

Клинические особенности системной красной волчанки у мужчин в зависимости от уровня тестостерона

Паневин Т.С.^{1,2}, Попкова Т.В.¹, Зоткин Е.Г.¹, Глухова С.И.¹, Диатроптов М.Е.¹

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

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

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 680000, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

Цель исследования — оценить у мужчин с системной красной волчанкой (СКВ) частоту снижения уровня тестостерона, а также особенности течения СКВ, иммуносупрессивной терапии и метаболических нарушений.

Материал и методы. Водномоментное сплошное исследование включено 38 мужчин с СКВ, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». У пациентов определяли уровень общего тестостерона, после чего их разделяли на группы с нормальным (>12 нмоль/л) и сниженным его уровнем. Группы пациентов сравнивали по основным показателям, используемым в клинической ревматологической практике для оценки стадии, активности и других медико-демографических характеристик при СКВ, а также по состоянию пуринового и углеводного обмена. Оценены корреляции между уровнем общего тестостерона и некоторыми клинико-лабораторными показателями.

Результаты и обсуждение. Частота дефицита тестостерона в исследуемой группе составила 13,2%. Были отмечены значимые корреляции уровня общего тестостерона с дозой преднизолона ($r=-0,56$; $p<0,001$), уровнем гемоглобина ($r=0,40$; $p=0,012$) и гематокрита ($r=0,48$; $p=0,002$), а также с СОЭ ($r=-0,39$; $p=0,017$). Пациенты с гипогонадизмом по сравнению с пациентами с нормальным уровнем тестостерона характеризовались более высокими индексом массы тела (медиана — 28,7 [28,0; 31,7] vs 24,3 [22,4; 27,8] кг/м²; $p=0,021$) и дозой преднизолона (15,0 [12,5; 20,0] vs 10,0 [5,0; 10,0] мг/сут; $p=0,021$), а также реже принимали гидроксихлорохин. Кроме того, в клинической картине СКВ у них реже наблюдалось поражение суставов, чаще отмечались артериальная гипертензия, а также повышение уровня лейкоцитов в крови. При гипогонадизме выявлен более высокий уровень суточной протеинурии.

Заключение. Показана связь между уровнем тестостерона и дозой преднизолона у мужчин с СКВ. Уровень тестостерона и наличие гипогонадизма не были связаны с течением и активностью СКВ, однако дефицит тестостерона сопровождался наличием кардио-метаболических нарушений, а также более выраженной протеинурией и более редким вовлечением суставов.

Ключевые слова: тестостерон; гипогонадизм; системная красная волчанка.

Контакты: Тарас Сергеевич Паневин; tarasel@list.ru

Для ссылки: Паневин ТС, Попкова ТВ, Зоткин ЕГ, Глухова СИ, Диатроптов МЕ. Клинические особенности системной красной волчанки у мужчин в зависимости от уровня тестостерона. Современная ревматология. 2025;19(2):63–69. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-63-69

Clinical features of systemic lupus erythematosus in men depending on testosterone levels

Panevin T.S.^{1,2}, Popkova T.V.¹, Zotkin E.G.¹, Glukhova S.I.¹, Diatroptov M.E.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Far Eastern State Medical University, Ministry of Health of Russia, Khabarovsk

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²35, Muravyov-Amursky Street, Khabarovsk 680000, Russian

Objective: to investigate the frequency of testosterone level lowering in men with systemic lupus erythematosus (SLE), and features of the SLE course, immunosuppressive therapy and metabolic disorders.

Material and methods. The cross-sectional continuous study included 38 men with SLE who were undergoing inpatient treatment in V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Patients' total testosterone level was determined, after which they were divided into groups with normal (>12 nmol/l) and reduced testosterone level. The patient groups were compared using the main indicators used in clinical rheumatological practice to assess the stage, activity and other medical and demographic characteristics of SLE, as well as purine and carbohydrate metabolism. Correlations between total testosterone level and some clinical and laboratory indicators were assessed.

