

## ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ГИПОГОНАДИЗМОМ И АНТИТЕЛАМИ К СТЕРОИД-ПРОДУЦИРУЮЩИМ КЛЕТКАМ РЕПРОДУКТИВНОЙ ТКАНИ У МУЖЧИН С ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ РЕЗУЛЬТАТОМ MAR ТЕСТА IGG И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА



© Р.В. Роживанов\*, И.И. Витязева

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

**ОБОСНОВАНИЕ.** Аутоиммунный гипогонадизм часто выявляется у мужчин с положительным результатом MAR теста IgG (Mixed Agglutination Reaction antisperm antibodies IgG test).

**ЦЕЛЬ.** Оценка патогенетического фактора аутоиммунного гипогонадизма у мужчин с положительным результатом MAR теста IgG и сахарным диабетом 1 типа (СД1).

**МЕТОДЫ.** В ретроспективное исследование были включены 97 мужчин с положительным результатом MAR теста IgG: 30 пациентов с СД1 и 67 мужчин без диабета. Обследование включало определение общего тестостерона и титра антител к стероид-продуцирующим клеткам репродуктивной ткани. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Частота встречаемости повышенного титра аутоантител к стероид-продуцирующим клеткам (клеткам Лейдига) яичек (LCA) у пациентов с СД1 и положительным MAR тестом составляет 43%, что статистически значимо превышает таковую у лиц без диабета – 21%. В обеих группах уровень тестостерона был статистически значимо ниже при повышенном титре LCA, нежели чем при нормальном. Частота встречаемости гипогонадизма у мужчин с повышенным титром LCA статистически значимо превышала таковую у пациентов с нормальным титром также в обеих группах. Не было выявлено статистически значимых различий в выраженности MAR теста IgG между пациентами с нормальным и повышенным титром LCA.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Аутоиммунный гипогонадизм является частым осложнением у мужчин с СД1 и положительным результатом MAR теста IgG и связан с образованием антител к стероид-продуцирующим клеткам репродуктивной ткани.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гипогонадизм; мужчины; аутоиммунный; тестостерон; сахарный диабет

## ASSOCIATION BETWEEN HYPOGONADISM AND REPRODUCTIVE TISSUE STEROID-PRODUCING CELLS ANTIBODY IN MEN WITH POSITIVE MAR TEST IGG AND DIABETES MELLITUS TYPE 1

© Roman V. Rozhivanov, Irina I. Vitiyzeva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

**BACKGROUND:** Autoimmune hypogonadism is frequently taped in men with positive direct mixed agglutination reaction antisperm antibodies IgG test (MAR test IgG).

**AIMS:** To assess pathogenetic factor of autoimmune hypogonadism in men with positive MAR test IgG and diabetes mellitus type 1 (DM1).

**MATERIALS AND METHODS:** A retrospective study included 97 patients with positive direct MAR test IgG: 30 men with DM1 and 67 – without DM. Assessment included testosterone level and titer of summary reproductive tissue steroid-producing cells antibody (LCA). Statistically significant differences were  $p < 0,05$ .

**RESULTS:** 43% of men with DM1 have abnormal LCA titer and it was significantly higher than in patients without DM – 21%. In both groups testosterone level was significantly lower in men with abnormal LCA titer than in patients with normal antibodies titer. Frequency of hypogonadism in men with abnormal LCA titer was significantly higher than in patients with normal antibodies titer also in both groups. There were no significantly differences of MAR test IgG in patients with normal and abnormal LCA titer.

**CONCLUSIONS:** Autoimmune hypogonadism is a common complication in men with DM1 and positive MAR test IgG and it's strongly associated with high titer of summary reproductive tissue steroid-producing cells antibody.

