
116. Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *J Biol Chem.* 2010;285(33):25103-8.
117. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev.* 2002;23(1):38-89.
118. Bassett JH, Williams GR. Critical role of the hypothalamic–pituitary–thyroid axis in bone. *Bone.* 2008;43(3):418-26.
119. Visser WE, Friesema EC, Visser TJ. Minireview: thyroid hormone transporters: the knowns and the unknowns. *Mol Endocrinol.* 2011;25(1):1-14.
120. Williams AJ, Robson H, Kester MH, van Leeuwen JP, Shalet SM, Visser TJ, Williams GR. Iodothyronine deiodinase enzyme activities in bone. *Bone.* 2008;43(1):126-34.

121. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest.* 2012;122(9):3035-43.
122. Huffmeier U, Tietze HU, Rauch A. Severe skeletal dysplasia caused by undiagnosed hypothyroidism. *Eur J Med Genet.* 2007;50(3):209-15.
123. Bours SP, van Geel TA, Geusens PP, Janssen MJ, Janzing HM, Hoffland GA, Willems PC, van den Bergh JP. Contributors to secondary osteoporosis and metabolic bone diseases in patients presenting with a clinical fracture. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1360-7.
124. Blum MR, Bauer DC, Collet TH, Fink HA, Cappola AR, da Costa BR, et al., Thyroid Studies Collaboration. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *JAMA.* 2015;313(20):2055-65.
125. Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients. *Thyroid.* 2002;12(5):411-9.
126. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(12):4278-89.
127. Quan ML, Pasiaka JL, Rorstad O. Bone mineral density in well-differentiated thyroid cancer patients treated with suppressive thyroxine: a systematic overview of the literature. *J Surg Oncol.* 2002;79(1):62-9.
128. Heemstra KA, Hamdy NA, Romijn JA, Smit JW. The effects of thyrotropin-suppressive therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2006;16(6):583-91.
129. Yang R, Yao L, Fang Y, Sun J, Guo T, Yang K, et al. The relationship between subclinical thyroid dysfunction and the risk of fracture or low bone mineral density: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Bone Miner Metab.* 2018;36(2):209-20.
130. Abrahamsen B, Jorgensen HL, Laulund AS, Nybo M, Brix TH, Hegedus L. Low serum thyrotropin level and duration of suppression as a predictor

of major osteoporotic fractures – the OPENTHYRO register cohort. *J Bone Miner Res.* 2014;29(9):2040-50.

131. Murphy E, Gluer CC, Reid DM, Felsenberg D, Roux C, Eastell R, Williams GR. Thyroid function within the upper normal range is associated with reduced bone mineral density and an increased risk of nonvertebral fractures in healthy euthyroid postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3173-81.

132. Hwangbo Y, Kim JH, Kim SW, Park YJ, Park DJ, Kim SY et al. High-normal free thyroxine levels are associated with low trabecular bone scores in euthyroid postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2016;27(2):457-62.

133. Kim DJ, Khang YH, Koh JM, Shong YK, Kim GS. Low normal TSH levels are associated with low bone mineral density in healthy postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64(1):86-90.

134. Lin JD, Pei D, Hsia TL, Wu C-Z, Wang K, Chang Y-L, et al. The relationship between thyroid function and bone mineral density in euthyroid healthy subjects in Taiwan. *Endocr Res.* 2011;36(1):1-8.

135. Mazziotti G, Porcelli T, Patelli I, Vescovi PP, Giustina A. Serum TSH values and risk of vertebral fractures in euthyroid post-menopausal women with low bone mineral density. *Bone.* 2010;46(3):747-51.

136. Morris MS. The association between serum thyroid-stimulating hormone in its reference range and bone status in postmenopausal American women. *Bone.* 2007;40(4):1128-34.

137. Noh HM, Park YS, Lee J, Lee W. A cross-sectional study to examine the correlation between serum TSH levels and the osteoporosis of the lumbar spine in healthy women with normal thyroid function. *Osteoporos Int.* 2015;26(3):997-1003.

