

Синдром гипогонадизма у мужчин с воспалительными заболеваниями суставов

Т.С. Паневин^{✉1}, Р.В. Роживанов², Е.Л. Насонов¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Большинство ревматических заболеваний характеризуется половым диморфизмом как в распространенности, так и особенностях клинического течения. Повышенная продукция провоспалительных цитокинов при воспалительных заболеваниях суставов может сопровождаться снижением уровня мужских половых гормонов, и наоборот, наличие гипогонадизма у мужчин увеличивает риск развития некоторых ревматических заболеваний. В обзоре представлены данные о взаимосвязи дефицита тестостерона и основных воспалительных заболеваний суставов, а также о влиянии тестостерон-заместительной терапии на их проявления.

Ключевые слова: тестостерон, андрогены, гипогонадизм, ревматоидный артрит, подагра, спондилоартрит

Для цитирования: Паневин Т.С., Роживанов Р.В., Насонов Е.Л. Синдром гипогонадизма у мужчин с воспалительными заболеваниями суставов. Терапевтический архив. 2023;95(5):429–433. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202199

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Hypogonadism syndrome in men with inflammatory joint diseases: A review

Taras S. Panevin^{✉1}, Roman V. Rozhivanov², Evgeny L. Nasonov¹

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

Abstract

Most rheumatic diseases are characterized by sexual dimorphism both in prevalence and in the characteristics of the clinical course. Increased production of pro-inflammatory cytokines that accompanies inflammatory joint diseases may be accompanied by a decrease in the level of male sex hormones, and vice versa, the presence of hypogonadism in men increases the risk of developing certain rheumatic diseases. The review presents data on the relationship between testosterone deficiency and major inflammatory joint diseases, as well as the effect of testosterone replacement therapy on their manifestations.

Keywords: testosterone, androgens, hypogonadism, rheumatoid arthritis, gout, spondyloarthritis

For citation: Panevin TS, Rozhivanov RV, Nasonov EL. Hypogonadism syndrome in men with inflammatory joint diseases: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(5):429–433. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202199

Введение

Большинство ревматических заболеваний (РЗ) характеризуется половым диморфизмом. Так, распространенность ревматоидного артрита (РА), системной красной волчанки и системной склеродермии более высока среди женщин, в то время как подагрой, анкилозирующим спондилитом (АС) и болезнью Бехчета чаще страдают мужчины. Указанные эпидемиологические данные актуализируют вопрос о роли половых гормонов (андрогенов) на развитие и течение РЗ.

Андрогены – это группа С19-стероидных гормонов, которые выполняют важную физиологическую функцию, реализуемую через андрогенные рецептор (AR) [1]. Эти рецепторы имеют две изоформы (AR-A и AR-B) и расположены внутриклеточно. Основным андрогеном в мужском организме является тестостерон, синтезирующийся преимущественно в клетках Лейдига [2]. Биологический

эффект его активного метаболита – дегидротестостерона, образуемого 5 α -редуктазой, значимо выше, чем у других андрогенов – дегидроэпиандростерона и андростендиона.

В патогенезе ряда РЗ важную роль играет повышение образования провоспалительных цитокинов. Отмечено влияние интерлейкина (ИЛ)-6 и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) на гипоталамо-гипофизарно-тестикулярную ось, что приводит к снижению образования тестостерона. Также отмечено непосредственное ингибирующее влияние ИЛ-1 β и ФНО- α на продукцию тестостерона в яичках [3]. Кроме того, в экспериментальной животной модели отмечено, что после орхидэктомии происходит увеличение экспрессии толл-подобного рецептора 4-го типа в макрофагах – активатора путей аутовоспаления, а также активация пути транскрипционного фактора [4, 5]. В то же время отмечено, что достаточный уровень тестостерона ассоциирован со

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Паневин Тарас Сергеевич – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. эволюции ревматоидного артрита, врач-эндокринолог ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». Тел.: +7(914)207-43-67; e-mail: tarasel@list.ru; ORCID: 0000-0002-5290-156X

Роживанов Роман Викторович – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд-ния андрологии и урологии, проф. каф. эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-5386-4289

Насонов Евгений Львович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-1598-8360

[✉]Taras S. Panevin. E-mail: tarasel@list.ru; ORCID: 0000-0002-5290-156X

Roman V. Rozhivanov. ORCID: 0000-0002-5386-4289

Evgeny L. Nasonov. ORCID: 0000-0002-1598-8360

снижением уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α) в различных типах клеток. Экзогенное введение тестостерона при гипогонадизме также приводило к снижению уровней ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α [6, 7].