Results and discussion. The frequency of testosterone deficiency in the studied group was 13.2%. Significant correlations of total testosterone level with prednisone dose ($r=-0.56$; $p<0.001$), hemoglobin level ($r=0.40$; $p=0.012$) and hematocrit ($r=0.48$; $p=0.002$) and ESR ($r=-0.39$; $p=0.017$) were found. Patients with hypogonadism were characterized by a higher body mass index (median 28.7 [28.0; 31.7] vs. 24.3 [22.4; 27.8] kg/m²; $p=0.021$) and dose of prednisone (15,0 [12,5; 20,0] vs 10,0 [5,0; 10,0] and also rarely took hydroxychloroquine compared to those with normal testosterone levels. In addition, in the clinical picture of SLE, there were less joint involvement, more frequent arterial hypertension and an increase in blood leukocytes level. In addition, a higher daily proteinuria value was found in patients with hypogonadism.

Conclusion. The relationship between testosterone level and prednisone dose in men with SLE has been demonstrated. Testosterone level and the presence of hypogonadism were not associated with the course and activity of SLE, but testosterone deficiency was associated with the presence of cardiometabolic disturbances as well as more pronounced proteinuria and less frequent joint involvement.

Keywords: testosterone; hypogonadism; systemic lupus erythematosus.

Contact: Taras Sergeevich Panevin; tarasel@list.ru

For reference: Panevin TS, Popkova TV, Zotkin EG, Glukhova SI, Diatropov ME. Clinical features of systemic lupus erythematosus in men depending on testosterone levels. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(2):63–69. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-2-63-69

Системная красная волчанка (СКВ) — системное ауто-иммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1]. Значительно чаще болеют женщины, соотношение взрослых женщин и мужчин — от 8:1 до 15:1 [2], что может быть обусловлено в том числе влиянием половых гормонов на иммунную систему. Известно, что эстрогены оказывают активирующее действие на В-клеточное звено, этим объясняется наличие обострений при СКВ во время беременности, когда отмечается высокий уровень эстрогенов. В то же время андрогены обладают ингибирующим влиянием на В-клетки [3], что может обуславливать меньшую частоту СКВ у мужчин.

В более ранних исследованиях изучались особенности течения СКВ у мужчин, а также возможная взаимосвязь ее развития с уровнем как мужских, так и женских половых гормонов. Так, СКВ у мужчин развивается в более молодом возрасте по сравнению с женщинами, характеризуется прогрессирующим течением с высокой частотой сосудистой патологии и поражения крупных суставов, а также более частым наличием антифосфолипидного синдрома [4]. При обследовании 12 мужчин и 12 женщин с СКВ было отмечено, что у мужчин значимо чаще прослеживалась тенденция к неуклонному прогрессированию заболевания и меньшему числу ремиссий. У 4 мужчин определяли уровень тестостерона в крови, и в 75% случаев он оказался ниже нормальных значений [5].

Предполагается, что СКВ развивается у мужчин со сниженным уровнем тестостерона и повышенным содержанием эстрогенов. Существуют данные о большей частоте СКВ у пациентов с синдромом Клайнфельтера [6]. В другом исследовании у 8 мужчин с СКВ отмечались значимо более низкие уровни тестостерона, эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона, чем в группе контроля, однако уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) был выше при СКВ, а содержание пролактина в крови имело отрицательную умеренную корреляцию с уровнем тестостерона [7].

Дефицит тестостерона у мужчин объединен в понятие «гипогонадизм» — синдром, связанный с низким уровнем тестостерона, который может оказывать негативное воздействие на эндокринную, сердечно-сосудистую и половую системы, ухудшая качество жизни и прогноз [8]. Распространенность гипогонадизма в мужской популяции варьируется от 5% у лиц без хронических заболеваний до 30% у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и ожирением. Предполагается, что наличие хронического иммуновоспалительного ревматического заболевания (ИВРЗ) может увеличивать ве-

роятность развития синдрома гипогонадизма, и наоборот, некомпенсированный дефицит тестостерона способен predispose к большему риску развития или более тяжелому течению ИВРЗ [9].

Цель исследования — оценить у мужчин с СКВ частоту снижения уровня тестостерона, а также особенности течения СКВ, иммуносупрессивной терапии и метаболических нарушений.

Материал и методы. Проведено одномоментное обследование 38 мужчин с диагнозом СКВ, соответствовавшим критериям SLICC (Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics) 2012 г., находившихся в 2024 г. на стационарном лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой).

