

Синдром гипогонадизма у мужчин при воспалительных заболеваниях суставов: частота и клинические особенности

Т.С. Паневин^{1,2}, Р.В. Роживанов³, Е.Г. Зоткин¹, А.С. Авдеева¹, С.И. Глухова¹

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

²ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить частоту гипогонадизма (ГГ) у мужчин с ревматоидным артритом (РА), анкилозирующим спондилитом (АС) и псориатическим артритом (ПсА) и оценить влияние ГГ на течение РА и сопутствующих заболеваний.

Материалы и методы. В одномоментное сплошное исследование включены 170 мужчин с РА, 57 – с АС и 85 – с ПсА, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». На I этапе исследования определен уровень общего тестостерона (ТС) у пациентов, участники разделены на подгруппы с нормальным (>12 нмоль/л) и сниженным его уровнем. Проведено межгрупповое сравнение по основным показателям, используемым в клинической ревматологической практике для оценки стадии, активности и других медико-демографических характеристик ревматического заболевания, а также по сопутствующим состояниям. На II этапе осуществлено попарное межгрупповое сравнение среди пациентов с ГГ с РА, АС и ПсА.

Результаты. Частота дефицита ТС среди пациентов с РА составила 24,1%, с АС – 17,5%, с ПсА – 31,8%. У пациентов с РА ГГ ассоциирован со значимо более высоким средним показателем индекса массы тела, более высокими показателями глюкозы крови натощак и мочевой кислоты, более высокой скоростью оседания эритроцитов и встречаемостью анемии. У пациентов с АС при ГГ отмечен значимо более низкий уровень гемоглобина и более часто встречающаяся анемия, а также более высокие уровни С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов. При ПсА отмечены более старший возраст в группе андрогенодефицита, а также более высокие показатели индекса массы тела и глюкозы натощак, чаще встречалось ожирение. При межгрупповом сравнении количественных и качественных показателей между пациентами с андрогенодефицитом при всех трех ревматических заболеваниях (РЗ) не выявлено значимых различий средних концентраций ТС, лютеинизирующего гормона, глобулина, связывающего половые гормоны, стажа РЗ, лабораторных маркеров воспалительной активности, а также уровней глюкозы и мочевой кислоты. Отмечена схожая частота сахарного диабета, ожирения и анемии при всех трех нозологиях. **Заключение.** Уровень ТС и наличие ГГ не связаны со стадией и активностью РЗ, однако дефицит ТС сопровождался более высокими лабораторными показателями воспалительной активности, меньшими показателями гемоглобина, а также метаболическими нарушениями. Пациенты с ГГ вне зависимости от нозологии имели схожие уровни половых гормонов и показатели, отражающие РЗ и сопутствующие состояния.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, тестостерон, гипогонадизм, андрогенодефицит
Для цитирования: Паневин Т.С., Роживанов Р.В., Зоткин Е.Г., Авдеева А.С., Глухова С.И. Синдром гипогонадизма у мужчин при воспалительных заболеваниях суставов: частота и клинические особенности. Терапевтический архив. 2024; 96(5):486–493.
DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202704

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

Большинство иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ и 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 страдают чаще мужчины [1], что может быть связано в том числе с влиянием половых гормонов на развитие и течение РЗ.

Гипогонадизм (ГГ) у мужчин – это синдром, связанный с низким уровнем тестостерона (ТС), а также нечувстви-

тельностью рецепторного аппарата к нему и его метаболитам, который может оказывать негативное воздействие на множество органов и систем, ухудшая качество жизни и жизненный прогноз. Распространенность ГГ в мужской популяции варьирует от 5% у лиц без наличия серьезных хронических заболеваний до 30% при наличии сахарного диабета (СД) 2-го типа и ожирения [2].

Предполагается, что наличие хронического воспаления может быть фактором, увеличивающим вероятность развития синдрома ГГ, и наоборот: наличие некомпенсированного дефицита ТС может предрасполагать к развитию или

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», ассистент каф. факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: tarasel@list.ru

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

Зоткин Евгений Германович – д-р мед. наук, первый зам. дир. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Авдеева Анастасия Сергеевна – д-р мед. наук, зав. лаб. иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Глухова Светлана Ивановна – канд. фарм. наук, ст. науч. сотр. лаб. эволюции ревматоидного артрита ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

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

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

Evgeniy G. Zotkin. ORCID: 0000-0002-4579-2836

Anastasia S. Avdeeva. ORCID: 0000-0003-3057-9175

Svetlana I. Glukhova. ORCID: 0000-0002-4285-0869

Hypogonadism in men with inflammatory joint diseases: Frequency and clinical characteristics

Taras S. Panevin^{1,2}, Roman V. Rozhivanov³, Evgeniy G. Zotkin¹, Anastasia S. Avdeeva¹, Svetlana I. Glukhova¹

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Far-East State Medical University, Khabarovsk, Russia;

³Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the frequency of hypogonadism (HG) in men with rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic arthritis (PsA) and to evaluate the impact of HG on the course of RA and concomitant diseases.