Синдром гипогонадизма у мужчин – это клинический и биохимический синдром, связанный с низким уровнем тестостерона, а также нечувствительностью рецепторного аппарата к нему и его метаболитам, который может оказывать негативное воздействие на множество органов и систем, ухудшая качество жизни и жизненный прогноз [8]. Распространенность гипогонадизма в мужской популяции варьирует от 5% у лиц без наличия серьезных хронических заболеваний до 30% при наличии сахарного диабета 2-го типа (СД 2) и ожирения [8]. Гипогонадизм может быть диагностирован по результатам оценки клинических данных и лабораторного исследования. Уровень общего тестостерона ≤ 8 нмоль/л свидетельствует о гипогонадизме, в то время как при значении общего тестостерона крови от 8 до 12 нмоль/л требуется определение уровня свободного тестостерона [9]. Предполагается, что наличие хронического иммуновоспалительного РЗ может быть фактором, увеличивающим вероятность развития синдрома гипогонадизма, и наоборот, наличие некомпенсированного дефицита тестостерона может предрасполагать к развитию или более тяжелому течению РЗ [8].

Также показана взаимосвязь между дефицитом тестостерона и развитием абдоминального ожирения, СД 2 и артериальной гипертензии [10], инсулинорезистентностью и дислипидемией [11]. Напротив, назначение тестостерон-заместительной терапии (ТЗТ) может способствовать снижению массы тела и окружности талии у пациентов с СД 2 [12]. Указанные нарушения – составляющие метаболического синдрома, который является важным фактором патогенеза и трудности достижения ремиссии ряда РЗ.

Наконец, диагностика клинических симптомов гипогонадизма у пациентов с РЗ может быть затруднена в связи со схожестью клинических и психологических проявлений, а также функциональной недостаточности, ухудшающей сексуальную жизнь. В настоящем обзоре рассмотрена взаимосвязь дефицита тестостерона и РЗ, в которых доля или общее число болеющих мужчин имеют значение.

Подагра

Подагра является аутовоспалительным заболеванием, характеризующимся рецидивирующими приступами микрокристаллического воспаления в суставах и других синовиальных структурах опорно-двигательного аппарата у лиц с гиперурикемией (ГУ). Концентрация мочевой кислоты (МК) начинает увеличиваться в период полового созревания одновременно с увеличением продукции андрогенов, в то время как у девочек выраженного повышения уровня МК в пубертате не происходит, что может быть обусловлено повышением продукции эстрадиола [13]. В целом в общей популяции уровень МК, как и частота ГУ, выше у мужчин, чем у женщин [14, 15]. В исследованиях показано ингибирующее влияние тестостерона на ренальную экскрецию МК [16], а также отмечена способность тестостерона активировать продукцию пуринов в печени, стимулируя образование ксантиноксидазы [17].

Отмечена более высокая частота ГУ и у женщин с избыточной продукцией тестостерона при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) [18]. В исследовании L. Mu и соавт. среди 1183 пациентов с СПКЯ по сравнению с группой контроля [19] средние значения МК (5,16 мг/дл vs 4,52 мг/дл) и общая распространенность ГУ у женщин с

СПКЯ (25,48% vs 8,74%) были значимо выше. Кроме того, уровень тестостерона положительно коррелировал с уровнем МК. Ожирение также ассоциировано с ГУ: при наличии ожирения и СПКЯ ГУ выявлена у 58,8% женщин, в то время как у женщин с СПКЯ при нормальной массе тела ГУ встречалась примерно в 3 раза реже. Патогенетическая коррекция гиперандрогенного состояния с использованием комбинации этинилэстрадиола и ципротерона способствовала нормализации уровня МК.