Критериями не включения являлись применение в анамнезе 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 НИИР им. В.А. Насоновой, все пациенты подписали информированное согласие на участие в нем.

Медиана возраста пациентов составила 34,5 [29,3; 45,8] года, длительности СКВ — 6,0 [3,3; 10,0] лет. Большинство пациентов (73,7%) имели хроническое течение СКВ с низкой (42,1%) или умеренной (34,2%) активностью, медиана значения SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) — 6,0 [4,0; 9,8], индекса повреждения SLICC — 1,0 [0,75; 2,25]. Большинство пациентов принимали преднизолон (89,5%), медиана дозы — 10,0 [5,0; 14,4] мг/сут, гидроксихлорохин — ГКХ (76,3%), меньше половины пациентов получали иммуносупрессанты (44,7%) и генно-инженерные биологические препараты — ГИБП (44,7%). Подробная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Определение уровня тестостерона проводилось на анализаторе Cobas e411 с помощью наборов Elecsys Testosterone II Elecsys and cobas e analyzers/TESTO II (Roche Diagnostics GmbH). Гипогонадизм диагностировался при уровне общего тестостерона в крови $\leq 12,0$ нмоль/л. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия гипогонадизма, проведен межгрупповой сравнительный анализ (табл. 2).

Статистическая обработка данных выполнена с помощью методов параметрической и непараметрической статистики программы Statistica 12.5 (StatSoft Inc., США). Учитывая небольшой объем выборки, результаты представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для межгруппового сравнения использовался U-критерий Манна–Уитни. Для сравнения бинарных при-

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Characteristics of patients

Показатель	Значение
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	34,5 [29,3; 45,8]
Длительность СКВ, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,0 [3,3; 10,0]
Активность по SLEDAI-2K:	
низкая	42,1
умеренная	34,2
высокая	23,7
SLEDAI-2K, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,0 [4,0; 9,8]
SLICC, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,0 [0,75; 2,25]
Поражение кожи	57,9
Поражение слизистых оболочек	18,4
Алопеция	23,7
Поражение суставов	65,8
Плеврит	15,8
Перикардит	36,8
Нефрит	44,7
Поражение ЦНС	7,9
Кумбс+ анемия	18,9
Лейкопения	57,9
Тромбоцитопения	26,3
Иммунологические нарушения	91,9
Лихорадка	26,3
Терапия СКВ:	
преднизолон	89,5
доза преднизолона, мг/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,0 [5,0; 14,4]
ГКХ	76,3
БПВП	44,7
ГИБП	44,7
Сопутствующие заболевания:	
АГ	34,2
СД 2-го типа	0
ожирение	13,2
остеопороз	5,3
Общий тестостерон, нмоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	18,7 [15,8; 22,6]
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	25,3 [22,6; 28,1]

Примечание. Здесь и в табл. 2: данные представлены как %, если не указано иначе. ЦНС – центральная нервная система; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; АГ – артериальная гипертензия.

Пациенты с гипогонадизмом по сравнению с лицами с нормальным уровнем тестостерона реже имели в клинической картине СКВ поражение суставов (20,0 и 72,8%; $p=0,02$), получали более высокие дозы преднизолона (медиана – 15,0 [12,5; 20,0] и 10,0 [5,0; 10,0] мг/сут; $p=0,021$) и реже принимали ГКХ (40,0 и 81,8%; $p=0,04$). Кроме того, у них выявлен больший индекс массы тела – ИМТ (медиана – 28,7 [28,0; 31,7] и 24,3 [22,4; 27,8] кг/м²; $p=0,021$) и чаще отмечалась АГ (80,0 и 27,3%; $p=0,021$). По данным лабораторных исследований у пациентов со сниженным уровнем тестостерона определялись более высокое число лейкоцитов в крови (медиана – $8,1 \cdot 10^9$ /л [6,8; 9,5] и $5,0 \cdot 10^9$ /л [4,0; 6,8]; $p=0,015$), а также больший уровень суточной протеинурии (4,5 [2,3; 5,65] и 0,07 [0,04; 0,22] г/л; соответственно; $p=0,028$).