Materials and methods. A single-stage continuous study included 170 men with RA, 57 men with AS and 85 men with PsA, who were hospitalized at the Nasonova Research Institute of Rheumatology. Patients were assessed for total testosterone (TS) levels and subsequently divided into subgroups with normal (>12 nmol/l) and reduced levels. An intergroup comparison was carried out on the main indicators used in clinical rheumatological practice to assess the stage, activity and other medical and demographic characteristics of rheumatic disease, as well as on concomitant conditions. The second stage of the study involved a pairwise intergroup comparison among patients with HG with RA, AS and PsA.

Results. The incidence of TS deficiency among patients with RA was 24.1%, among patients with AS – 17.5%, and with PsA – 31.8%. In patients with RA, HG was associated with a significantly higher mean body mass index, higher fasting blood glucose and uric acid, higher erythrocyte sedimentation rate and anemia. Patients with AS with HG had significantly lower hemoglobin levels and more frequent anemia, as well as higher levels of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. In PsA, older age was observed in the androgen deficiency group, as well as higher body mass index and fasting glucose levels; obesity was more common. An intergroup comparison of quantitative and qualitative indicators between patients with androgen deficiency in all three rheumatic diseases (RDs) did not reveal significant differences in the average concentrations of TS, luteinizing hormone, sex hormone binding globulin, experience of RD, laboratory markers of inflammatory activity, as well as glucose and uric acid. A similar incidence of diabetes mellitus, obesity and anemia was noted for all three nosologies.

Conclusion. TS levels and the presence of HG were not associated with the stage and activity of RD, but TS deficiency was accompanied by higher laboratory indicators of inflammatory activity, lower hemoglobin values, and metabolic disorders. Patients with HG, regardless of nosology, had similar levels of sex hormones and indicators reflecting RD and concomitant conditions.

Keywords: rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, testosterone, hypogonadism, androgen deficiency

For citation: Panevin TS, Rozhivanov RV, Zotkin EG, Avdeeva AS, Glukhova SI. Hypogonadism in men with inflammatory joint diseases: Frequency and clinical characteristics. *Терапевтический Архив (Ter. Arkh.)*. 2024; 96(5):486–493. DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202704

более тяжелому течению ИВРЗ [3]. Диагностика клинических симптомов ГГ у пациентов с РЗ может быть затруднена в связи со схожестью клинических и психологических проявлений, а также функциональной недостаточностью, ухудшающей сексуальную жизнь.

Цель исследования – изучить частоту ГГ у мужчин с РА, АС и псориатическим артритом (ПсА) и оценить влияние ГГ на течение РА и сопутствующих заболеваний.

Материалы и методы

Проведено одномоментное сплошное исследование 170 мужчин с установленным диагнозом РА, соответствующим классификационным критериям РА EULAR/ACR (Rheumatoid Arthritis Classification Criteria diagnoses rheumatoid arthritis) 2010 г., 57 мужчин с установленным диагнозом АС, соответствующим Нью-Йоркским критериям, а также критериям аксиального спондилита ASAS 2009 г., и 85 мужчин с установленным диагнозом ПсА, соответствующим критериям CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) 2006 г., находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» в период с сентября 2022 г. по ноябрь 2023 г. Критериями невключения являлись наличие анамнеза применения андроген-депривационной терапии по поводу злокачественных новообразований, а также прием препаратов ТС или его синтетических производных и стимуляторов синтеза эндогенного ТС.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

На I этапе исследования у пациентов определяли уровень ТС, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСВП), определение проводили на анализаторе Cobas e411 с помощью наборов Elecsys (Roche Diagnostics GmbH, Германия).

ГГ диагностировали при выявленном уровне общего ТС крови $\leq 12,0$ нмоль/л. В последующем пациенты разделены на подгруппы в зависимости от наличия ГГ, проведен межгрупповой сравнительный анализ. На II этапе исследования осуществлено попарное межгрупповое сравнение среди пациентов с ГГ с РА, АС и ПсА.

Для статистической обработки результатов использовали методы параметрической и непараметрической статистики программы Statistica 12.5 (StatSoft Inc., США). В зависимости от характера распределения результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения или медианы с интерквартильным размахом *Me* [25; 75-й проценти]. Для межгруппового сравнения количественных показателей в зависимости от нормальности распределения применяли *t*-критерий Стьюдента или *U*-критерий Манна-Уитни. Для сравнения бинарных признаков использовали χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика трех групп пациентов представлена в **табл. 1**. Частота дефицита ТС среди пациентов с РА составила 24,1%, с АС – 17,5%, с ПсА – 31,8%.