Заместительная гормональная терапия у трансгендеров (F to M) сопровождалась повышением концентрации МК в крови, а также к приводила к дебюту подагры в некоторых случаях [20]. В одном из таких исследований увеличение концентрации МК наблюдалось уже после 3 мес терапии тестостерона энантатом и сохранялось по меньшей мере на протяжении года (4,2 мг/дл до лечения, 5,4, 5,6, 5,5 мг/дл через 3, 6 и 12 мес терапии соответственно), при этом более выраженное повышение МК в крови и наибольшая доля пациентов с ГУ наблюдались в группе с максимальной суммарной дозой введенного тестостерона за 3 мес [21]. Примечательно, что наибольшие уровни тестостерона и МК в крови определялись сразу после введения препарата [22].

В исследовании среди 205 мужчин с СД 2, 34% из которых имели уровень общего тестостерона менее 12 нмоль/л, увеличение МК достоверно связано со снижением уровня тестостерона, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и увеличением дегидроэпиандростерона, индекса массы тела, окружности талии, гликированного гемоглобина, креатинина и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR. Многофакторный регрессионный анализ показал, что увеличение индекса массы тела и МК являлось фактором риска развития гипогонадизма [23].

В другом исследовании среди 179 пациентов с подагрой и 47 человек группы контроля показано, что при остром подагрическом приступе и хроническом течении подагры показатели тестостерона в крови значимо ниже по сравнению со здоровыми лицами (3,74 \pm 1,42 нг/мл vs 4,90 \pm 2,02 нг/мл vs 6,13 \pm 1,48 нг/мл; для всех сравнений $p < 0,001$) [24].

Основными причинами, объясняющими результаты данных исследований, может быть формирование кристаллов моноурата непосредственно в ткани яичек, что приводит к прооксидативному состоянию и повреждению тканей. Во-вторых, снижение андрогенов может способствовать уменьшению образования белка и увеличению катаболизма пуриновых азотистых оснований. Уменьшение ГСПГ также может приводить к снижению уровня общего тестостерона. Наконец, хроническая болезнь почек, нередко сопровождающая подагрическую нефропатию, может нарушать функцию гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси [25–27].

В исследовании больных подагрой ($n=107$) показано значимое снижение уровня тестостерона и эстрадиола, которое было более выраженным при наличии хронического артрита и поражения почек, а применение инъекционных препаратов тестостерона в форме эфиров приводило к снижению уровня МК. Терапия тестостероном в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами, помимо лабораторных изменений, также сопровождалась трехкратным снижением количества припухших суставов в сравнении с применением только нестероидных противовоспалительных препаратов [28].

В еще одном небольшом исследовании среди 72 пациентов, 60 из которых были мужчинами, на фоне терапии кломифена цитратом в стандартной дозе на протяжении

5 дней в подгруппе с подагрой отмечена менее выраженная положительная динамика уровня тестостерона [29].

Согласно результатам представленных исследований тестостерон может оказывать влияние на уратный обмен, приводя к увеличению концентрации МК, в то время как дефицит тестостерона может способствовать развитию ожирения, метаболических нарушений и, вероятно, иметь взаимосвязь с развитием приступа подагрического артрита. Учитывая высокую встречаемость метаболических нарушений среди больных подагрой, у пациентов с данным заболеванием должен проводиться соответствующий сбор жалоб, а при их наличии – лабораторный скрининг гипогонадизма. Актуальным остается изучение влияния различных лекарственных форм тестостерона (ежедневного трансдермального и парентерального) на течение подагры.

