

Клинико-лабораторные особенности анкилозирующего спондилита у мужчин в зависимости от уровня тестостерона

Т.С. Паневин^{1,2}, Ш.Ф. Эрдес¹, Т.В. Коротаева¹, Р.В. Роживанов³, Е.Г. Зоткин¹, С.И. Глухова¹, М.Е. Диатроптов¹, Е.Ю. Самаркина¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

²ФГБОУ ВО

«Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России 680000, Российская Федерация, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Минздрава России 117036, Российская Федерация, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

²Far Eastern State Medical University 680000, Russian Federation, Khabarovsk, Muravyova-Amurskogo str., 35

³Endocrinology Research Centre 117036, Russian Federation, Moscow, Dm. Ulyanova str., 11

Контакты: Паневин Тарас Сергеевич, tarasel@list.ru
Contacts: Taras Panevin, tarasel@list.ru

Поступила 18.06.2024

Принята 16.09.2025

Цель исследования — изучить частоту гипогонадизма у мужчин с анкилозирующим спондилитом (АС) и оценить влияние гипогонадизма на активность и клинические проявления спондилоартрита.

Материалы и методы. В одномоментное сплошное исследование включено 124 мужчины с АС, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Пациентам выполнено определение уровня общего тестостерона с последующим разделением на подгруппы с нормальным ($\geq 12,0$ 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 АС, а также по сопутствующим заболеваниям. Был выполнен корреляционный анализ между уровнем общего тестостерона и некоторыми клинико-лабораторными показателями.

Результаты. Частота выявленного дефицита тестостерона в исследуемой группе составила 25,0%.

При дефиците тестостерона отмечена более частая встречаемость увеита (45,2% против 23,6%; $p=0,022$), а также артериальной гипертензии (51,6% против 30,1%; $p=0,030$) и сахарного диабета 2-го типа (16,1% против 4,3%; $p=0,028$). Дефицит тестостерона сопровождался более высоким уровнем С-реактивного белка (16,7 [3,2; 43,4] против 5,0 [1,3; 17,4] мг/л; $p=0,020$), а также большей частотой повышения скорости оседания эритроцитов (45,2% против 25,8%; $p=0,043$). Отмечены более высокий уровень глюкозы ($5,75 \pm 1,19$ против $5,36 \pm 0,71$ ммоль/л; $p=0,027$) и более частое нарушение гликемии натощак (25,8% против 4,3%; $p<0,001$). Выявлена более частая встречаемость гиперхолестеринемии (43,3% против 16,3%; $p=0,010$). Дефицит тестостерона сопровождался более высокими показателями мочевой кислоты ($377,0 \pm 105,3$ против $324,0 \pm 67,7$ мкмоль/л; $p=0,002$) и частотой гиперурикемии (67,9% против 41,2%; $p=0,014$).

Заключение. Выявлена высокая частота гипогонадизма у пациентов с АС. Уровень тестостерона и наличие гипогонадизма в нашем исследовании не были связаны со стадией и активностью АС, однако дефицит тестостерона может сопровождаться большей частотой увеита, а также более высокими показателями лабораторной активности АС и встречаемостью сопутствующих метаболических нарушений.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, тестостерон, гипогонадизм, андрогенодефицит

Для цитирования: Паневин ТС, Эрдес ШФ, Коротаева ТВ, Роживанов РВ, Зоткин ЕГ, Глухова СИ, Диатроптов МЕ, Самаркина ЕЮ. Клинико-лабораторные особенности анкилозирующего спондилита у мужчин в зависимости от уровня тестостерона. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(5):483–489.

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF ANKYLOSING SPONDYLITIS IN MEN DEPENDING ON TESTOSTERONE LEVELS

Taras S. Panevin^{1,2}, Shandor F. Erdes¹, Tatiana V. Korotaeva¹, Roman V. Rozhivanov³, Evgeniy G. Zotkin¹, Svetlana I. Glukhova¹, Mikhail E. Diatroptov¹, Elena Yu. Samarkina¹

Objective — to study the incidence of hypogonadism in men with ankylosing spondylitis (AS) and evaluate its impact on AS and comorbidities.

Materials and methods. The one-time continuous study included 124 men with AS who were undergoing inpatient treatment at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Patients were assessed for total testosterone levels and subsequently divided into subgroups with normal (≥ 12.0 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 AS, as well as on concomitant diseases. A correlation analysis was performed between the level of total testosterone and some clinical and laboratory parameters.