138. Roef G, Lapauw B, Goemaere S, Zmierzak H, Fiers T, Kaufman J-M, et al. Thyroid hormone status within the physiological range affects bone mass

and density in healthy men at the age of peak bone mass. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(6):1027-34.

139. Svare A, Nilsen TI, Asvold BO, Forsmo S, Schei B, Bjøro T, et al. Does thyroid function influence fracture risk? Prospective data from the HUNT2 study, Norway. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(6):845-52.

140. van der Deure WM, Uitterlinden AG, Hofman A, Rivadeneira F, Pols HAP, Peeters RP, et al. Effects of serum TSH and FT4 levels and the TSHR-Asp727Glu polymorphism on bone: the Rotterdam Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(2):175-81.

141. van Rijn LE, Pop VJ, Williams GR. Low bone mineral density is related to high physiological levels of free thyroxine in peri-menopausal women. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(3):461-8.

142. Aubert CE, Floriani C, Bauer DC, da Costa BR, Segna D, Blum MR, et al. Thyroid function tests in the reference range and fracture: individual participant analysis of prospective cohorts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(8):2719-28.

143. Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. *Endocr Rev.* 2014;35(3):433-512.

144. Bassett JH, Nordstrom K, Boyde A, Howell PGT, Kelly S, Vennström B, et al. Thyroid status during skeletal development determines adult bone structure and mineralization. *Mol Endocrinol.* 2007;21(8):1893-904.

145. Bassett JH, O'Shea PJ, Sriskantharajah S, Rabier B, Boyde A, Howell PGT, et al. Thyroid hormone excess rather than thyrotropin deficiency induces osteoporosis in hyperthyroidism. *Mol Endocrinol.* 2007;21(5):1095-107.

146. Lunenfeld B, Saad F, Hoesl CE. ISA, ISSAM and EAU Recommendations for the Investigation, Treatment and Monitoring of Late-Onset Hypogonadism in Males: Scientific Background and Rationale. *Aging Male.* 2005;8(2):59-74.

147. Miller KK, Rosner W, Lee H, Hier J, Sesmilo G, Schoenfeld D, et al. Measurement of free testosterone in normal women and women with androgen deficiency: comparison of methods. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:525-33.
148. Zerwekh JE. The measurement of vitamin D: analytical aspects. *Ann Clin Biochem.* 2004;41(Pt 4):272-81.
149. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-81.
150. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911-30.
151. Поворознюк ВВ, Плудовські П, редактори. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування. Донецьк: Видавець О.Ю. Заславський;2014. 262 с.
152. Крицький ТІ. Оцінка андрогенного статусу у чоловіків з первинним гіпотиреозом. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2018;14(3):98-104.
153. Крицький ТІ. Вплив гіпотиреозу у чоловіків на андрогенну функцію. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2018;14(8):87-91.
154. Крицький ТІ, Пасечко НВ. Особливості гормонального і метаболічного статусу у чоловіків з первинним гіпотиреозом. *Світ медицини та біології.* 2018;66:164-167.
155. Krytskyu TI. Dependence of Androgen Status in Men with Primary Hypothyroidism on Duration and Condition of Compensation. *Abstracts of the 20th International Conference on Sexual Health and Medicine; 2018 Sept. 13-14; Zurich. Zurich; 2018. Paper code 18CH090239.*
156. Пасечко НВ, Крицький ТІ. Взаємозв'язок гіпотиреозу та андрогенного дефіциту у чоловіків в різні періоди зрілого віку. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2018;14(1):35-39.
157. Krytskyu T, Pasyechko N. The relationship of thyroid function and the

development of androgen deficiency in men. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2019;37:21-5.

158. Krytskyu TI. Relationship between hypothyroidism and androgen deficiency in men in different periods of mature age. Abstracts of the 20st European Congress of Endocrinology; 2018 May 19-22; Barcelona. *Endocrine Abstracts*. 2018:984.

159. Крицький ТІ. Взаємозв'язок первинного гіпотиреозу та андрогенного дефіциту у чоловіків в різні періоди зрілого віку. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Сімнадцяті Данилевські читання). Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології; 2018 берез. 1-2; Харків. Харків; 2018, с. 57-58.