Ревматоидный артрит

Снижение уровня тестостерона может увеличить риск развития РА. Так, наличие гипогонадизма у мужчин, не получающих ТЗТ, ассоциировалось с повышенным риском развития как РА (отношение рисков – ОР 1,31, 95% доверительный интервал – ДИ 1,22–1,44), так и системной красной волчанки (ОР 1,58, 95% ДИ 1,28–1,94) [30]. В исследовании M. Píkweg и соавт. отмечено, что мужчины с низким уровнем тестостерона чаще развивали серонегативный РА [31]. Среди пациентов, получавших андроген-депривационную терапию, отмечалась более высокая 5-летняя встречаемость РА в сравнении с теми, кто ей не подвергался (5,4% vs 4,4%; $p < 0,001$). Прием андроген-депривационной терапии ассоциирован с 23% увеличением риска РА, который возрастал от 19% в течение 1–6 мес до 33% при терапии более 13 мес [32]. Предполагается, что мужской пол является предиктором лучшего достижения ремиссии при РА [33].

Исследования андрогенного статуса у мужчин с РА представлены преимущественно ретроспективными данными с небольшим объемом выборок. В большинстве исследований пациентов с РА отмечено значимое уменьшение уровней общего и свободного тестостерона в сыворотке на фоне увеличения содержания ГСПГ. В исследовании пациентов с РА мужского пола отмечалось уменьшение уровней общего и свободного тестостерона, повышение эстрадиола, ЛГ и ФСГ после дебюта РА [34]. Отмечено, что данные лабораторные изменения не коррелировали с активностью РА и наличием экстраартикулярных проявлений.

В ретроспективном исследовании мужчин с ранним РА отмечены более низкие значения тестостерона в группе с более тяжелым течением РА (16,2±3,5 нмоль/л vs 23,3±7,5 нмоль/л; $p < 0,001$), при том что пациенты старше 50 лет имели более низкий уровень ЛГ (4,3±3,3 Ед/л vs 6,2±2,1 Ед/л; $p = 0,001$), что может говорить о центральном генезе андрогендефицита [35]. Отмечено, что уровень тестостерона обратно коррелирует с активностью РА, а уровень дегидроэпиандростерон сульфата – с длительностью заболевания и клинической тяжестью [36].

Небольшое рандомизированное контролируемое исследование продемонстрировало значимое улучшение симптомов РА у мужчин после назначения ТЗТ [37]. Успешное снижение индекса DAS28 в течение 2 лет значимо коррелировало с восстановлением нормального уровня свободного тестостерона ($r_s = -0,46$; $p = 0,006$) [38]. Мужчины с активным РА имели в среднем более низкие показатели тестостерона и более высокие показатели эстрадиола в синовиальной жидкости по сравнению со здоровой контрольной группой [39].

В исследованиях А.А. Кондрашова и соавт. 87,5% пациентов с РА имели признаки андрогенного дефицита по дан-

ном опросника AMS, средний уровень общего тестостерона у больных РА (14,94 [13,04; 20,49] нмоль/л) и у контрольной группы (18,6 [14,81; 20,4] нмоль/л) значимо не различались, у 13,6% больных РА снижение уровня общего тестостерона было менее 12 нмоль/л, а статистически значимое повышение уровня ГСПГ ($p < 0,001$ в сравнении со здоровой группой контроля) положительно коррелировало с повышением С-реактивного белка ($r = 0,312$, $p = 0,016$) и наличием эрозий по данным рентгенографии ($p = 0,023$) [40].

Провоспалительные цитокины, такие как ФНО- α , имеющие важное значение в патогенезе РА и спондилоартритов, являются индукторами ароматазы. В то же время показано, что под действием ингибиторов ФНО- α отмечается уменьшение периферической конверсии андрогенов в эстрогены в синовиальной ткани [41]. При использовании терапии тестостероном в физиологических дозах отмечено снижение уровней ИЛ-1 и ИЛ-6 [42].

Спондилоартриты

Спондилоартриты – это группа воспалительных заболеваний, схожих по механизмам развития и клиническим проявлениям, характеризующихся воспалительным поражением осевого скелета и/или суставов. К группе спондилоартритов относится АС, псориатический артрит (ПсА), реактивные артриты, а также спондилоартриты, развивающиеся при воспалительных заболеваниях кишечника, таких как неспецифический язвенный колит и болезнь Крона.