Обсуждение. Связь между уровнем андрогенов и некоторыми ревматическими заболеваниями отмечена в ряде исследований. Так, гипогонадизм у мужчин, не получавших тестостерон-заместительную терапию, был ассоциирован с повышенным риском развития как ревматоидного артрита (относительный риск, ОР 1,31; 95% доверительный интервал, ДИ 1,22–1,44), так и СКВ (ОР 1,58; 95% ДИ 1,28–1,94) [10]. Показана обратная связь между уровнем тестостерона и содержанием некоторых провоспалительных цитокинов, а также активацией путей аутовоспаления [11, 12].

В настоящем исследовании выявлена относительно низкая частота дефицита тестостерона при СКВ по сравнению с таковой при других ИВРЗ [13], что может быть обусловлено относительно молодым возрастом пациентов. Также отмечены некоторые клинические особенности больных СКВ со сниженным уровнем тестостерона. В частности, мужчины с дефицитом тестостерона имели более высокий ИМТ, получали более высокие дозы преднизолона, а также чаще страдали АГ. У них реже встречалось поражение суставов в рамках СКВ, и они значимо реже принимали

ГКХ. Важным результатом является также наличие более выраженной протеинурии при сниженном уровне тестостерона в отсутствие значимых различий в скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Это свидетельствует о том, что в данном случае сниженная функция почек не влияет на уровень тестостерона.

Воздействие половых гормонов на СКВ у мужчин изучалось в работе N.I. Stahl и J.L. Decker [14], в которой уча-

знаков применялся критерий χ^2 Пирсона. Корреляционный анализ проводился по Спирмену. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Частота дефицита тестостерона в исследуемой группе составила 13,2%. Были отмечены значимые корреляции уровня общего тестостерона с дозой преднизолона ($r=-0,56$; $p < 0,001$), уровнем гемоглобина ($r=0,40$; $p=0,012$) и гематокрита ($r=0,48$; $p=0,002$), а также с СОЭ ($r=-0,39$; $p=0,017$; табл. 3).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Сравнение групп пациентов с нормальным и сниженным уровнем тестостерона по основным количественным показателям
Table 2. Comparison of groups of patients with normal and reduced testosterone level with regard to basic quantitative indicators

Показатель	Тестостерон ≤12,0 нмоль/л (n=5)	Тестостерон >12,0 нмоль/л (n=33)	p
Общий тестостерон, нмоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,6 [6,5; 7,9]	19,7 [17,9; 24,0]	<0,001
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	45,0 [35,0; 46,0]	34,0 [25,0; 44,0]	0,2
Длительность СКВ, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	7,0 [2,0; 14,0]	6,0 [4,0; 10,0]	0,8
Активность по SLEDAI-2K:			
низкая (1–4)	60,0	39,4	0,2
умеренная (5–10)	0	39,4	
высокая (>10)	40,0	21,2	
SLEDAI-2K, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [2,0; 15,0]	6,0 [4,0; 9,0]	0,9
SLICC, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,5 [1,25; 1,75]	1,0 [0,25; 2,75]	0,8
Поражение кожи	40,0	60,6	0,4
Поражение слизистых оболочек	0,0	21,2	0,3
Алопеция	20,0	24,2	0,8
Поражение суставов	20,0	72,3	0,02
Плеврит	20,0	15,2	0,8
Перикардит	40,0	36,4	0,9
Нефрит	40,0	45,5	0,8
Поражение ЦНС	0	9,1	0,5
Кумбс+ анемия	0	21,9	0,2
Лейкопения	60,0	57,6	0,9
Тромбоцитопения	60,0	21,2	0,066
Иммунологические нарушения	100,0	90,6	0,5
Лихорадка	40,0	24,2	0,5
Терапия СКВ:			
преднизолон	100,0	87,9	0,4
доза преднизолона, мг/сут, Ме [25-й; 75-й перцентили]	15,0 [12,5; 20,0]	10,0 [5,0; 10,0]	0,037
ГКХ	40,0	81,8	0,040
БПВП	40,0	45,5	0,8
ГИБП	40,0	45,5	0,8
Сопутствующие заболевания:			
АГ	80,0	27,3	0,021
СД 2-го типа	0,0	0,0	1,0
ожирение	40,0	9,1	0,055
остеопороз	0,0	6,1	0,6
ИМТ, кг/м ² , Ме [25-й; 75-й перцентили]	28,7 [28,0; 31,7]	24,3 [22,4; 27,8]	0,021
Общий анализ крови, Ме [25-й; 75-й перцентили]:			
гемоглобин, г/л	136,0 [99,0; 161,0]	146,0 [132,0; 159,0]	0,6
число лейкоцитов, ·10 ⁹ /л	8,1 [6,8; 9,5]	5,0 [4,0; 6,8]	0,015
число тромбоцитов, ·10 ⁹ /л	196,0 [190,0; 341,0]	232,0 [187,0; 266,0]	1,0
СОЭ, мм/ч	20,0 [7,0; 26,0]	11,0 [2,0; 20,0]	0,4
Биохимический анализ крови, Ме [25-й; 75-й перцентили]:			
глюкоза, ммоль/л	5,53 [4,5; 5,89]	4,91 [4,5; 5,26]	0,4
креатинин, мкмоль/л	88,0 [88,0; 138,0]	83,0 [72,0; 94,0]	0,1
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73м ²	103,0 [60,0; 113,0]	114,0 [92,0; 124,0]	0,1
мочевая кислота, мкмоль/л	387,0 [354,0; 391,0]	345,0 [298,0; 376,0]	0,3
общий холестерин, ммоль/л	5,64 [5,13; 6,2]	4,43 [3,78; 5,55]	0,1