160. Крицький ТІ. Ймовірність розвитку і своєчасна діагностика вікового андрогенного дефіциту у чоловіків середнього віку. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Ендокринна патологія у віковому аспекті; 2017 лист. 23-24; Харків. Харків; 2017, с. 71-72.

161. Krysiak R, Kowalcze K, OkopieńB. The Effect of Testosterone on Thyroid Autoimmunity in Euthyroid Men With Hashimoto's Thyroiditis and Low Testosterone Levels. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(5):742-9.

162. Brand JS, Rovers MM, Yeap BB, Schneider HJ, Tuomainen T-P, Haring R, et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome in men: an individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE*. 2014;9:e100409.

163. Пасечко Н., Крицький ТІ, Наумова ЛВ. Стан ерекtilьної функції у чоловіків із первинним гіпотиреозом. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018;1:115-120.

164. Крицький ТІ. Ерекtilьна дисфункція у чоловіків з первинним гіпотиреозом. Матеріали Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2018 квіт. 23-25; Тернопіль. Тернопіль; 2018, с.

165. Крицький ТІ. Стан мінеральної щільності кісткової тканини у чоловіків, хворих на первинний гіпотиреоз. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(4):50-56.

166. Крицький ТІ. Чинники ризику порушень мінеральної щільності кісткової тканини у чоловіків з гіпотиреозом. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Дев'ятнадцяті Данилевські читання). Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології; 2020 лют. 27-28; Харків. Харків; 2020, с. 89-90.

167. Corona G, Maseroli E, Maggi M. Injectable Testosterone Undecanoate for the Treatment of Hypogonadism. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(13):1903-26.

168. Corona G, Sforza A, Maggi M. Testosterone Replacement Therapy: Long-Term Safety and Efficacy. *World J Mens Health.* 2017;35(2):65-76.

169. Hackett G, Kirby M, Edwards D, Jones TH, Rees J, Muneer A. UK policy statements on testosterone deficiency. *Int J Clin Pract.* 2017;71(3-4):e12901.

170. Saad F, Aversa A, Isidori AM, Zafalon L, Zitzmann M, Gooren L. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocr.* 2011;165(5):675-85.

171. Tracz MJ, Sideras K, Bolona ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uraga MV, et al. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2011-6.

172. Saad F, Gooren L, Haider A, Yassin A. An exploratory study of the effect of 12 months administration of the novel long-acting testosterone undecanoate on measures of sexual function and the metabolic syndrome. *Arch Androl.* 2007;53(6):353-7.

173. Zarotsky V, Huang MY, Carman W, Morgentaler A, Singhal PK, Coffin D, et al. Systematic literature review of the risk factors, comorbidities, and consequences of hypogonadism in men. *Andrology.* 2014;2:819-34.

174. Krytskyu T, Pasyechko N. Correction of androgen deficiency in men with hypothyroidism. *Georgian medical news*. 2019;1(286):77-82.

175. Крицький ТІ, Пасечко НВ, винахідники; ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України», патентовласник. Спосіб корекції андрогенного дефіциту у чоловіків з гіпотиреозом. Патент України № 133123. 2019 бер. 25.

176. Крицький ТІ. Корекція порушень андрогенного дефіциту і структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих з патологією щитоподібної залози. Матеріали всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів; 2018 жовт. 11-12; Тернопіль. Тернопіль; 2018, с. 45-46.

177. Krytskyu TI. Correction of androgen deficiency in men with hypothyroidism. Abstracts of the 21st European Congress of Endocrinology; 2019 May 18-21; Lyon. *Endocrine Abstracts*. 2019;63:EP145.

178. Johnell O, Kanis J. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006;17(12):1726-33.

179. Hoppé E, Bouvard B, Royer M, Chappard D, Audran M, Legrand E. Is androgen therapy indicated in men with osteoporosis? *Joint Bone Spine*. 2013;80(5):459- 65.

180. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA*. 2009;301(5):513-21.

181. Tsujimura A. The Relationship Between Testosterone Deficiency and Men's Health. *World J Mens Health*. 2013;31(2):126-35.