За последнее десятилетие все большее число пациентов достигают удовлетворительного результата лечения, в первую очередь благодаря появлению новых препаратов для лечения спондилоартритов – моноклональных антител к ФНО- α , ИЛ-17, а также ингибиторов янус-киназ [43]. В связи с улучшением качества жизни мужчин со спондилоартритами, а также с возможным влиянием РЗ на гонады актуальным является вопрос изучения взаимовлияния спондилоартритов и мужской репродуктивной системы, однако ожидается, что большинство данных исследований посвящено оценке сперматогенеза и фертильности [44].

Исследования, посвященные изучению уровня половых гормонов у мужчин с ПсА, существуют в небольшом количестве. Так, ассоциация ПсА с гипогонадизмом у мужчин представлена лишь несколькими описаниями клинических случаев сочетания ПсА и синдрома Клайнфельтера [45].

В итальянском исследовании 10 молодых пациентов (средний возраст 28,7±8,6 года) с диагнозом АС или ПсА ($n = 5/5$) обнаружена значимая разница в уровне половых гормонов в крови по сравнению со здоровой контрольной группой ($n = 20$). Значения ЛГ и ФСГ были выше (ОР 7,2, 95% ДИ [4,5–7,9] и ОР 5,7, 95% ДИ [3,5–12,1] МЕ/л vs ОР 3,6, 95% ДИ [3,1–4,2] и ОР 3,4, 95% ДИ [2,6–4,1] МЕ/л соответственно; $p = 0,01$), а уровень тестостерона был ниже (ОР 14,2, 95% ДИ [9,9–18,1] нмоль/л vs ОР 20,4, 95% ДИ [18,1–22,5] нмоль/л; $p = 0,01$). Терапия ингибиторами ФНО- α в течение 1 года сопровождалась нормализацией уровней гормонов [46]. Влияние ФНО- α на функцию и развитие гонад может быть особенно важным ввиду того факта, что симптомы ПсА часто начинаются в позднем подростковом и молодом возрасте – в период активного становления гормональной и репродуктивной функции мужчины. Отмечено, что ФНО- α способен подавлять функцию гонад, особенно активность клеток Лейдига, в то время как ингибиторы ФНО- α могут улучшать лабораторные показатели, характеризующие уровень тестостерона [3].

В бразильском поперечном исследовании оценивали тестикулярную функцию клеток Сертоли при АС путем из-

учения концентраций ингибина В. Медиана уровня ингибина В (68 [23; 265] пг/мл vs 112,9 [47,8; 231,9] пг/мл; $p=0,111$) была сопоставима у пациентов с АС ($n=20$) и в контрольной группе ($n=24$). Другие гормоны, такие как ФСГ и ЛГ, также не имели статистически значимой разницы в обеих группах [47]. Ингибин В продуцируется клетками Сертоли в яичках и считается маркером фертильности [48]. Следует отметить, что большинство пациентов в данном исследовании имели легкую и умеренную активность спондилоартрита, что говорит о невозможности распространения результатов на пациентов с более высокой активностью.

Заключение

Большинство исследований взаимосвязи гипогонадизма и воспалительных заболеваний суставов посвящено преимущественно пациентам с подагрой, что обусловлено более высокой распространенностью данного заболевания и частыми сопутствующими метаболическими нарушениями. Наиболее важным результатом, полученным по результатам исследований, представленных в данном обзоре, является взаимовлияние дефицита тестостерона и хронического воспаления, которые усугубляются при наличии сопутствующего ожирения. Перспективными направлениями для дальнейших исследований могут быть изучение встречаемости и предрасполагающих факторов гипогонадизма у мужчин со спондилоартритами и РА в более крупных выборках, персонализация подбора ТЗТ у