Results. The frequency of detected testosterone deficiency in the study group was 25.0%. With testosterone deficiency, a more frequent incidence of uveitis (45.2% vs 23.6%; $p=0.022$), as well as arterial hypertension (51.6% vs 30.1%; $p=0.030$) and type 2 diabetes mellitus (16.1% vs 4.3%; $p=0.028$). Testosterone deficiency was accompanied by higher levels of C-reactive protein (16.7 [3.2; 43.4] vs 5.0 [1.3; 17.4] mg/l; $p=0.020$), as well as higher frequency of increased ESR (45.2% vs 25.8%; $p=0.043$). There was a higher glucose level (5.75 ± 1.19 vs 5.36 ± 0.71 mmol/l; $p=0.027$) and more frequent impaired fasting glucose (25.8% vs 4.3%; $p<0.001$). A more frequent occurrence of hypercholesterolemia was revealed (43.3% vs 16.3%; $p=0.010$). Testosterone deficiency was accompanied by higher levels of uric acid (377.0 ± 105.3 vs 324.0 ± 67.7 μ mol/l; $p=0.002$) and the incidence of hyperuricemia (67.9% vs 41.2%; $p=0.014$).

Conclusion. A high incidence of hypogonadism in patients with AS has been revealed. Testosterone levels and the presence of hypogonadism were not associated with the stage and activity of AS, but testosterone deficiency was accompanied by a higher incidence of uveitis, higher laboratory indicators of AS activity, and the incidence of concomitant metabolic disorders.

Key words: ankylosing spondylitis, testosterone, hypogonadism, androgen deficiency

For citation: Panevin TS, Erdes SF, Korotaeva TV, Rozhivanov RV, Zotkin EG, Glukhova SI, Diatroptov ME, Samarkina EYu. Clinical and laboratory features of ankylosing spondylitis in men depending on testosterone levels. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(5):483–489 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2025-483-489

Введение

Спондилоартриты — это группа воспалительных заболеваний, схожих по механизмам развития и клиническим проявлениям и характеризующихся воспалительным поражением осевого скелета и/или суставов. К группе спондилоартритов относятся анкилозирующий спондилит (АС), псориатический артрит (ПсА), реактивные артриты, а также спондилоартриты, развивающиеся при воспалительных заболеваниях кишечника, таких как неспецифический язвенный колит и болезнь Крона [1].

За последнее десятилетие все большее число пациентов достигают удовлетворительного результата лечения, в первую очередь благодаря появлению новых препаратов для лечения спондилоартритов — моноклональных антител к фактору некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкину (ИЛ) 17, а также ингибиторы янус-киназ (JAK, Janus kinase) [2]. Возможность эффективного достижения клинической и лабораторной ремиссии позволяет обратить внимание и на сопутствующие заболевания у пациентов с АС. Поскольку значимая часть пациентов с АС — мужчины, актуальным может быть изучение вопросов мужского репродуктивного здоровья при данном заболевании. Ожидается, что большинство исследований репродуктивного здоровья мужчин с АС посвящены оценке сперматогенеза и фертильности [3]. Однако другими важными аспектами репродуктивного здоровья мужчин являются уровень тестостерона и наличие гипогонадизма.

Гипогонадизм у мужчин — это синдром, связанный с низким уровнем тестостерона, который может оказывать негативное воздействие на множество органов и систем, ухудшая качество жизни и жизненный прогноз [4]. Распространенность гипогонадизма в мужской популяции варьирует от 5% у лиц без серьезных хронических заболеваний до 30% при наличии сахарного диабета 2-го типа и ожирения [5].

Предполагается, что наличие хронического иммуновоспалительного ревматического заболевания (ИВРЗ) может быть фактором, увеличивающим вероятность развития синдрома гипогонадизма, и наоборот, наличие некомпенсированного дефицита тестостерона может предрасполагать к большему риску развития или более тяжелому течению ИВРЗ [4].

Цель настоящего исследования — изучить частоту гипогонадизма у мужчин с анкилозирующим спондилитом и оценить влияние гипогонадизма на активность и клинические проявления спондилоартрита.