У пациентов с РА при сравнении количественных показателей в подгруппах пациентов с нормальным и сниженным ($\leq 12,0$ нмоль/л) уровнем ТС (**табл. 2**) при сопоставимом возрасте ГГ ассоциирован со значимо более высоким средним показателем индекса массы тела (ИМТ) ($29,3 \pm 5,6$ кг/м² vs $26,3 \pm 4,0$ кг/м²; $p < 0,001$). Пациенты с ГГ чаще страдали ожирением (41,6% vs 15,7%; $p = 0,001$). Отмечены также более высокие показатели глюкозы крови натощак ($6,95 \pm 7,85$ ммоль/л vs $5,42 \pm 1,13$ ммоль/л; $p = 0,034$) и мочевой кислоты – МК ($354,6 \pm 110,7$ мкмоль/л vs $317,5 \pm 84,8$ мкмоль/л; $p = 0,03$). Частота артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и остеопороза в обеих группах не различалась.

Таблица 1. Подробная клиническая характеристика пациентов**Table 1. Detailed clinical characteristics of patients**

Показатель	Среднее±SD, Медиана [Q25; Q75], %		
	РА	АС	ПсА
ТС, нмоль/л	17,0±7,4	17,3±5,4	15,0±5,3
Уровень ТС ≤12,0 нмоль/л, %	24,1	17,5	31,8
Возраст, лет	54,8±12,3	44,7±11,9	42,6±12,1
Стаж РЗ, лет	6,0 [2,5; 10,0]	10,0 [5,0; 19,0]	8,3±6,6
Стадия РА, %			
очень ранняя	0,6	–	–
ранняя	6,5	–	–
развернутая	64,7	–	–
поздняя	28,2	–	–
Стадия АС, %			
ранняя	–	12,3	–
развернутая	–	45,6	–
поздняя	–	42,1	–
Серопозитивность по РФ, %	84,0	–	–
РФ, Ед/л	149 [36; 440]	–	–
Серопозитивность по АЦЦП, %	77,5	–	–
АЦЦП, Ед/л	67,1 [10,3; 200,0]	–	–
Серопозитивность по антинуклеарному фактору, %	70,3	–	–
HLA-B27-позитивность, %	–	75	40
Активность заболевания, %			
ремиссия	0,6	0	–
низкая	1,8	5,3	–
умеренная	42,9	22,8	–
высокая	54,7	71,9	–
DAS28-СРБ	5,2±1,1	–	–
Активность по BASDAI, балл	–	4,46±1,48	5,2±1,5
низкая, %	–	31,6	18,2
умеренная, %	–	0	0
высокая, %	–	68,4	81,8
Активность по ASDAS, балл	–	2,9±1,0	–
низкая, %	–	2,7	–
умеренная, %	–	18,4	–
высокая, %	–	44,7	–
очень высокая, %	–	34,2	–
Активность по DAPSA, балл	–	–	35,6±19,2
ремиссия, %	–	–	1,7

Таблица 1. Подробная клиническая характеристика пациентов (Продолжение)**Table 1. Detailed clinical characteristics of patients**

Показатель	Среднее±SD, Медиана [Q25; Q75], %		
	РА	АС	ПсА
низкая, %	–	–	3,3
умеренная, %	–	–	31,1
высокая, %	–	–	63,9
ЧБС	8,8±5,6	4,0 [2,0; 6,0]	7,0 [4,0; 14,0]
ЧПС	5,2±4,4	1,0 [0,0; 2,0]	4,0 [0,0; 8,0]
Эрозивная форма, %	82,4	–	–
Рентгенологическая стадия, %			
I	4,1	–	–
II	53,5	–	–
III	28,8	–	–
IV	13,5	–	–
Стадия сакроилеита, %			
I	–	14,9	15,2
II	–	25,9	45,8
III	–	29,6	25,4
IV	–	29,6	13,6
Внесуставные проявления, %	44,7	–	–
ревматоидные узелки	20,4	–	–
синдром Шегрена	14,1	–	–
интерстициальное поражение легких	12,4	–	–
другое	5,3	–	–
Внеаксиальные проявления, %			
артрит	–	93,0	98,8
коксит	–	77,2	67,1
энтезит	–	52,6	77,1
дактилит	–	8,8	38,1
Псориаз, %	–	8,8	97,6
Позвоночные индексы			
ротация ШОП, градус	–	49,8±28,0	68,6±17,4
расстояние «подбородок–грудина», см	–	2,0 [1,0; 3,0]	0,0 [0,0; 1,0]
экскурсия грудной клетки, см	–	3,2±1,7	3,9±1,1
боковые сгибания, см	–	9,5±4,6	12,4±4,1
Тест Шобера, см	–	2,8±1,6	3,8±1,4
Расстояние между лодыжками, см	–	83,9±18,0	90,2±14,8

Таблица 1. Подробная клиническая характеристика пациентов (Окончание)**Table 1. Detailed clinical characteristics of patients (End)**