182. Kratzik CW, Schatzl G, Lunglmayr G, Rücklinger E, Huber J. The impact of age, body mass index and testosterone on erectile dysfunction. *J Urol*. 2005;174(1):240-3.

183. Спивак ЖС, Бондаренко ВА. Уровни холестерина в крови и функциональное состояние семенников у бесплодных мужчин, больных первичным гипотиреозом. Проблемы эндокринної патології. 2015;1:53-8.
184. Mendes D, Alves C, Silverio N, Marques FB. Prevalence of Undiagnosed Hypothyroidism in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Thyroid J*. 2019;8(3):130-43.
185. Duan CW, Xu L. Testosterone and androstenediol glucuronide among men in NHANES III. *BMC Public Health*. 2018;18(1):339.
186. Livingston M, Jones R, Hackett G, Donnahey G, Moreno GYc, Duff CJ, et al. Screening for hypogonadism in primary healthcare: how to do this effectively. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017;125:297- 300.
187. Selva DM, Hammond GL. Human sex hormone-binding globulin is expressed in testicular germ cells and not in Sertoli cells. *Horm Metab Res*. 2006;38:230-5.
188. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3847-53.
189. Ding EL, Song Y, Manson JE, Hunter DJ, Lee CC, Rifai N, et al. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *N Engl J Med*. 2009;361:1152-63.
190. Mousavinasab F, Tahtinen T, Jokelainen J, Koskela P, Vanhala M, Oikarinen J, et al. The Pro12Ala polymorphism of the PPAR gamma 2 gene influences sex hormone-binding globulin level and its relationship to the development of the metabolic syndrome in young Finnish men. *Endocrine*. 2006; 30:185-90.
191. Xita N, Tsatsoulis A. Genetic variants of sex hormone-binding globulin and their biological consequences. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316:60-5.

192. Basaria S. Testosterone levels for evaluation of androgen deficiency. *JAMA*. 2015;313(17):1749- 50.
193. Buvat J, Maggi M, Guay A, Torres LO. Testosterone deficiency in men: systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment. *J Sex Med*. 2013;10:245-84.
194. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol*. 2008;159:507-14.
195. Piszczek J, Mamdani M, Antoniou T, Juurlink DN, Gomes T. The impact of drug reimbursement policy on rates of testosterone replacement therapy among older men. *PLoS ONE*. 2014;9:e98003.
196. Layton JB, Li D, Meier CR, Sharpless JL, Stürmer T, Jick SS, et al. Testosterone lab testing and initiation in the United Kingdom and the United States, 2000 to 2011. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:835-42.
197. McMahon CG. Current diagnosis and management of erectile dysfunction. *Med J Aust*. 2019;210(10):469- 76.
198. Montorsi F, Adaihan G, Becher E, Rosen RC, Andersson K-E, Althof S, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med*. 2010;7:3572-88.
199. Hatzimouratidis K, Salonia A, Adaihan G, Buvat J, Carrier S, El-Meliegy A, et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction: Recommendations from the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). *J Sex Med*. 2016;13:465-88.
200. Adler RA. Management of osteoporosis in men on androgen deprivation therapy. *Maturitas*. 2011;68(2):143- 7.
201. Ebeling PR. Androgens and osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17(3):284- 92.

202. National Osteoporosis Guideline Group on behalf of the Bone Research Society, British Geriatrics Society. British Orthopaedic Association, British Society of Rheumatology, National Osteoporosis Society, Osteoporosis 2000, Osteoporosis Dorset, Primary Care Rheumatology Society, Royal College of Physicians and Society for Endocrinology, Osteoporosis. Clinical Guideline for Prevention and Treatment, Executive Summary [Internet]. 2016. Available from: https://www.shef.ac.uk/NOGG/NOGG_Executive_Summary.pdf.

203. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2014;25(10):2359-81.

204. Cunningham GR, Stephens-Shields AJ, Rosen RC, Wang C, Ellenberg SS, Matsumoto AM, et al. Association of sex hormones with sexual function, vitality, and physical function of symptomatic older men with low testosterone levels at baseline in the testosterone trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:1146-55.