Материалы и методы

Было проведено одномоментное обследование 124 мужчин с диагнозом АС (соответствующим модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г.), на-

ходившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с июня по ноябрь 2023 г. Критериями невключения являлись наличие анамнеза применения андроген-депривационной терапии по поводу злокачественных новообразований, а также прием препаратов тестостерона или его синтетических производных и стимуляторов синтеза эндогенного тестостерона.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Определение уровня тестостерона проводилось на анализаторе Cobas e411 с помощью наборов Elecsys Testosterone II Elecsys и Cobas E analyzers/TESTO II (Roche Diagnostics GmbH, Швейцария). Гипогонадизм диагностировался при выявленном уровне общего тестостерона крови $\leq 12,0$ нмоль/л. В последующем исследуемые были разделены на подгруппы в зависимости от наличия гипогонадизма, проведен межгрупповой сравнительный анализ.

Для статистической обработки результатов использовались методы параметрической и непараметрической статистики программы Statistica 12.5 (StatSoft Inc., США). В зависимости от характера распределения результаты представлены в виде среднего значения (M , mean) и стандартного отклонения (SD , standard deviation) или медианы с интерквартильным размахом (Me [25-й; 75-й процентиля]). Для межгруппового сравнения количественных показателей в зависимости от нормальности распределения использовался t -критерий Стьюдента или U -критерий Манна — Уитни. Для сравнения бинарных признаков использовался χ^2 Пирсона. Проводился корреляционный анализ по Спирмену или Пирсону в зависимости от нормальности распределения показателя. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Средний возраст пациентов составил $45,5 \pm 10,7$ года. Большинство пациентов характеризовались развернутой или поздней стадией АС, длительностью заболевания около 15 лет; 81,4% пациентов имели маркер HLA-B27, характеризовались чаще высокой, несколько реже — умеренной активностью заболевания. Периферические артриты встречались более чем у 91% пациентов, кокситы — у 79%, энтезиты — у 64%. Около 45% пациентов получали терапию метотрексатом или сульфасалазином, около 40% на момент исследования или в анамнезе применяли генно-инженерную биологическую терапию. Большинство пациентов имели нормальную или избыточную массу тела, в то время как ожирение встречалось лишь в 21,2% случаев, а сахарный диабет — в 7,3%. Артериальная гипертензия была выявлена у 35,5% пациентов. Подробная клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, и межгрупповое сравнение основных количественных показателей при нормальном и сниженном уровне тестостерона

Показатель	Все пациенты ($n=124$)	Тестостерон >12,0 нмоль/л ($n=93$)	Тестостерон $\leq 12,0$ нмоль/л ($n=31$)	Статистическая значимость (p)
Общий тестостерон (нмоль/л), $M \pm SD$	16,0 $\pm$ 5,3	18,2 $\pm$ 4,1	9,4 $\pm$ 1,9	0,000*
Возраст (лет), $M \pm SD$	45,5 $\pm$ 10,7	45,5 $\pm$ 10,5	45,8 $\pm$ 11,7	0,893
Длительность АС (лет), $M \pm SD$	15,8 $\pm$ 11,4	15,4 $\pm$ 10,6	17,0 $\pm$ 13,5	0,510
HLA-B27+, %	81,4%	77,7%	92,9%	0,073