Показатель	Среднее±SD, Медиана [Q25; Q75], %		
	РА	АС	ПсА
Класс функциональной недостаточности, %	–		
I	–	7,1	2,4
II	–	80,4	83,5
III	–	10,7	14,1
IV	–	1,8	0
Получаемое лечение на текущий момент, %			
метотрексат	45,9	24,6	42,4
лефлуномид	27,6	3,5	10,6
сульфасалазин	12,9	24,6	12,9
гидроксихлорохин	11,2	0	0
метилпреднизолон	51,8	0	5,9
нестероидные противовоспалительные препараты	34,7	43,9	52,9
Предшествующая или текущая генно-инженерная биологическая терапия, %	30,6	35,1	35,3
Нб, г/л	141,9±16,0	145,3±15,8	145,2±15,8
Анемия (Нб<130 г/л), %	20,0	10,5	16,5
Гематокрит, %	45,3±30,8	42,9±5,4	43,1±3,9
СОЭ, мм/ч	34,8±34,5	20,0 [8,0; 46,0]	13,0 [6,0; 42,0]
СРБ, мг/л	10,1 [3,9; 31,8]	5,3 [1,3; 19,0]	4,4 [1,6; 14,6]
ИМТ, кг/м ²	27,0±4,6	26,3±4,7	27,7±5,0
Ожирение ≥1-й степени, %	19,0	20,0	28,2
Глюкоза, ммоль/л	5,8±4,0	5,3±0,6	5,5±1,1
СД, %	11,2	7,0	7,1
Креатинин, мкмоль/л	78,7±20,2	81,3±14,2	85,0±16,9
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73	103,3±20,6	108,3±18,5	106,1±18,4
МК, мкмоль/л	326,6±92,9	323,1±71,5	360,5±84,8
Артериальная гипертензия, %	54,1	31,6	22,4

Примечание. АЦЦП – антитела к циклическим цитруллинированным пептидам, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ШОП – шейный отдел позвоночника, DAS28-СРБ – индекс, отражающий активность РА, ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) – индекс активности АС, BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) – Батский индекс активности АС, DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) – индекс активности ПсА.

Таблица 2. Межгрупповое сравнение основных количественных показателей при нормальном и сниженном уровне ТС при РА**Table 2. Intergroup comparison of the main quantitative parameters in rheumatoid arthritis patients with normal and low levels of testosterone (TS)**

Показатель	ТС, нмоль/л		P
	>12,0	≤12,0	
Возраст, лет	54,5±12,7	55,9±11,2	0,5
DAS28-СРБ	5,1±1,1	5,3±1,1	0,4
ЧБС	9,0±5,6	8,3±5,7	0,5
ЧПС	5,0±4,3	5,6±4,7	0,4
ИМТ, кг/м ²	26,3±4,0	29,3±5,6	0,0003*
Нб, г/л	143,3±15,2	137,3±17,6	0,037*
Гематокрит	46,6±34,9	41,3±7,6	0,3
СОЭ, мм/ч	31,0±30,9	46,5±42,2	0,012*
Глюкоза, ммоль/л	5,4±1,1	6,95±7,9	0,034*
Креатинин, ммоль/л	77,8±17,6	81,4±26,7	0,3
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73	104±20,6	100±20,5	0,3
МК, мкмоль/л	317,5±84,8	354,6±110,7	0,03*

Примечание. Здесь и далее в табл. 3–5: *значимые межгрупповые различия согласно t-критерию Стьюдента.

Помимо этого показатели общего анализа крови также различались: при сниженном уровне ТС выявлена более высокая скорость оседания эритроцитов – СОЭ (46,5±42,2 мм/ч vs 31,0±30,9 мм/ч; $p=0,012$), а также более частая встречаемость анемии (уровень гемоглобина – Нб менее 130 г/л: 32,4% vs 16,7%; $p=0,041$). Не выявлено значимых межгрупповых различий по возрасту, основному индексу, отражающему активность РА (DAS28-СРБ), числу болезненных суставов (ЧБС) и числу припухших суставов (ЧПС), уровням ревматоидного фактора (РФ) и АЦЦП, используемым в настоящее время дозам метотрексата и метилпреднизолона, концентрации С-реактивного белка (СРБ).

У пациентов с АС при сравнении количественных показателей в подгруппах с нормальным и сниженным уровнем ТС (табл. 3) отмечен значимо более низкий уровень Нб при ГГ. Анемия (уровень Нб<130 г/л) также значимо чаще встречалась у пациентов с дефицитом ТС (40,0% vs 4,3%; $p=0,003$). Пациенты с ГГ также характеризовались более высокими средними уровнями СРБ (28,6 [16,7; 43,4] мг/л vs 4,1 [1,3; 17,4] мг/л; $p=0,022$) и СОЭ (44,0 [17,0; 64,0] мм/ч vs 16,0 [7,0; 42,0] мм/ч; $p=0,023$), а также более высокой долей пациентов с уровнем СРБ выше нормы (90,0% vs 44,7%; $p=0,04$).