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Показатель	Тестостерон ≤12,0 нмоль/л (n=5)	Тестостерон >12,0 нмоль/л (n=33)	p
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,4 [2,0; 12,3]	2,1 [0,7; 6,6]	0,6
Титр АНФ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1560,0 [1420,0; 2060,0]	1280,0 [640,0; 2560,0]	0,6
Анти-ДНК, Ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	132,0 [24,9; 335,0]	203,5 [19,1; 549,5]	0,7
Суточный белок мочи, г, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,5 [2,3; 5,65]	0,07 [0,04; 0,22]	0,028
Число эритроцитов в моче, мкмоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	137,5 [18,8; 250,0]	0,0 [0,0; 10,0]	0,06

Примечание. Жирным шрифтом выделены значимые межгрупповые различия. Здесь и в табл. 3; АНФ – антинуклеарный фактор; анти-ДНК – антитела к ДНК.

Таблица 3. Корреляция количественных показателей с уровнем тестостерона
Table 3. Correlation of quantitative indicators with testosterone levels

Показатель	r	p
Возраст	0,07	0,7
Длительность заболевания, годы	0,18	0,3
Активность по SLEDAI-2K	0,21	0,2
SLICC	-0,10	0,7
Доза преднизолона	-0,56	<0,001
ИМТ	-0,2	0,2
Гемоглобин	0,40	0,012
Гематокрит	0,48	0,002
Число лейкоцитов	-0,3	0,066
Число тромбоцитов	-0,01	0,9
СОЭ	-0,39	0,017
Глюкоза	-0,17	0,3
Креатинин	-0,18	0,3
СКФ (CKD-EPI)	0,11	0,5
Мочевая кислота	-0,12	0,5
Общий холестерин	-0,17	0,3
СРБ	-0,25	0,2
Титр АНФ	0,04	0,8
Анти-ДНК	0,07	0,6
Суточный белок мочи	-0,08	0,6
Число эритроцитов в моче	-0,13	0,4
Число лейкоцитов в моче	-0,04	0,8

Примечание. Жирным шрифтом выделены значимые корреляции.

ствовавали 12 мужчин с клинически активной СКВ в возрасте от 22 до 60 лет (средний возраст – 37,5 года, средняя длительность заболевания – 1,9 года). Было показано, что по уровню тестостерона эти пациенты значимо не отличались

от здоровых лиц контрольной группы. При этом не выявлено корреляции уровня тестостерона с дозой преднизолона и активностью СКВ. В другом исследовании снижение уровня тестостерона было зафиксировано лишь у 1, а повышение уровня эстрадиола – у 4 из 16 мужчин с СКВ в возрасте 18–66 лет, не имевших аномалий по половым хромосомам, 5 из которых получали терапию глюкокортикоидами (ГК) [15]. В исследование М.Н. Miller и соавт. [16] было включено 49 мужчин с СКВ 20–75 лет (средний возраст – 45 лет, средняя длительность СКВ – 68 мес), из них 35 находились на терапии ГК. Снижение уровня тестостерона выявлено у 25 (51,0%) больных, из которых 24 получали ГК. Повышенный уровень эстрогена определялся в 20,4%, а эстрадиола – в 36,7% наблюдений. Следует отметить, что в этом исследовании 44% пациентов имели поражение почек, а нарушение функции почек сопровождается снижением уровня тестостерона. Кроме того, поскольку исследование проводилось в 80-х годах прошлого века, когда диагноз СКВ устанавливался далеко не во всех случаях, а в основном при ярко выраженной клинической картине и более тяжелом течении, это может объяснять большую частоту снижения концентрации тестостерона в данной работе.