Показатель	Все пациенты (n=124)	Тестостерон >12,0 нмоль/л (n=93)	Тестостерон ≤12,0 нмоль/л (n=31)	Статистическая значимость (p)
Стадия АС, %				
– ранняя	10,5%	9,7%	12,9%	0,615
– развернутая	44,3%	41,9%	51,6%	0,346
– поздняя	45,2%	48,4%	35,5%	0,211
Внеаксиальные проявления, %				
– артрит	91,9%	92,5%	90,3%	0,703
– коксит	79,0%	81,7%	70,9%	0,203
– энтезиты	63,7%	65,6%	58,1%	0,450
– дактилит	7,3%	8,6%	3,2%	0,317
BASDAI, M±SD	4,9±1,4	4,9±1,4	4,9±1,7	0,833
Активность BASDAI, %				
– низкая	21,8%	18,3%	32,3%	0,102
– высокая	78,2%	81,7%	67,7%	
ASDAS-CPБ, M±SD	3,16±1,03	3,09±0,98	3,39±1,19	0,249
Активность ASDAS-CPБ, %				
– неактивное заболевание	1,2%	0,0%	4,8%	0,086
– низкая	11,2%	13,2%	4,8%	0,282
– высокая	49,4%	48,5%	52,4%	0,758
– очень высокая	38,2%	38,2%	38,0%	0,991
СОЭ (мм/ч), Me [Q25; Q75]	18,0 [8,0;42,0]	16,0 [7,0;32,0]	23,0 [10,0;60,0]	0,063
Повышение СОЭ, %	30,6%	25,8%	45,2%	0,043***
СРБ (мг/л), Me [Q25; Q75]	5,85 [1,4;22,5]	5,0 [1,3;17,4]	16,7 [3,2;43,4]	0,020**
Повышение СРБ, %	54,0%	49,6%	67,7%	0,076
ЧБС, Me [Q25; Q75]	4,0 [2,0;6,0]	4,0 [2,0;6,0]	2,0 [2,0;6,0]	0,669
ЧПС, Me [Q25; Q75]	1,0 [0,0;2,0]	0,0 [0,0;2,0]	1,0 [0,0;2,0]	0,577
Псориаз кожи, %	11,5%	13,0%	6,7%	0,341
Увеит, %	29,0%	23,6%	45,2%	0,022***
Функциональный класс, %				
– 1	4,1%	4,3%	3,3%	0,807
– 2	76,4%	78,5%	70,0%	0,335
– 3	18,7%	16,1%	26,7%	0,19
– 4	0,8%	1,1%	0%	0,562
Получаемая терапия, %				
– метотрексат	19,4%	20,4%	16,1%	0,599
– лефлуномид	2,4%	2,2%	3,2%	0,735
– сульфасалазин	25,0%	29,0%	12,9%	0,072
– метилпреднизолон	8,1%	7,5%	9,7%	0,703
– ГИБТ в анамнезе	40,3%	39,8%	41,9%	0,381
– ингибиторы ФНО-α	35,5%	34,4%	38,7%	0,665
Сопутствующие заболевания, %				
– артериальная гипертензия	35,5%	30,1%	51,6%	0,030***
– сахарный диабет	7,3%	4,3%	16,1%	0,028***
– избыток массы тела	47,9%	47,3%	50,0%	0,479
– ожирение	21,2%	18,3%	29,9%	0,16
ИМТ (кг/м²), M±SD	27,0±4,4	26,67±4,16	27,97±4,98	0,160
Гемоглобин (г/л), M±SD	145,2±16,5	146,4±14,3	141,7±21,9	0,169
Гематокрит (%), M±SD	43,2±4,8	43,4±4,5	42,6±5,8	0,430
Анемия (гемоглобин<130 г/л), %	8,1%	5,4%	16,1%	0,06
Железо сыворотки, M±SD	11,9±7,9	14,16±8,09	9,44±7,62	0,236

Показатель	Все пациенты (n=124)	Тестостерон >12,0 нмоль/л (n=93)	Тестостерон ≤12,0 нмоль/л (n=31)	Статистическая значимость (p)
Глюкоза (ммоль/л), M±SD	5,45±0,87	5,36±0,71	5,75±1,19	0,027*
Нарушение гликемии натощак, %	9,7%	4,3%	25,8%	0,000***
Общий холестерин (ммоль/л), M±SD	5,21±1,26	5,1±1,08	5,55±1,66	0,088
Гиперхолестеринемия, %	23,3%	16,3%	43,3%	0,010***
ЛПНП (ммоль/л), M±SD	3,26±1,23	3,15±1,1	3,4±1,45	0,675
Триглицериды (ммоль/л), M±SD	1,56±1,12	1,29±0,82	2,16±1,49	0,065
Гипертриглицеридемия, %	15,4%	11,1%	25,0%	0,364
Мочевая кислота (мкмоль/л), M±SD	337,1±81,5	324,0±67,7	377,0±105,3	0,002*
Гиперурикемия, %	47,8%	41,2%	67,9%	0,014***
Креатинин (мкмоль/л), M±SD	83,8±20,1	81,7±13,8	90,1±31,8	0,044*
СКФ (CKD-EPI, мл/мин/1,73), M±SD	105,5±19,6	106,9±15,3	101,0±28,9	0,152

Примечание: AC – анкилозирующий спондилит; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS-CPB – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением уровня С-реактивного белка; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ИМТ – индекс массы тела; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; * – статистически значимые межгрупповые различия согласно t-критерию Стьюдента; ** – статистически значимые межгрупповые различия согласно U-критерию Манна – Уитни; *** – статистически значимые межгрупповые различия согласно χ² Пирсона

Результаты

Частота дефицита тестостерона в исследуемой группе составила 25,0%. При проведении корреляционного анализа между уровнем общего тестостерона и другими количественными выявлены статистически значимые слабые обратные связи между уровнем тестостерона и индексом массы тела (ИМТ), скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) и концентрацией глюкозы и мочевой кислоты (МК) (табл. 2).