Не получено значимых межгрупповых различий в отношении стадий АС, длительности заболевания, стадий сакроилеита. Не было значимой межгрупповой разницы в частоте внеаксиальных проявлений (артрита, коксита, энтезита, дактилита), а также внесклеточных проявлений (увекита, псориаза). В отношении активности АС, применяемых препаратов, а также сопутствующих заболеваний пациенты также характеризовались схожими результатами.

У пациентов с ПсА в подгруппах с нормальным и сниженным уровнем ТС (табл. 4) отмечены как более старший возраст в группе андрогенодефицита – АГД (49,8±10,1 года vs 39,2±11,5 года; $p<0,001$), так и более высокие показатели ИМТ (29,9±4,2 кг/м² vs 26,6±4,9 кг/м²; $p=0,003$) и глюкозы натощак (6,1±1,7 ммоль/л vs 5,3±0,5 ммоль/л; $p<0,001$).

Таблица 3. Межгрупповое сравнение основных количественных показателей при нормальном и сниженном уровне ТС при АС**Table 3. Intergroup comparison of the main quantitative parameters in AS patients with normal and low levels of TS**

Показатель	ТС, нмоль/л		p
	≤12,0	>12,0	
ТС, нмоль/л	9,7±2,1	18,9±4,4	<0,001*
Возраст, лет	38,6±13,8	45,9±11,2	0,076
Стаж АС, лет	9,0 [5,0; 15,0]	10,0 [5,0; 15,0]	0,6
BASDAI	4,17±2,05	4,52±1,35	0,5
ASDAS	2,9±1,3	2,9±1,0	0,95
ЧБС	2,0 [2,0; 6,0]	4,0 [2,0; 9,0]	0,3
ЧПС	1,0 [1,0; 3,0]	1,0 [0,0; 2,0]	0,6
СОЭ, мм/ч	44,0 [17,0; 64,0]	16,0 [7,0; 42,0]	0,023**
СРБ, мг/л	28,6 [16,7; 43,4]	4,1 [1,3; 17,4]	0,022**
Ротация ШОП, градус	45,0±39,8	50,5±26,6	0,7
Расстояние «подбородок–грудина», см	2,0 [0,5; 4,0]	2,0 [1,0; 2,5]	0,8
Экскурсия грудной клетки, см	2,2±1,3	3,3±1,7	0,16
Боковые сгибания, см	8,0±3,5	9,7±4,8	0,4
Тест Шобера, см	3,3±1,6	2,8±1,5	0,4
Расстояние между лодыжками, см	78,7±33,5	84,4±16,8	0,6
ИМТ, кг/м ²	26,7±4,8	26,2±4,7	0,8
Нв, г/л	128,5±24,7	148,8±10,5	<0,001*
Гематокрит, %	39,5±7,2	43,6±4,7	0,026*
Глюкоза, ммоль/л	5,5±1,0	5,3±0,4	0,3
МК, мкмоль/л	344,6±80,3	318,6±69,8	0,3
Креатинин, мкмоль/л	72,0±16,1	83,3±13,1	0,021*
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73	122,2±24,0	105,4±16,0	0,008*

**Значимые межгрупповые различия согласно U-критерию Манна–Уитни.

Не выявлено значимых межгрупповых различий в отношении стадий сакроилеита, внеаксиальных проявлений, активности ПсА, встречаемости псориаза кожи и ногтей пластин, класса функциональной недостаточности, а также получаемой терапии. Большинство пациентов с АГД были старше 45 лет (81,5% vs 24,1%; $p < 0,001$). Не обнаружено значимых различий во встречаемости артериальной гипертензии и СД, однако среди пациентов со сниженным уровнем ТС чаще отмечалось ожирение (44,4% vs 20,7%; $p = 0,015$). Встречаемость анемии, а также повышенного уровня СОЭ и СРБ, повышенного уровня МК сопоставима, в то время как гипергликемия (глюкоза натощак $> 6,1$ ммоль/л) встречалась значимо чаще при АГД (18,5% vs 1,7%; $p = 0,005$).

Таблица 4. Межгрупповое сравнение основных количественных показателей при нормальном и сниженном уровне ТС при ПсА**Table 4. Intergroup comparison of the main quantitative parameters in psoriatic arthritis patients with normal and low levels of TS**