205. Hall SA, Esche GR, Araujo AB, Travison TG, Clark RV, Williams RE, et al. Correlates of low testosterone and symptomatic androgen deficiency in a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3870-7.

206. Wu FC, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med*. 2010;363:123-35.

207. Black AM, Day AG, Morales A. The reliability of clinical and biochemical assessment in symptomatic late-onset hypogonadism: Can a case be made for a 3-month therapeutic trial? *BJU Int*. 2004;94:1066-70.

208. Morley JE. The diagnosis of late life hypogonadism. *Aging Male*. 2007;10:217-20.

209. Corona G, Rastrelli G, Maggi M. Diagnosis and treatment of late-onset hypogonadism: systematic review and meta-analysis of TRT outcomes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2013;27:557-79.

210. Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Jones TH, Kliesch S. Guidelines on male hypogonadism. Arnhem (The Netherlands): European Association of Urology; 2012 [Internet]. Available from: <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Male-Hypogonadism-2015.pdf> (accessed 2014 Sept. 20).

211. Razvi S, Bhana S, Mrabeti S. Challenges in Interpreting Thyroid Stimulating Hormone Results in the Diagnosis of Thyroid Dysfunction. *J Thyroid Res.* 2019;2019:4106816.

212. Lee DM, O'Neill TW, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, Pendleton N, et al. The European Male Ageing Study (EMAS): design, methods and recruitment. *Int J Androl.* 2009;32(1):11- 24.

213. Lerchbaum E, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Kollmann M, Wölfler M, Heijboer AC, et al. Effects of vitamin D supplementation on androgens in men with low testosterone levels: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr.* 2019;58(8):3135- 3146.

214. Canguven O, Talib RA, El Ansari W, Yassin DJ, Al Naimi A. Vitamin D treatment improves levels of sexual hormones, metabolic parameters and erectile function in middle-aged vitamin D deficient men. *Aging Male.* 2017;20(1):9- 16.

215. Barbonetti A, Vassallo MR, Felzani G, Francavilla S, Francavilla F. Association between 25(OH)-vitamin D and testosterone levels: Evidence from men with chronic spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2016;39(3):246-52.

216. Bauman WA, La Fountaine MF, Spungen AM. Age-related prevalence of low testosterone in men with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2014;37(1):32-9.

217. Morley JE. Vitamin D redux. *J Am Med Dir Assoc.* 2009;10(9):591-2.

218. Yousefzadeh P, Shapses SA, Wang X. Vitamin D binding protein impact on 25-hydroxyvitamin D levels under different physiologic and pathologic conditions. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:981581

219. Gaspar AP, Brandão CM, Lazaretti-Castro M. Bone mass and hormone analysis in patients with spinal cord injury: Evidence for a gonadal axis disruption. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4649-55.
220. Morley JE, Kaiser FE, Perry HM 3rd, Patrick P, Morley PM, Stauber PM, et al. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism.* 1997;46(4):410-3.
221. Jorde R, Grimnes G, Hutchinson MS, Kjaergaard M, Kamycheva E, Svartberg J. Supplementation with vitamin D does not increase serum testosterone levels in healthy males. *Horm Metab Res.* 2013;45(9):675-81.
222. Heijboer AC, Oosterwerff M, Schroten NF, Eekhoff EM, Chel VG, de Boer RA, et al. Vitamin D supplementation and testosterone concentrations in male human subjects. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(1):105-10.
223. Pilz S, Frisch S, Koertke H, Kuhn J, Dreier J, Obermayer-Pietsch B, et al. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men. *Horm Metab Res.* 2011;43(3):223-5.
224. Yassin AA, Saad F. Treatment of sexual dysfunction of hypogonadal patients with long-acting testosterone undecanoate (Nebido). *World J Urol.* 2006;24(6):639- 644.
225. Edelstein D, Basaria S. Testosterone undecanoate in the treatment of male hypogonadism. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(12):2095-106.
226. Chahla EJ, Hayek ME, Morley JE. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk factors modification. *Aging Male.* 2011;14(2):83-90.
227. Ruige JB, Ouwens DM, Kaufman JM. Beneficial and adverse effects of testosterone on the cardiovascular system in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4300-10.
228. Cunningham GR, Toma SM. Clinical review: Why is androgen replacement in males controversial? *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:38-52.
229. Fernández-Balsells MM, Murad MH, Lane M, Lampropulos JF, Albuquerque F, Mullan RJ, et al. Clinical review 1: Adverse effects of

testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2560-75.

230. Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005;60:1451-7.

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача:

1. Крицький ТІ. Оцінка андрогенного статусу у чоловіків з первинним гіпотиреозом. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(3):98-104.
2. Крицький ТІ, Пасечко НВ. Особливості гормонального і метаболічного статусу у чоловіків з первинним гіпотиреозом. Світ медицини та біології. 2018;66:164-7.
3. Крицький ТІ. Стан мінеральної щільності кісткової тканини у чоловіків, хворих на первинний гіпотиреоз. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(4):50-6.
4. Пасечко НВ, Крицький ТІ. Взаємозв'язок гіпотиреозу та андрогенного дефіциту у чоловіків в різні періоди зрілого віку. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(1):35-9.
5. Крицький ТІ. Вплив гіпотиреозу у чоловіків на андрогенну функцію. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(8):87-91.
6. Пасечко НВ, Крицький ТІ, Наумова ЛВ. Стан ерекtilьної функції у чоловіків із первинним гіпотиреозом. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018;1:115-20.
7. Krytskyu T, Pasyechko N. Correction of androgen deficiency in men with hypothyroidism. Georgian medical news. 2019;1(286):77-82.
8. Krytskyu T, Pasyechko N. The relationship of thyroid function and the development of androgen deficiency in men. Norwegian Journal of development of the International Science. 2019;37:21-5.
9. Крицький ТІ, Пасечко НВ, винахідники; ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», патентовласник. Спосіб корекції андрогенного дефіциту у чоловіків з гіпотиреозом. Патент України № 133123. 2019 бер. 25.

10. Крицький ТІ. Ймовірність розвитку і своєчасна діагностика вікового андрогенного дефіциту у чоловіків середнього віку. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Ендокринна патологія у віковому аспекті; 2017 лист. 23-24; Харків. Харків; 2017, с. 71-72.

11. Крицький Т.І. Взаємозв'язок первинного гіпотиреозу та андрогенного дефіциту у чоловіків в різні періоди зрілого віку. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Сімнадцяті Данилевські читання). Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології; 2018 берез. 1-2; Харків. Харків; 2018, с. 57-58.

12. Крицький ТІ. Ерекtilьна дисфункція у чоловіків з первинним гіпотиреозом. Матеріали Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених; 2018 квіт. 23-25; Тернопіль. Тернопіль; 2018, с. 27-28.

13. Krytskyu TI. Relationship between hypothyroidism and androgen deficiency in men in different periods of mature age. Abstracts of the 20st European Congress of Endocrinology; 2018 May 19-22; Barcelona. Endocrine Abstracts. 2018:984.

14. Krytskyu TI. Dependence of Androgen Status in Men with Primary Hypothyroidism on Duration and Condition of Compensation. Abstracts of the 20th International Conference on Sexual Health and Medicine; 2018 Sept. 13-14; Zurich. Zurich; 2018. Paper code 18CH090239.

15. Крицький ТІ. Корекція порушень андрогенного дефіциту і структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих з патологією щитоподібної залози. Матеріали всеукр. наук.-практ. конф. Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів; 2018 жовт. 11-12; Тернопіль. Тернопіль; 2018, с. 45-46.

16. Krytskyu TI. Correction of androgen deficiency in men with hypothyroidism. Abstracts of the 21st European Congress of Endocrinology; 2019 May 18-21; Lyon. Endocrine Abstracts. 2019;63:EP145.