мужчин с подагрой с учетом фармакокинетических данных, а также влияние в целом компенсации гипогонадизма на течение РЗ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АС – анкилозирующий спондилит
 ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны
 ГУ – гиперурикемия
 ДИ – доверительный интервал
 ИЛ – интерлейкин
 ЛГ – лютеинизирующий гормон
 МК – мочевая кислота
 ОР – отношение рисков
 ПсА – псориатический артрит

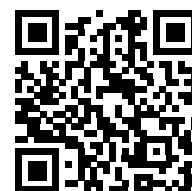
РА – ревматоидный артрит
 РЗ – ревматическое заболевание
 СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
 СПКЯ – синдром поликистозных яичников
 ТЗТ – тестостерон-заместительная терапия
 ФНО- α – фактор некроза опухоли α
 ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
 АР – андрогенный рецептор

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Liegibel UM, Sommer U, Boercsoek I, et al. Androgen receptor isoforms AR-A and AR-B display functional differences in cultured human bone cells and genital skin fibroblasts. *Steroids*. 2003;68(14):1179-87. DOI:10.1016/j.steroids.2003.08.016
- Walker WH. Non-classical actions of testosterone and spermatogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2010;365(1546):1557-69. DOI:10.1098/rstb.2009.0258
- Паневин Т.С. Влияние тестостерона на пуриновый обмен и подагру. *Андрология и генитальная хирургия*. 2021;22(3):11-7 [Panevin TS. Influence of testosterone on purine metabolism and gout. *Andrology and Genital Surgery*. 2021;22(3):11-7 (in Russian)]. DOI:10.17650/1726-9784-2021-22-3-11-17
- Rettew JA, Huet-Hudson YM, Marriott I. Testosterone reduces macrophage expression in the mouse of toll-like receptor 4, a trigger for inflammation and innate immunity. *Biol Reprod*. 2008;78(3):432-7. DOI:10.1095/biolreprod.107.063545
- Corcoran MP, Meydani M, Lichtenstein AH, et al. Sex hormone modulation of proinflammatory cytokine and C-reactive protein expression in macrophages from older men and postmenopausal women. *J Endocrinol*. 2010;206(2):217-24. DOI:10.1677/JOE-10-0057
- Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, et al. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3313-8. DOI:10.1210/jc.2003-031069
- Torres-Chávez KE, Sanfins JM, Clemente-Napimoga JT, et al. Effect of gonadal steroid hormones on formalin-induced temporomandibular joint inflammation. *Eur J Pain*. 2012;16(2):204-16. DOI:10.1016/j.ejpain.2011.06.007
- Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., и др. Проект клинических рекомендаций «Синдром гипогонадизма у мужчин». *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(4):496-507 [Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, et al. Draft of Russian clinical practice guidelines "Male hypogonadism". *Obesity and Metabolism*. 2021;18(4):496-507 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet12817
- Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, et al. Investigation, Treatment, and Monitoring of Late-Onset Hypogonadism in Males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA Recommendations. *J Androl*. 2008;30(1):1-9. DOI:10.2164/jandrol.108.006486
- Corona G, Mannucci E, Forti G, Maggi M. Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: a pathological link supporting cardiovascular diseases. *Int J Androl*. 2009;32(6):587-98. DOI:10.1111/j.1365-2605.2008.00951.x
- Al Hayek A, Ajlouni K, Khader Y, et al. Prevalence of low testosterone levels in men with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *J Family Community Med*. 2013;20(3):179-86. DOI:10.4103/2230-8229.122006
- Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, et al. Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis of observational studies. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(9):967-81. DOI:10.1007/s40618-016-0480-2
- Garbagnati E, Boschetti M. Uric acid homeostasis in lean and obese girls during pubertal development. *Metabolism*. 1994;43(7):819-21. DOI:10.1016/0026-0495(94)90260-7