В более крупном исследовании, в котором участвовал 71 мужчина с СКВ в возрасте 19–79 лет (средний возраст – 49 лет), установлено, что по сравнению с контрольной группой больные СКВ характеризовались значимо более высоким средним уровнем ЛГ и чаще имели сниженный уровень биологически активного тестостерона. В то же время по уровню общего тестостерона, как и по частоте его снижения <10,0 нмоль/л (32,4%), они значимо не отличались от группы контроля [17]. Текущая доза преднизолона, как и в нашем исследовании, значимо отрицательно коррелировала с уровнем и общего ($r=-0,39$; $p<0,001$), и свободного ($r=-0,36$; $p=0,03$) тестостерона. Кроме того, применение циклофосамида (ЦФ) в течение последнего года сопровождалось более низкими показателями биологически активного тестостерона, чем у пациентов с СКВ, которые его не получали. Таким образом, показано негативное влияние на уровень тестостерона не только преднизолона, но и недавнего применения ЦФ. С учетом представленных данных можно полагать, что гонадотоксичный эффект ЦФ в отношении синтеза тестостерона, вероятно, является обратимым. Известно дозозависимое влияние ЦФ на репродуктивные органы, однако оно изучалось преимущественно у женщин. Так, отмечено токсическое воздействие ЦФ преимущественно на развивающиеся фолликулы яичников у женщин [18]. Влияние ЦФ на гонады у мужчин описано в рамках нару-

шения сперматогенеза [19], в то время как мы не встретили в литературе данных о его эффектах в отношении тестостерон-продуцирующей функции.

Наиболее близкой по дизайну к нашему исследованию является публикация С.С. Mok и С.С. Lau [20]. В эту работу было включено 35 мужчин с СКВ в возрасте 17–71 года (средний возраст — $40,1 \pm 2,3$ года), снижение уровня тестостерона $<12,0$ нмоль/л было выявлено в 16,7% случаев. Пациенты с СКВ имели сопоставимый уровень тестостерона с пациентами контрольной группы, однако значимо более высокие уровни гонадотропинов и пролактина. Группы пациентов с нормальным и сниженным уровнем тестостерона не различались по длительности, активности заболевания, числу и тяжести обострений, однако у пациентов с гипогонадизмом чаще имелись серозит и поражение ЦНС. Наблюдалась тенденция к значимо более низкому уровню тестостерона у пациентов с активной СКВ по сравнению с пациентами с клинической ремиссией ($10,9 \pm 1,3$ vs $14,1 \pm 0,99$; $p=0,07$). Текущее применение ГК не сопровождалось значимо более низким содержанием тестостерона.

Некоторые авторы объясняют нарушение баланса половых гормонов при СКВ избыточной активностью фермента ароматазы, превращающего андрогены в эстрогены. Так, у 15 пациентов с СКВ (из них 6 мужчин), средний возраст которых составлял $30,2 \pm 2,5$ года, а средняя длительность заболевания — $6,5 \pm 1,3$ года, не получавших на момент включения ГК, уровень тестостерона был ниже, а уровень эстрогенов — выше (как у мужчин, так и у женщин) по сравнению с контрольными группами. Активность ароматазы в общей выборке была сопоставима с таковой в группе контроля, однако в подгруппе с низкой и умеренной активностью СКВ она оказалась значимо выше [21].