Показатель	ТС, нмоль/л		p
	≤12,0	>12,0	
ТС, нмоль/л	9,3±1,9	17,7±4,0	<0,001*
Возраст, лет	49,8±10,1	39,2±11,5	<0,001*
Стаж АС, лет	10,3±7,3	7,4±6,1	0,057
BASDAI	5,7±1,4	5,0±1,5	0,077
DAPSA	42,6±26,9	32,9±14,7	0,075
ЧБС	7,0 [4,0; 14,0]	6,0 [2,0; 14,0]	0,8
ЧПС	3,0 [0,0; 7,0]	4,0 [0,0; 8,0]	0,7
СОЭ, мм/ч	28,0 [10,0; 56,0]	11,0 [6,0; 32,0]	0,056
СРБ, мг/л	5,3 [2,0; 14,6]	3,5 [1,4; 13,3]	0,51
Ротация ШОП, градус	70,6±10,3	67,8±19,5	0,6
Расстояние «подбородок–грудина», см	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,7
Экскурсия грудной клетки, см	3,8±0,6	4,0±1,2	0,5
Боковые сгибания, см	10,7±3,4	13,1±4,1	0,04*
Тест Шобера, см	3,8±0,8	3,9±1,6	0,8
Расстояние между лодыжками, см	89,4±13,1	90,4±15,5	0,8
ИМТ, кг/м ²	29,9±4,2	26,6±4,9	0,003*
Нв, г/л	143,4±15,1	146,0±16,2	0,5
Гематокрит, %	42,5±4,4	43,3±3,7	0,4
Глюкоза, ммоль/л	6,1±1,7	5,3±0,5	<0,001*
МК, мкмоль/л	380,6±91,8	351,1±80,4	0,142
Креатинин, мкмоль/л	87,3±19,6	83,9±15,6	0,4
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73	98,4±20,9	109,7±16,1	0,007*

При межгрупповом сравнении возможных количественных и качественных показателей между пациентами с АГД при всех трех РЗ (табл. 5) не установлено значимых различий средних концентраций ТС, ЛГ, ГСПГ, длительности РЗ, лабораторных маркеров воспалительной активности, а также уровней глюкозы и МК. Отмечена схожая распространенность СД, ожирения и анемии при всех трех РЗ. Выявлены значимые различия в возрастной структуре пациентов при всех попарных сравнениях. Отмечена значимо более высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний при РА по сравнению с АС и ПсА.

Таблица 5. Межгрупповое сравнение основных количественных показателей у пациентов со сниженным уровнем ТС
Table 5. Intergroup comparison of the main quantitative parameters in patients with low levels of TS

Показатель	Среднее \pm SD, Медиана [Q25; Q75], %			<i>p</i>		
	РА (<i>n</i> =41)	АС (<i>n</i> =10)	ПсА (<i>n</i> =25)	РА vs АС	РА vs ПсА	АС vs ПсА
ТС, нмоль/л	8,1 \pm 3,1	9,7 \pm 2,1	9,3 \pm 2,0	0,13	0,1	0,6
ЛГ, Ед/л	7,3 \pm 4,2	5,6 \pm 2,5	5,5 \pm 2,6	0,2	0,056	0,9
ГСПГ, нмоль/л	30,7 \pm 14,0	26,9 \pm 8,1	26,3 \pm 10,4	0,4	0,2	0,9
Возраст, лет	55,9 \pm 11,2	38,6 \pm 13,8	49,4 \pm 10,4	<0,001*	0,023*	0,016*
Стаж РЗ, лет	6,0 [2,0; 8,0]	9,0 [5,0; 15,0]	9,0 [5,0; 15,0]	0,2	0,06	0,9
СОЭ, мм/ч	25,0 [16,0; 73,0]	44,0 [17,0; 64,0]	28,0 [11,0; 50,0]	0,5	0,2	0,139
СРБ, мг/л	10,6 [4,1; 37,4]	28,6 [16,7; 43,4]	5,3 [3,1; 14,6]	0,4	0,056	0,083
ИМТ, кг/м ²	29,3 \pm 5,6	26,7 \pm 4,8	29,8 \pm 4,0	0,2	0,7	0,068
Нв, г/л	137,3 \pm 17,6	128,5 \pm 24,7	144,7 \pm 14,2	0,2	0,08	0,020*
Гематокрит, %	41,3 \pm 7,6	39,5 \pm 7,2	42,8 \pm 4,3	0,5	0,4	0,093
Глюкоза, ммоль/л	6,9 \pm 7,9	5,5 \pm 1,0	6,1 \pm 1,7	0,6	0,6	0,3
Креатинин, мкмоль/л	81,4 \pm 26,7	72,0 \pm 16,1	88,2 \pm 20,1	0,3	0,3	0,030*
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73	100,2 \pm 20,5	122,2 \pm 24,0	97,8 \pm 21,6	0,005*	0,7	0,006*
МК, мкмоль/л	354,6 \pm 110,7	344,6 \pm 80,3	385,6 \pm 93,8	0,8	0,3	0,3
Сердечно-сосудистые заболевания, %	70,7	30,0	20,0	0,017*	<0,001*	0,5
СД, %	15,0	20,0	12,0	0,7	0,7	0,5
Ожирение, %	41,0	22,2	44,0	0,7	0,7	0,3
Анемия, %	29,3	40,0	16,0	0,8	0,4	0,3

Обсуждение

Взаимосвязь между уровнем андрогенов и некоторыми ИВРЗ отмечена в исследованиях [4, 5]. Так, ГГ у мужчин, не получавших тестостерон-заместительную терапию, ассоциировался с повышенным риском развития как РА (отношение рисков 1,31, 95% доверительный интервал 1,22–1,44), так и системной красной волчанки (отношение рисков 1,58, 95% доверительный интервал 1,28–1,94) [4], в то время как прием андроген-депривационной терапии также связан с увеличением риска развития РА [5].