14. Doghramji PP, Wortmann RL. Hyperuricemia and gout: new concepts in diagnosis and management. *Postgrad Med.* 2012;124:98-109. DOI:10.3810/pgm.2012.11.2616
15. Stamp LK, Wells JE, Pitama S, et al. Hyperuricaemia and gout in New Zealand rural and urban Māori and non-Māori communities. *Int Med J.* 2013;43(6):678-84. DOI:10.1111/imj.12062
16. Pizzichini M, Di Stefano A, Resconi G, et al. Influence of testosterone on purine nucleotide turnover in rat kidney. *Horm Metab Res.* 1990;22:334-8. DOI:10.1055/s-2007-1004914
17. Marinello E, Leoncini R, Terzuoli L, et al. Effect of testosterone on purine nucleotide metabolism in rat liver. *Horm Metab Res.* 2004;36:614-9. DOI:10.1055/s-2007-1004914
18. Condorelli RA, Calogero AE, Di Mauro M, et al. Androgen excess and metabolic disorders in women with PCOS: beyond the body mass index. *J Endocrinol Investig.* 2018;41:383-8. DOI:10.1007/s40618-017-0762-3
19. Mu L, Pan J, Yang L, et al. Association between the prevalence of hyperuricemia and reproductive hormones in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):104. DOI:10.1186/s12958-018-0419-x
20. Pui K, Waddell C, Dalbeth N. Early onset of hyperuricaemia and gout following treatment for female to male gender reassignment. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(12):1840-1. DOI:10.1093/rheumatology/ken391
21. Kurahashi H, Watanabe M, Sugimoto M, et al. Testosterone replacement elevates the serum uric acid levels in patients with female to male gender identity disorder. *Endocr J.* 2013;60(12):1321-7. DOI:10.1507/endocrj.ej13-0203
22. Ebert T, Jockenhövel F, Morales A, Shabsigh R. The Current Status of Therapy for Symptomatic Late-Onset Hypogonadism with Transdermal Testosterone Gel. *Eur Urol.* 2005;47(2):137-46. DOI:10.1016/j.eururo.2004.09.015
23. Cao W, Zheng R-D, Xu S-H, et al. Association between Sex Hormone and Blood Uric Acid in Male Patients with Type 2 Diabetes. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:4375253. DOI:10.1155/2017/4375253
24. He Y, Yang Q, Qing Y. Altered expression of androgen and its receptor might be involved in the pathogenesis of primary gouty arthritis. *Gout and Hyperuricemia.* 2015;2(2):56-61. DOI:10.3966/GH1506020203
25. Lim JH, Kim Y-K, Kim Y-S, et al. Relationship Between Serum Uric Acid Levels, Metabolic Syndrome, and Arterial Stiffness in Korean. *Korean Circ J.* 2010;40(7):314-20. DOI:10.4070/kcj.2010.40.7.314
26. Tong G, Hua X, Zhong Y, et al. Intensive insulin therapy increases sex hormone-binding globulin in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(2):237-45. DOI:10.1530/eje-13-0557
27. Kuczera P, Adamczak M, Wiecek A. Endocrine Abnormalities in Patients with Chronic Kidney Disease. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* 2015;36(2):109-18. DOI:10.1515/prilozi-2015-0059
28. Mukhin IV, Ignatenko GA, Nikolenko VY. Dys hormonal disorders in gout: experimental and clinical studies. *Bull Exp Biol Med.* 2002;133:491-3. DOI:10.1023/a:1019826107916
29. Marinello E, Riario-Sforza G, Marcolongo R. Plasma follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, and sex hormones in patients with gout. *Arthritis Rheum.* 1985;28(2):127-31. DOI:10.1002/art.1780280203
30. Baillargeon J, Al Snih S, Raji MA, et al. Hypogonadism and the risk of rheumatic autoimmune disease. *Clin Rheumatol.* 2016;35(12):2983-7. DOI:10.1007/s10067-016-3330-x
31. Pikwer M, Giwercman A, Bergstrom U, et al. Association between testosterone levels and risk of future rheumatoid arthritis in men: a population-based case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:573-9. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-202781
32. Yang DD, Krasnova A, Nead KT, et al. Androgen deprivation therapy and risk of rheumatoid arthritis in patients with localized prostate cancer. *Ann Oncol.* 2018;29(2):386-91. DOI:10.1093/annonc/mdx744