17. Крицький ТІ. Чинники ризику порушень мінеральної щільності кісткової тканини у чоловіків з гіпотиреозом. Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Дев'ятнадцяті Данилевські читання). Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології; 2020 лют. 27-28; Харків. Харків; 2020, с. 89-90.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- науково-практична конференція з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (м. Харків, 23-24 листопада 2017 р.) *(публікація)*;
- науково-практична конференція з міжнародною участю (Сімнадцяті Данилевські читання) «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (м. Харків, 1-2 березня 2018 р.) *(публікація)*;
- Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених (м. Тернопіль, 23-25 квітня 2018 р.) *(публікація і доповідь)*;
- 20st European Congress of Endocrinology (Barcelona, 2018 May 19-22) *(публікація і стендова доповідь)*;
- 20th International Conference on Sexual Health and Medicine (Zurich 2018 Sept. 13-14) *(публікація і стендова доповідь)*;
- Всеукраїнська науково-практична конференція «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» (м. Тернопіль, 11-12 жовтня 2018 р.) *(публікація і доповідь)*;
- 21st European Congress of Endocrinology (Lyon, 2019 May 18-21) *(публікація і стендова доповідь)*;
- науково-практична конференція з міжнародною участю (Дев'ятнадцяті Данилевські читання) «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (м. Харків, 27-28 лютого 2020 р.) *(публікація)*.

ДОДАТОК В.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар ОКУ
«Чернівецький обласний
ендокринологічний центр»



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Підвищення ефективності лікування андрогенного дефіциту у чоловіків з гіпотиреозом при призначенні комплексної терапії залежно від вікового аспекту.
2. **Установа розробник, адреса:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», 46002, м.Тернопіль, майдан Волі, 1.
3. **Автори:** проф. Пасечко Н.В., Крицький Т.І.
4. **Джерела інформації:**
 - 1) Патент на корисну модель №133123 Україна: «Спосіб корекції андрогенного дефіциту у чоловіків з гіпотиреозом». Крицький Т.І., Пасечко Н.В. Номер заявки у 2018 10178, дата публікації відомостей 25.03.2019, бюл. №6.
 - 2) Крицький Т.І. Оцінка андрогенного статусу у чоловіків з первинним гіпотиреозом. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(3):98-104.
5. **Назва організації, що впроваджує:** ОКУ «Чернівецький обласний ендокринологічний центр».
6. **Термін впровадження:** 01.03.2019 р. по 01.12.2019 р.
7. **Загальна кількість спостережень:** 14.
8. **Ефективність впровадження:** Призначення комплексу препаратів тестостерону пацієнтам з гіпотиреозом на тлі андрогенного дефіциту зумовлює нормалізацію рівня тестостерону в крові тиску та покращення якості життя пацієнтів, що сприяє підвищенню ефективності лікування.
9. **Зауваження, пропозиції:** рекомендовано до клінічного застосування.

«09» 01 2020 р.

Відповідальний за впровадження
Лікар поліклінічного відділення


І.В. Паньків

ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Тернопільської
університетської лікарні
Білях В.С.

«*В.С.*» _____ 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва впровадження:** Визначення взаємозв'язку дисбалансу віт. D та еректильної дисфункції у чоловіків з патологією щитоподібної залози.
- 2. Установа розробник, адреса:** ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України" 46001, Україна, Тернопільська область, Тернопіль, Майдан Воли, 1
- 3. Автори:** проф. Пасечко Н.В., ас. Крицький Т.І., к.м.н. Голик І.В.
- 4. Джерела інформації:** "СТАН ЕРЕКТИЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ У ЧОЛОВІКІВ ІЗ ПЕРВИННИМ ГІПОТИРЕОЗОМ." Н.В.Пасечко, Т.І.Крицький, І.В. Наумова - Здобутки клінічної і експериментальної медицини, 2018(4) с. 56-60
- 5. Назва організації, що впроваджує:** Тернопільська університетська лікарня.
- 6. Термін впровадження:** 01.03.2018 р. по 01.12.2018 р.
- 7. Загальна кількість спостережень:** 25.
- 8. Ефективність впровадження:** Вивчення механізмів взаємозв'язку андрогенного дефіциту, недостатності вітаміну D і структурно-функціонального стану кісткової тканини у чоловіків з патологією ЩЗ на сучасному етапі є перспективним напрямком внутрішньої медицини. Корекція дисбалансу вітаміну D, сприяє покращенню еректильної функції.
- 9. Зауваження, пропозиції:** рекомендовано до клінічного застосування.