Данные результаты могут быть обусловлены возможным влиянием половых гормонов на иммунную систему и наоборот. В патогенезе ряда ИВРЗ важную роль играет повышение синтеза провоспалительных цитокинов, в то время как при ГГ может увеличиваться количество жировой ткани, макрофаги и адипоциты которой также способны продуцировать провоспалительные цитокины, с одной стороны. С другой стороны, такие провоспалительные цитокины, как интерлейкин (ИЛ)-1 β и фактор некроза опухоли (ФНО)- α , способны снижать выработку ТС, оказывая влияние на ось «гипоталамус–гипофиз–яичко», а также непосредственно в клетках Лейдига за счет угнетения активности ферментов стероидогенеза и активации ароматазы. Кроме того, снижение уровня ТС сопровождается активацией врожденного иммунитета [1]. Напротив, терапия ТС оказывает ингибирующий эффект на продукцию провоспалительных цитокинов, угнетая экспрессию молекул адгезии и ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α в различных типах клеток [6].

Исследования изучения взаимосвязи снижения уровня ТС и развития ИВРЗ варьируют от небольших описательных работ их распространенности у пациентов с тяжелым

нелеченым ГГ [7] до сравнительной оценки уровня половых гормонов при разных ИВРЗ и с группой контроля [8–12].

Одной из первых таких работ является исследование Т. Spector и соавт. [8], в котором оценивались уровни общего и свободного ТС, а также ГСПГ у пациентов с РА (*n*=87), АС (*n*=48) и группой контроля (*n*=141). По результатам данного исследования средние уровни всех показателей при АС не отличались от группы контроля, однако уровень общего ТС был значимо выше, чем у пациентов с РА (16,9 \pm 4,6 нмоль/л vs 12,5 \pm 4,7 нмоль/л; *p*<0,001).

В итальянском исследовании 10 пациентов с диагнозом АС или ПсА (*n*=5/5, средний возраст 28,7 \pm 8,6 года и длительностью заболевания 6,5 \pm 5,5 года) и 20 пациентов сопоставимой по возрасту группы контроля средние уровни гонадотропинов были значимо выше при спондилоартрите (уровень ЛГ 7,2 [4,5; 7,9] Ед/л vs 3,6 [3,1; 4,2] Ед/л и фолликулостимулирующего гормона – ФСГ 5,7 [3,5; 12,1] Ед/л vs 3,4 [2,6; 4,1] Ед/л; *p*<0,01), а уровень общего ТС – ниже (14,2 [9,9; 18,1] нмоль/л vs 20,4 [18,1; 22,5] нмоль/л; *p*<0,01). После 1 года лечения ингибиторами ФНО уровни ТС и гонадотропина были сопоставимы с исходными показателями группы контроля (ЛГ – 6,0 [3,3; 7,7] Ед/л, ФСГ – 4,0 [2,8; 5,7] Ед/л и общий ТС – 18,9 [11,1; 20,4] нмоль/л) [9].

В другом исследовании среди 20 пациентов с АС и 20 человек группы контроля получены сопоставимые уровни ФСГ, ЛГ, ингибина В и общего ТС [10]. Следует отметить, что большинство больных в данном исследовании имели легкую и умеренную активность спондилоартрита, что говорит о невозможности распространения результатов на пациентов с более высокой активностью заболевания.

В шведском исследовании по типу «случай-контроль», проведенном на выборке 104 мужчин с ранним РА в воз-

расте от 30 до 69 лет (медиана – 59 лет), выявлена отрицательная корреляция между уровнем ТС и активностью РА [11]. ГГ выявлен у 31,7% пациентов с РА в сравнении с 7,1% группы контроля. Отмечено также, что больные старше 50 лет имели низкий уровень ЛГ ($4,3 \pm 3,3$ Ед/л vs $6,2 \pm 2,1$ Ед/л; $p=0,001$) при низком уровне ТС, что может указывать на центральный генез АГД.

В исследовании А.А. Кондрашова и соавт. [12] среди 59 пациентов с РА в возрасте 50–70 лет снижение уровня общего ТС менее 12 нмоль/л выявлено у 13,6%, в то время как снижение уровня свободного ТС менее 225 нмоль/л – у 49,2%.