33. Forslind K, Hafström I, Ahlmén M, Svensson B; BARFOT Study Group. Sex: a major predictor of remission in early rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 2007;66(1):46-52. DOI:10.1136/ard.2006.056937
34. Прокаева Т.Б. Ревматоидный артрит у мужчин: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1991 [Prokaeva TB. Revmatoidnyi artrit u muzhchin: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 1991 (in Russian)].
35. Tengstrand B, Carlström K, Hafström I. Bioavailable testosterone in men with rheumatoid arthritis-high frequency of hypogonadism. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41(3):285-9. DOI:10.1093/rheumatology/41.3.285
36. Gordon D, Beastall GH, Thomson JA, Sturrock RD. Prolonged hypogonadism in male patients with rheumatoid arthritis during flares in disease activity. *Br J Rheumatol.* 1988;27(6):440-4. DOI:10.1093/rheumatology/27.6.440
37. Cutolo M, Balleari E, Giusti M, et al. Androgen replacement therapy in male patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1991;34(1):1-5. DOI:10.1002/art.1780340102
38. Tengstrand B, Carlström K, Hafström I. Gonadal hormones in men with rheumatoid arthritis – from onset through 2 years. *J Rheumatol.* 2009;36(5):887-92. DOI:10.3899/jrheum.080558
39. Cutolo M, Sulli A, Capellino S, et al. Anti-TNF and sex hormones. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1069:391-400. DOI:10.1196/annals.1351.037
40. Кондрашов А.А., Шостак Н.А. Композиционный состав тела у больных ревматоидным артритом мужского пола с учетом андрогенного статуса. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(6):700-7 [Kondrashov AA, Shostak NA. Composition of the body in male patients with rheumatoid arthritis with account of androgenic status. *Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(6):700-7 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-700-707
41. Straub RH, Härle P, Sarzi-Puttini P, Cutolo M. Tumor necrosis factor-neutralizing therapies improve altered hormone axes: an alternative mode of antiinflammatory action. *Arthritis Rheum.* 2006;54(7):2039-46. DOI:10.1002/art.21946
42. Cutolo M, Serio B, Villaggio B, et al. Androgens and estrogens modulate the immune and inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;966:131-42. DOI:10.1111/j.1749-6632.2002.tb04210
43. Ивахненко О.И., Дубинина Т.В., Коротаева Т.В., Лиля А.М. Клинико-экономическая оценка применения генно-инженерных биологических препаратов и таргетных синтетических препаратов при анкилозирующем спондилите в условиях системы здравоохранения Российской Федерации. *Современная ревматология.* 2022;16(4):46-56 [Ivakhnenko OI, Dubinina TV, Korotaeva TV, Lila A.M. Clinical and economic evaluation of the use of biologic disease-modifying antirheumatic drugs and targeted synthetic antirheumatic drugs for ankylosing spondylitis in context of the Russian healthcare system. *Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(4):46-56 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2022-4-46-56
44. Perez-Garcia LF, Te Winkel B, Carrizales JP, et al. Sexual function and reproduction can be impaired in men with rheumatic diseases: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(3):557-73. DOI:10.1016/j.semarthrit.2020.02.002
45. Melillo N, Corrado A, Quarta L, et al. Psoriatic arthritis and Klinefelter syndrome: case report. *Clin Rheumatol.* 2007;26(3):443-4. DOI:10.1007/s10067-005-0153-6
46. Ramonda R, Foresta C, Ortolan A, et al. Influence of tumor necrosis factor- α inhibitors on testicular function and semen in spondyloarthritis patients. *Fertil Steril.* 2014;101(2):359-65. DOI:10.1016/j.fertnstert.2013.10.048
47. Almeida BP, Saad CG, Souza FH, et al. Testicular Sertoli cell function in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2013;32(7):1075-9. DOI:10.1007/s10067-013-2215-5
48. McNeilly AS. Diagnostic applications for inhibin and activins. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;359(1-2):121-5. DOI:10.1016/j.mce.2011.06.017

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.02.2023



OMNIDOCTOR.RU