Таблица 2. Корреляция количественных показателей с уровнем тестостерона

Показатели	Значение r (статистическая значимость)
Возраст	0,01 (p=0,97)
Длительность AC (лет)	-0,02 (p=0,81)
BASDAI	0,03 (p=0,71)
ASDAS-CPB	0,01 (p=0,93)
ЧБС	0,03 (p=0,82)
ЧПС	-0,01 (p=0,96)
СОЭ	-0,21 (p=0,021)*
CPB	-0,15 (p=0,09)
ИМТ (кг/м ²)	-0,20 (p=0,024)*
Гемоглобин (г/л)	0,12 (p=0,2)
Глюкоза (ммоль/л)	-0,25 (p=0,006)*
СКФ (CKD-EPI, мл/мин/1,73)	0,07 (p=0,42)
Мочевая кислота (мкмоль/л)	-0,29 (p=0,001)*
Общий холестерин (ммоль/л)	-0,17 (p=0,074)
ЛПНП (ммоль/л)	-0,04 (p=0,85)
Триглицериды (ммоль/л)	-0,36 (p=0,069)
Железо сыворотки	0,47 (p=0,052)

Примечание: AC – анкилозирующий спондилит; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS-CPB – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением уровня С-реактивного белка; ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; * – различия статистически значимы

При сравнении количественных показателей в подгруппах с нормальным и сниженным уровнем тестостерона не было выявлено статистически значимой разницы в отношении: длительности AC; стадии заболевания и сакроилеита; показателей, отражающих его активность и наличие внеаксиальных проявлений; показателей, отражающих подвижность отделов позвоночника (ротация в шейном отделе, расстояние «подбородок – грудь», дыхательная экскурсия грудной клетки, блоковые наклоны, тест Шобера); межлодыжечного расстояния, отражающего поражение тазобедренных суставов (данные не представлены в таблице). Не было зарегистрировано более частого применения базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов. Статистически значимых различий в отношении преобладания более тяжелого функционального класса не выявлено.

При дефиците тестостерона отмечена более частая встречаемость увеита (45,2% против 23,6%; p=0,022), артериальной гипертензии (51,6% против 30,1%; p=0,030) и сахарного диабета 2-го типа (16,1% против 4,3%; p=0,028), в то время как избыток массы тела и ожирение встречались сопоставимо часто в обеих группах. При сравнении лабораторных показателей дефицит тестостерона сопровождался более высоким уровнем С-реактивного белка (СРБ) (16,7 [3,2; 43,4] против 5,0 [1,3; 17,4] мг/л; p=0,020), а также большей частотой пациентов с повышением СОЭ (45,2% против 25,8%; p=0,043). Кроме того, при гипогонадизме отмечен более высокий уровень глюкозы (5,75±1,19 против 5,36±0,71 ммоль/л; p=0,027) и чаще выявлялась гипергликемия натощак (25,8% против 4,3%; p<0,001). Выявлена более частая встречаемость гиперхолестеринемии (43,3% против 16,3%; p=0,010) при гипогонадизме. Дефицит тестостерона сопровождался более высокими показателями МК (377,0±105,3 против 324,0±67,7 мкмоль/л; p=0,002) и частотой гиперурикемии (67,9% против 41,2%; p=0,014). Отдельно следует отметить наличие статистически не значимой тенденции к более частой встречаемости анемии (p=0,06), а также к более высоким показателям общего холестерина (p=0,09) и триглицеридов (p=0,07) при гипогонадизме.

Обсуждение

В представленном исследовании показано наличие лабораторных признаков гипогонадизма у каждого четвертого пациента с АС, что значительно выше в сравнении с популяционной распространенностью 4–6% [6]. Основными факторами, ассоциированными с повышением частоты гипогонадизма, являются возраст и избыточная масса тела, однако в нашем исследовании по этим двум показателям подгруппы с нормальным и сниженным уровнем тестостерона были сопоставимы.