В нашем исследовании не выявлено значимых различий в отношении активности или стадий ревматических заболеваний, однако пациенты с ГГ в зависимости от нозологии характеризовались более высокими показателями ИМТ и распространенностью ожирения, что согласуется с предыдущими данными о том, что ожирение является фактором риска снижения уровня ТС [13]. Следует отметить, что в нашем исследовании большая часть пациентов не страдала ожирением, хотя и имела избыточную массу тела. Кроме того, выявлены более высокие лабораторные показатели воспалительной активности при АС и РА, что может быть также взаимосвязано с дефицитом ТС, поскольку ФНО- α , сопровождающий активное воспаление, как указано ранее, способен ингибировать ароматазу [6]. Более низкие уровни Нб и более частая встречаемость анемии требуют дальнейшего уточнения происхождения данного феномена, поскольку известно, что ТС увеличивает выработку эритропоэтина, однако в совокупности с более высокими показателями СОЭ и СРБ это также может быть связано с развитием анемии хронического заболевания. Это первое исследование межгрупповой оценки с ГГ с тремя различными по патогенезу ИВРЗ.

Одним из путей уточнения первичности взаимовлияния ТС и избытка массы тела, а также снижения уровня Нб может быть проведение проспективного исследования с назначением тестостерон-заместительной терапии и динамической оценки ИМТ, объема талии, показателей углеводного и пуринового обменов, а также активности АС.

Ограничением исследования является отсутствие клинической оценки ГГ. Однако наиболее часто используемый для скрининга симптомов опросник возрастных симптомов андрогенного дефицита мужчины (AMS – Aging Male Screening) по результатам предшествующих исследований показал низкую специфичность, что, вероятно, связано с наличием хронического воспалительного поражения суставов, которое может влиять как на сексуальные аспекты, так и на результативность ответов на соматические и психологические вопросы данного опросника [12]. Кроме того, присутствовали значимые различия в возрасте пациентов с различными РЗ, а также неравный объем выборок, что может тоже отражаться на полученных результатах, поскольку с возрастом уровень ТС физиологически снижается. В последующем планируется продолжение работы и представление результатов с равным объемом выборок пациентов сопоставимого возраста.

Заключение

Уровень ТС и наличие ГГ не связаны со стадией и активностью РЗ, однако дефицит ТС может сопровождаться более высокими лабораторными показателями воспалительной активности, более низкими показателями Нб, а также метаболическими нарушениями. Пациенты с ГГ вне зависимости от нозологии имели схожие уровни половых гормонов и показатели, отражающие РЗ и сопутствующие состояния. Необходимы дальнейшие исследования с большей выборкой пациентов, а также проведение научных изысканий, оценивающих влияние тестостерон-заместительной терапии на метаболические показатели и активность 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. Исследование было поддержано правительством. Госзадание № 1021051503137-7 «Разработка персонализированной программы лечения рефрактерного ревматоидного артрита на основе изучения молекулярно-генетических и молекулярно-биологических предикторов. Создание и апробация регистра пациентов с ревматоидным артритом, резистентных к базисной противовоспалительной терапии».

Funding source. The study was supported by the Government. State Assignment No. 1021051503137-7 "Development of a personalized program for the treatment of refractory rheumatoid arthritis based on the study of molecular genetic and molecular biological predictors. Development and testing of a register of patients with rheumatoid arthritis resistant to disease-modifying anti-rheumatic therapy."

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АГД – андрогенодефицит
 АС – анкилозирующий спондилит
 ГГ – гипогонадизм
 ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны
 ИВРЗ – иммуновоспалительное ревматическое заболевание
 ИЛ – интерлейкин
 ИМТ – индекс массы тела
 ЛГ – лютеинизирующий гормон
 МК – мочевая кислота
 ПсА – псориатический артрит
 РА – ревматоидный артрит

РЗ – ревматическое заболевание
 РФ – ревматоидный фактор
 СД – сахарный диабет
 СОЭ – скорость оседания эритроцитов
 СРБ – С-реактивный белок
 ТС – тестостерон
 ФНО – фактор некроза опухоли
 ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
 ЧБС – частота болезненных суставов
 ЧПС – частота припухших суставов
 Hb – гемоглобин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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
- 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
- Паневин Т.С., Роживанов Р.В., Насонов Е.Л. Синдром гипогонадизма у мужчин с воспалительными заболеваниями суставов. *Терапевтический архив.* 2023;95(5):429-33 [Panevin TS, Rozhivanov RV, Nasonov EL. Hypogonadism syndrome in men with inflammatory joint diseases: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2023;95(5):429-33 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.05.202199
- 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
- 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
- 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
- Jiménez-Balderas FJ, Tápiá-Serrano R, Fonseca ME, et al. High frequency of association of rheumatic/autoimmune diseases and untreated male hypogonadism with severe testicular dysfunction. *Arthritis Res.* 2001;3(6):362-7. DOI:10.1186/ar328
- Spector TD, Ollier W, Perry LA, et al. Free and serum testosterone levels in 276 males: A comparative study of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and healthy controls. *Clin Rheumatol.* 1989;8(1):37-41. DOI:10.1007/BF02031066
- 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 [published correction appears in *Fertil Steril.* 2014;101(5):1058]. DOI:10.1016/j.fertnstert.2013.10.048
- 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
- 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
- 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. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(6):700-7 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-700-707
- 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

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.02.2024