В конце XX в. даже предпринимались попытки назначения андрогенов с целью улучшения течения СКВ. Так, 9 мужчинам с СКВ (средний возраст — 30,6 года), нуждавшимся в усилении противоревматической терапии, проводилось лечение эфиром тестостерона в течение 4 нед с последующей оценкой через 1 мес после окончания терапии [22]. На фоне применения препарата отмечалось значимое снижение СОЭ, возрастание числа Т-лимфоцитов и снижение числа В-лимфо-

цитов. У большинства пациентов выявлено значимое снижение уровня СРБ. Наблюдалось уменьшение выраженности суставной патологии, некоторое улучшение кожных изменений (бабочки), синдрома Рейно, а также снижение протеинурии, что согласуется с полученными нами данными о связи между сниженным уровнем тестостерона и протеинурией.

Результаты настоящего исследования согласуются с данными других авторов о влиянии дозы преднизолона на уровень тестостерона, но отличие состоит в том, мы наблюдали более частое наличие метаболических нарушений у пациентов с СКВ и гипогонадизмом. Меньшая частота приема ГКХ при сниженном уровне тестостерона требует дальнейшего изучения с точки зрения возможного протективного эффекта данного препарата. Выявленные корреляции концентрации тестостерона с уровнем гемоглобина и гематокрита соответствуют ранее полученным данным при обследовании лиц без ИВРЗ и могут быть обусловлены активирующим влиянием тестостерона на синтез эритропоэтина [23]. Особенности клинической картины СКВ (более редкое поражение суставов и более выраженная протеинурия) требуют дальнейшего подтверждения на более крупной выборке пациентов.

Ограничением нашего исследования является малый размер выборки, с чем может быть связано в том числе отсутствие корреляции уровня тестостерона с ИМТ и выраженностью протеинурии при наличии межгрупповой значимой разницы по данным показателям. В последующем мы планируем увеличить размер выборки до 80–100 пациентов с повторной оценкой показателей. Кроме того, не проводилось определение уровня глобулина, связывающего половые гормоны, и гонадотропинов, что будет следующим этапом работы. Не определялся также уровень тиреотропного гормона и пролактина, при повышении которого могут появляться лабораторные и клинические признаки гипогонадизма.

Заключение. Показана связь между уровнем тестостерона и дозой преднизолона у мужчин с СКВ. Уровень тестостерона и наличие гипогонадизма не были связаны с течением и активностью СКВ, однако дефицит тестостерона сопровождался наличием кардиометаболических нарушений, а также более выраженной протеинурией и более редким вовлечением суставов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. Научно-практическая ревматология. 2022;60(4):397–412. [Nasonov EL, Solov'ev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: history and modernity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(4):397–412. (In Russ.)].
2. Christou EAA, Banos A, Kosmara D, et al. Sexual dimorphism in SLE: above and beyond sex hormones. *Lupus*. 2019 Jan;28(1):3–10. doi: 10.1177/0961203318815768. Epub 2018 Dec 1.
3. Cutolo M, Straub RH. Sex steroids and autoimmune rheumatic diseases: state of the art. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Nov;16(11):628–644. doi: 10.1038/s41584-020-0503-4. Epub 2020 Oct 2.
4. Клюквина НГ. Системная красная волчанка у мужчин: клиника, течение, исходы. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Москва; 2010. 52 с. [Klyukvina NG. Systemic lupus erythematosus in men: clinic, course, outcomes. Autoref. diss. doct. med. sci. Moscow; 2010. 52 p.]
5. Фоломеев МЮ, Мирочицкий СН, Алекберова ЗС. Особенности течения системной красной волчанки у мужчин. Терапевтический архив. 1981;53(7):30–33. [Folomeev MYu, Marochitskii SN, Alekberova ZS. Clinical course of systemic lupus erythematosus in the male. *Terapevticheskii arkhiv*. 1981;53(7):30–33. (In Russ.)].
6. Folomeev M, Kosheleva N, Alekberova Z. Systemic lupus erythematosus associated with Klinefelter's syndrome — a case report from the USSR. *J Rheumatol*. 1991 Jun;18(6):940–1.
7. Lavalley C, Loyo E, Paniagua R, et al. Correlation study between prolactin and androgens in male patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1987 Apr;14(2):268–72.
8. Дедов ИИ, Мокрышева НГ, Мельниченко ГА, 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». *Ozhirenie i metabolismm*. 2021;18(4):496–507. (In Russ.)].
9. Паневин ТС, Роживанов РВ, Насонов ЕЛ. Синдром гипогонадизма у мужчин с воспалительными заболеваниями суставов. Терапевтический архив. 2023;95(5):429–433.