Взаимосвязь между уровнем андрогенов и некоторыми ревматическими заболеваниями отмечена в исследованиях. Так, гипогонадизм у мужчин, не получавших тестостерон-заместительную терапию, ассоциировался с повышенным риском развития как ревматоидного артрита (РА) (относительный риск (ОР) — 1,31; 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 1,22–1,44), так и системной красной волчанки (ОР=1,58; 95% ДИ: 1,28–1,94) [7], в то время как прием андроген-депривационной терапии также был связан с увеличением риска развития РА [8]. Следует отметить, что оба вышеуказанных заболевания характеризуются преобладанием женщин, в то время как для АС такие данные отсутствуют.

В патогенезе ряда ревматических заболеваний важную роль играет повышение синтеза провоспалительных цитокинов, в то время как при гипогонадизме может увеличиваться количество жировой ткани, макрофаги и адипоциты которой также способны продуцировать провоспалительные цитокины. С другой стороны, такие провоспалительные цитокины, как ИЛ-1 β и ФНО- α , способны снижать выработку тестостерона, 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 тестостерона сопровождается активацией врожденного иммунитета, в частности пути аутовоспаления NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) [4]. Напротив, терапия тестостероном оказывает ингибирующий эффект на продукцию провоспалительных цитокинов, угнетая экспрессию молекул адгезии и ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α в различных типах клеток [9].

Изучение взаимосвязи снижения уровня тестостерона и развития ИВРЗ представлено описаниями клинических случаев пациентов с тяжелым нелеченым гипогонадизмом [10] и исследованиями сравнительной оценки среднего уровня половых гормонов при разных ИВРЗ и с группой контроля.

Одной из первых таких работ является исследование T.D. Spector и соавт., в котором оценивались уровни общего и свободного тестостерона, а также глобулина, связывающего половые гормоны (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 таковых в группе контроля, однако уровень общего тестостерона был статистически значимо больше, чем у пациентов с РА ($16,9 \pm 4,6$ против $12,5 \pm 4,7$ нмоль/л; $p<0,001$) [11].

В итальянском исследовании 10 пациентов с АС или псориатическим артритом ($n=5/5$; средний возраст $28,7 \pm 8,6$ года) и 20 пациентов сопоставимой по возрасту группы контроля средние уровни гонадотропинов

(лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов) были статистически значимо выше при спондилоартрите, а уровень общего тестостерона — ниже ($14,2$ [9,9; 18,1] против $20,4$ [18,1; 22,5] нмоль/л; $p<0,01$). После 1 года лечения ингибиторами ФНО- α уровни тестостерона и гонадотропина были сопоставимы с исходными показателями группы контроля [12].

В другом исследовании среди 20 пациентов с АС и 20 человек группы контроля [13] были получены сопоставимые уровни ФСГ, ЛГ, ингибина В и общего тестостерона. Следует отметить, что большинство пациентов в данном исследовании имели низкую и умеренную активность спондилоартрита, что не позволяет перенести эти результаты на пациентов с более высокой активностью.

Еще в одном исследовании среди 35 пациентов с АС (средний возраст $52,8 \pm 7,1$ года, средний ИМТ $26,0$ [24,5; 32,3] кг/м²) и 104 человек, сопоставимых по возрасту и ИМТ, из группы контроля уровни общего тестостерона ($456,0$ [364,0; 582,0] против $355,0$ [267,0; 459,5] нг/дл; $p=0,01$) и ГСПГ ($44,0$ [35,0; 63,0] против $32,0$ [22,8; 41,0] нмоль/л; $p<0,0001$) были статистически значимо выше при АС, в то время как уровни ЛГ, свободного и биологически доступного тестостерона были сопоставимы [14].

В исследовании II фазы применения филготиниба, в том числе среди пациентов с АС, оценивался уровень половых гормонов и параметров эякулята. Статистически значимых различий на фоне проведения лечения по уровням ФСГ, ЛГ, общего тестостерона и ингибина В получено не было [15].