«*В.С.*» _____ *И* _____ 2018 р.

Відповідальний за впровадження
Завідувач ендокринологічного відділення

Голик

І.В. Голик

ДОДАТОК В.3



2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції до впровадження:** Вивчення стану мінеральної щільності кісткової тканини у чоловіків, хворих на первинний гіпотиреоз.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини №1. 46002, м.Тернопіль, майдан Волі, 1. Крицький Т.І.
3. **Джерела інформації:**
 - Крицький Т.І., Пасечко Н.В. Особливості гормонального і метаболічного статусу у чоловіків з первинним гіпотиреозом. Світ медицини та біології. 2018;66:164-167.
 - Крицький Т.І. Стан мінеральної щільності кісткової тканини у чоловіків, хворих на первинний гіпотиреоз. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(4):50-56.
 - Krytskyu T., Pasyechko N. Correction of androgen deficiency in men with hypothyroidism. Georgian medical news. 2019;1(286):77-82.

Ерекtilьна дисфункція достовірно частіше трапляється в пацієнтів із гіпотиреозом (72,0%), ніж у чоловіків із контрольної групи. Обчислено інтегративні показники стану статевої функції в чоловіків з гіпотиреозом. Найбільш виразний негативний вплив на показники мінеральної щільності кісткової тканини у хворих на гіпотиреоз має тривалість захворювання. Остеопороз у пацієнтів з більшою тривалістю захворювання спостерігається в 2,5 рази частіше, ніж в осіб з терміном хвороби 5-15 років. Отримані результати корелюють з тривалістю замісної терапії препаратами гормонів ЩЗ. Встановлено, що підвищена маса тіла у чоловіків з гіпотиреозом значно знижує ризик розвитку остеопорозу і остеопенії у таких хворих. Продемонстровано ефективність призначення тестостерону ундекаонату для корекції андрогенного дефіциту у чоловіків, хворих на гіпотиреоз.

4. **Впроваджено:** кафедра клінічної імунології, алергології та ендокринології.
5. **Включено:** у лекційний курс та практичні заняття за темами.
6. **Результати впровадження:** використання результатів роботи Крицького Т.І. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання студентів про лікування гіпотиреозу.
7. **Термін впровадження:** 2019/2020 навчальний рік.
8. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальна за впровадження
Зав. кафедри клінічної імунології,
алергології та ендокринології
ВДНЗУ «Буковинський державний
медичний університет»
доктор медичних наук, професор

Пашковська Н.В.

ДОДАТОК В.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
 ДНЗ «Тернопільський національний медичний університет
 імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»,
 І.М. Кліщ
 2020 року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Вивчення взаємозв'язку гіпотиреозу та андрогенного дефіциту у чоловіків.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, автори:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини №1, м. Тернопіль, майдан Волі 1. Крицький Т.І.
3. **Джерело інформації:**
 - Пасечко НВ, Крицький ТІ. Взаємозв'язок гіпотиреозу та андрогенного дефіциту у чоловіків в різні періоди зрілого віку. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(1):35-9.

Наявність гіпотиреозу стирає вікові відмінності у вмісті загального і вільного тестостерону в крові чоловіків; у чоловіків першого періоду зрілого віку найбільш виражений негативний вплив на рівень тестостерону справляє рівень ТТГ.

4. **Впроваджено:** в навчальний процес кафедри внутрішньої медицини № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського
5. **Термін впровадження:** 2019/2020 навчальний рік.
6. **Включено:** в педагогічний процес при читанні лекцій та на практичних заняттях студентам IV курсу медичного факультету
7. **Ефективність впровадження:** оптимізація знань і практичних навичок з лікування чоловіків з гіпотиреозом.

Відповідальний за впровадження
 Завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1,
 д. мед н., професор Н.В. Пасечко