- [Panevin TS, Rozhivanov RV, Nasonov EL. Hypogonadism syndrome in men with inflammatory joint diseases: A review. *Terapevticheskie Arkhiv*. 2023;95(5):429–433 (In Russ.)].
10. Baillargeon J, Al Snih S, Raji MA, et al. Hypogonadism and the risk of rheumatic autoimmune disease. *Clin Rheumatol*. 2016 Dec;35(12):2983–2987. doi: 10.1007/s10067-016-3330-x. Epub 2016 Jun 20.
11. 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 Jul;89(7):3313–8. doi: 10.1210/jc.2003-031069.
12. Cutolo M, Sulli A, Capellino S, et al. Anti-TNF and sex hormones. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Jun;1069:391–400. doi: 10.1196/annals.1351.037.
13. Паневин ТС, Роживанов РВ, Зоткин ЕГ и др. Синдром гипогонадизма у мужчин при воспалительных заболеваниях суставов: частота и клинические особенности. *Терапевтический архив*. 2024; 96(5): 486–493.
- [Panevin TS, Rozhivanov RV, Zotkin EG, et al. Hypogonadism in men with inflammatory joint diseases: Frequency and clinical characteristics. *Terapevticheskie Arkhiv*. 2024; 96(5):486–493. (In Russ.)].
14. Stahl NI, Decker JL. Androgenic status of males with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1978 Jul-Aug;21(6):665–8. doi: 10.1002/art.1780210609.
15. Inman RD, Jovanovic L, Markenson JA, et al. Systemic lupus erythematosus in men. Genetic and endocrine features. *Arch Intern Med*. 1982 Oct;142(10):1813–5.
16. Miller MH, Urowitz MB, Gladman DD, Killinger DW. Systemic lupus erythematosus in males. *Medicine (Baltimore)*. 1983 Sep;62(5):327–34. doi: 10.1097/00005792-198309000-00005.
17. Arnaud L, Nordin A, Lundholm H, et al. Effect of Corticosteroids and Cyclophosphamide on Sex Hormone Profiles in Male Patients With Systemic Lupus Erythematosus or Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jun;69(6):1272–1279. doi: 10.1002/art.40057. Epub 2017 May 4.
18. Шабанова СШ, Ананьева ЛП, Алекберова ЗС. Терапия циклофосфаном и овариальная недостаточность у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2003; 41(3):63–67.
- [Shabanova SSH, Anan'eva LP, Alekberova ZS. Cyclophosphan therapy and ovarian insufficiency in pts with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2003; 41(3):63–67. (In Russ.)].
19. Masala A, Faedda R, Alagna S, et al. Use of testosterone to prevent cyclophosphamide-induced azoospermia. *Ann Intern Med*. 1997 Feb 15;126(4):292–5. doi: 10.7326/0003-4819-126-4-199702150-00005.
20. Mok CC, Lau CS. Profile of sex hormones in male patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9(4):252–7. doi: 10.1191/096120300680198926.
21. Folomeev M, Dougados M, Beaune J, et al. Plasma sex hormones and aromatase activity in tissues of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1992 May;1(3):191–5. doi: 10.1177/096120339200100312.
22. Фоломеев МЮ, Полинцев ЮВ. Применение андрогенов в комплексном лечении мужчин, больных системной красной волчанкой. *Ревматология*. 1986;(4):24–26. [Folomeev MYu, Polyntsev YuV. Use of androgens in the complex treatment of men with systemic lupus erythematosus. *Revmatologiya*. 1986;(4):24–26. (In Russ.)].
23. Zheng Z, Pan J, Liu M, et al. Anemia and testosterone deficiency risk: insights from NHANES data analysis and a Mendelian randomization analysis. *Aging Male*. 2024 Dec; 27(1):2346312. doi: 10.1080/13685538.2024.2346312. Epub 2024 Apr 29.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.01.2025/05.03.2025/07.03.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы «Изучение иммунопатологии и подходы к терапии при системных ревматических заболеваниях» №125020501434–1.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared as part of the basic scientific topic “Immunopathology and therapeutic approaches in systemic rheumatic diseases” №125020501434–1.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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

Попкова Т.В. <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

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

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

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