В нашем исследовании не было выявлено статистически значимых различий в отношении активности, рентгенологической стадии и внеаксиальных проявлений АС, а также функционального класса в подгруппах с нормальным и сниженным уровнем тестостерона, хотя пациенты с андрогенодефицитом имели более высокие показатели СРБ и СОЭ. Наличие более высоких показателей маркеров воспалительной активности может быть обусловлено ингибирующим влиянием ФНО- α , который часто увеличен при повышенных показателях СОЭ и СРБ [16], однако его определение в рамках данной работы не проводилось. Важно отметить наличие статистически значимой межгрупповой разницы по уровню СРБ, в то время как индекс ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) не имел статистически значимых межгрупповых различий. Это может говорить о том, что пациенты со сниженным уровнем тестостерона имели меньшие значения других математических составляющих данного индекса. Интересно, что в данном исследовании не было выявлено межгрупповой разницы в отношении ИМТ, встречаемости ожирения, поскольку в нашем предыдущем исследовании со схожим дизайном среди 170 пациентов с РА, 24,1% из которых имели сниженный уровень общего тестостерона, были выявлены статистически значимые различия в средних показателях ИМТ ($29,3 \pm 5,6$ против $26,3 \pm 4,0$ кг/м²; $p<0,001$), уровнях глюкозы крови натощак ($6,95 \pm 7,85$ против $5,42 \pm 1,13$ ммоль/л; $p=0,034$) и МК ($354,6 \pm 110,7$ против $317,5 \pm 84,8$ мкмоль/л; $p=0,03$), а также распространенности ожирения (41,6% против 15,7%; $p=0,001$) [17].

Ожирение является фактором риска снижения уровня тестостерона, а дефицит тестостерона сопровождается более высоким уровнем МК и общего холестерина [18,

19]. Следует отметить, что в нашем исследовании большая часть пациентов не страдала ожирением, хотя и имела избыточную массу тела. Одним из путей уточнения первичности взаимовлияния тестостерона и избытка массы тела при АС 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.

По результатам нашего исследования, снижение тестостерона ассоциировалось с большей частотой увеита. В настоящий момент в литературе отсутствуют исследования о взаимосвязи уровня тестостерона и патогенеза увеита. Возможным объяснением может быть регулирующее влияние тестостерона на иммунные клетки, участвующие в патогенезе увеита, а также потенциально более высокие уровни провоспалительных цитокинов в группе со сниженным уровнем тестостерона, однако их изучение в рамках настоящего исследования не проводилось. Полученные различия требуют дальнейшего изучения.

Мы не проводили оценку клинической картины гипогонадизма, так как наиболее часто используемый для скрининга симптомов опросник AMS (Aging Males' Symptoms) 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 результаты соматических и психологических вопросов в AMS [20].

Кроме того, в нашем исследовании мы не определяли уровень ГСПГ и гонадотропинов, что планируется сделать последующих этапах работы. Не определялся и уровень тиреотропного гормона и пролактина, при повышении

которых также могут появляться лабораторные и клинические признаки гипогонадизма.

Заключение

В представленной выборке выявлена высокая частота гипогонадизма. Уровень тестостерона и наличие гипогонадизма не были связаны со стадией и активностью АС, однако дефицит тестостерона сопровождался большей частотой увеита, более высокими показателями лабораторной активности АС и частой встречаемостью сопутствующих метаболических нарушений. Необходимы дальнейшие исследования, оценивающие влияние тестостерон-заместительной терапии на метаболические показатели и активность АС.

Работа выполнена в рамках государственного задания по теме «Эволюция аксиальных спондилоартритов на основе комплексного динамического изучения молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клинко-визуализационных факторов прогрессирования заболевания, качества жизни, коморбидности и таргетной инновационной терапии» (№ 125020501435-8).

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес ШФ, Ребров АП, Дубинина ТВ, Бадокин ВВ, Бочкова АГ, Бугрова ОВ, и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. *Терапевтический архив*. 2019;91(5): 84-88. [Erdes SF, Rebrov AP, Dubinina TV, Badokin VV, Bochkova AG, Bugrova OV, et al. Spondyloarthritis: Modern terminology and definitions. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):84-88 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000208
2. Ивахненко ОИ, Дубинина ТВ, Коротаева ТВ, Лиля АМ. 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 AM. 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 Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-4-46-56
3. Perez-Garcia LF, Te Winkel B, Carrizales JP, Bramer W, Vorstenbosch S, van Puijenbroek E, et al. Sexual function and reproduction can be impaired in men with rheumatic diseases: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(3):557-573. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.02.002
4. Паневин ТС, Роживанов РВ, Насонов ЕЛ. Синдром гипогонадизма у мужчин с воспалительными заболеваниями суставов. *Терапевтический архив*. 2023;95(5):429-443. [Panevin TS, Rozhivanov RV, Nasonov EL. Hypogonadism syndrome in men with inflammatory joint diseases: A review. *Terapevticheskii arkhiv*. 2023;95(5):429-433 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2023.05.202199
5. Дедов ИИ, Мокрышева НГ, Мельниченко ГА, Роживанов РВ, Камалов АА, Мкртумян АМ, и др. Проект клинических рекомендаций «Синдром гипогонадизма у мужчин». *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(4):496-507. [Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, Rozhivanov RV, Kamalov AA, Mkrtyumyan AM, et al. Draft of Russian clinical practice guidelines «Male hypogonadism». *Obesity and Metabolism*. 2021;18(4):496-507 (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet12817
6. Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, et al.; EMAS Group. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: Results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1508-1516. doi: 10.1210/jc.2011-2513
7. Baillargeon J, Al Snih S, Raji MA, Urban RJ, Sharma G, Sheffield-Moore M, et al. Hypogonadism and the risk of rheumatic autoimmune disease. *Clin Rheumatol*. 2016;35(12):2983-2987. doi: 10.1007/s10067-016-3330-x
8. Yang DD, Krasnova A, Nead KT, Choueiri TK, Hu JC, Hoffman KE, et al. Androgen deprivation therapy and risk of rheumatoid arthritis in patients with localized prostate cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(2):386-391. doi: 10.1093/annonc/mdx744
9. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3313-3318. doi: 10.1210/jc.2003-031069
10. Jiménez-Balderas FJ, Tápiá-Serrano R, Fonseca ME, Arellano J, Beltrán A, Yáñez P, et al. High frequency of association of rheumatic/autoimmune diseases and untreated male hypogonadism with severe testicular dysfunction. *Arthritis Res*. 2001;3(6):362-367. doi: 10.1186/ar328

11. Spector TD, Ollier W, Perry LA, Silman AJ, Thompson PW, Edwards A. 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
12. Ramonda R, Foresta C, Ortolan A, Bertoldo A, Oliviero F, Lorenzin M, et al. Influence of tumor necrosis factor α inhibitors on testicular function and semen in spondyloarthritis patients. *Fertil Steril*. 2014;101(2):359-365. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.048
13. Almeida BP, Saad CG, Souza FH, Moraes JC, Nukumizu LA, Viana VS, et al. Testicular Sertoli cell function in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2013;32(7):1075-1079. doi: 10.1007/s10067-013-2215-5
14. Nisihara R, Heil Junior LJ, Fagundes FG, Sobreiro B, Campos APB, Simioni J, et al. Erectile dysfunction, testosterone levels and disease activity in ankylosing spondylitis patients. *Urology*. 2021;153:210-214. doi: 10.1016/j.urolgy.2021.01.008
15. Reinisch W, Hellstrom W, Dolhain RJEM, Sikka S, Westhovens R, Mehta R, et al. Effects of filgotinib on semen parameters and sex hormones in male patients with inflammatory diseases: Results from the phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled MANTA and MANTA-RAY studies. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(8):1049-1058. doi: 10.1136/ard-2023-224017
16. Cutolo M, Sulli A, Capellino S, Villaggio B, Montagna P, Pizzorni C, et al. Anti-TNF and sex hormones. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1069:391-400. doi: 10.1196/annals.1351.037
17. Паневин ТС, Роживанов РВ, Зоткин ЕГ, Диатроптов МЕ, Глухова СИ, Самаркина ЕЮ. Клинико-лабораторные особенности ревматоидного артрита у мужчин в зависимости от уровня тестостерона. *Проблемы эндокринологии*. 2024;70(3):98-104. [Panevin TS, Rozhivanov RV, Zotkin EG, Diatroptov ME, Glukhova SI, Samarkina EYu. Clinical and laboratory features of rheumatoid arthritis in men depending on testosterone levels. *Problems of Endocrinology*. 2024;70(3):98-104 (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl13373
18. 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):587-598. doi: 10.1111/j.1365-2605.2008.00951.x
19. Han Y, Zhang Y, Cao Y, Yin Y, Han X, Di H, et al. Exploration of the association between serum uric acid and testosterone in adult males: NHANES 2011–2016. *Transl Androl Urol*. 2021;10(1):272-282. doi: 10.21037/tau-20-1114
20. Кондрашов АА, Шостак НА. Композиционный состав тела у больных ревматоидным артритом мужского пола с учетом андрогенного статуса. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):700-707 [Kondrashov A.A., Shostak N.A. 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):700–707 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-700-707

Паневин Т.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>

Эрдес Ш.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>

Коротаева Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>

Роживанов Р.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5386-4289>

Зоткин Е.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>

Глухова С.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>

Диатроптов М.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6404-0042>

Самаркина Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7501-9185>