**KEYWORDS:** hypogonadism; men; autoimmune; testosterone; diabetes mellitus



Аутоиммунный гипогонадизм – клиничко-лабораторный синдром, в развитии которого основная роль принадлежит аутоиммунному процессу, поражающему герминативные и стероид-продуцирующие структуры гонад и приводящему к бесплодию и дефициту тестостерона [1]. Отмечено частое сочетание аутоиммунного процесса в гонадах с другой аутоиммунной эндокринной патологией: с недостаточностью коры надпочечников аутоиммунного происхождения, аутоиммунным тиреоидитом, гипопаратиреозом, сахарным диабетом 1 типа (СД1) [2, 3]. Сочетанное течение аутоиммунных заболеваний указывает на общность механизмов развития различной аутоиммунной патологии. Кроме того, аутоиммунный гипогонадизм часто выявляется при положительном результате MAR теста IgG (патологическое содержание антиспермальных антител типа IgG в эякуляте) [4]. При этом данная патология в клинической практике почти не диагностируется. В связи с этим нами предпринято исследование, направленное на оценку патогенетического фактора аутоиммунного гипогонадизма у мужчин с СД1 и положительным MAR тестом IgG – патологическую выработку аутоантител к стероид-продуцирующим клеткам (клеткам Лейдига) яичек (LCA).

## ЦЕЛЬ

Оценить патогенетический фактор аутоиммунного гипогонадизма у мужчин с СД1 и положительным MAR тестом IgG.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Обсервационное одноцентровое одномоментное сплошное сравнительное контролируемое нерандомизированное исследование.

### Критерии соответствия

Критерием включения в исследование являлись: наличие СД1 и положительный MAR тест IgG для основной группы и положительный MAR тест IgG для группы сравнения. Критерии исключения не предусматривались.

### Условия проведения

Пациенты, проходившие амбулаторное обследование в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

### Продолжительность исследования

Набор материала продолжался на протяжении 18 мес, был завершен в 2019 г.

### Описание медицинского вмешательства

Проводился забор крови для исследования в утреннее время натощак из локтевой вены, а также эякулята в стерильные контейнеры путем мастурбации (половое воздержание 3–5 сут). Проводилось определение общего тестостерона крови, титра LCA крови, MAR тест IgG эякулята.

### Основной исход исследования

Частота встречаемости повышенного титра LCA у мужчин с СД1 и положительным MAR тестом IgG.

## Дополнительные исходы исследования

Частота встречаемости гипогонадизма у мужчин с СД1 и положительным MAR тестом IgG. Наличие взаимосвязи между гипогонадизмом и повышением титра LCA.

## Анализ в подгруппах

Проводилось сравнение частоты встречаемости повышенного титра LCA и гипогонадизма в группах пациентов с СД1 и без такового. Проводилось сравнение уровней тестостерона и частоты встречаемости гипогонадизма у мужчин с повышенным титром LCA и без такового в группе пациентов с СД1 и группе сравнения.

## Методы регистрации исходов

Уровни общего тестостерона определялись на анализаторе Architect i2000 (Abbott, США) методом хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах, а титр LCA (норма <1:10) – методом реакции непрямой иммунофлуоресценции. Гипогонадизм диагностировался путем определения общего тестостерона (норма  $\geq 12,1$  нмоль/л). MAR тест IgG (норма <50%) проводился с использованием латексных частиц на поверхности сперматозоидов путем исследования нативного препарата эякулята под микроскопом путем световой микроскопии с помощью микроскопа Olimpus 41 CX (Япония) и камеры Маклера того же производителя.

## Этическая экспертиза

Локальный этический комитет при ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России постановил одобрить проведение исследования «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболомные маркёры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация» (протокол №9 от 03.07.2017). Представляемая работа является результатом одного из фрагментов исследования.

## Статистический анализ

*Принципы расчета размера выборки:* размер выборки предварительно не рассчитывался.

*Методы статистического анализа данных:* статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. США, версия 8.0); количественные данные представлены в виде медиан и границ интерквартильного отрезка; сравнение групп осуществлялось непараметрическим методом с использованием метода  $\chi^2$  с поправкой Йейтса для качественных признаков и U-критерия Манна–Уитни для количественных. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

Возраст включенных в исследование 30 пациентов с СД1 составил 27 [25; 28] лет, а у 67 пациентов группы сравнения – 28 [27; 29] лет.

### Основные результаты исследования

Частота встречаемости повышенного титра LCA у пациентов с СД1 и положительным MAR тестом составляет

Таблица 1. Результаты обследования мужчин

Параметр	СД1 n=30	Группа сравнения n=67	p
Возраст, лет	27 [26; 28]	28 [27; 29]	0,009*
Концентрация тестостерона, нмоль/л	15,8 [7,9; 19,2]	17,1 [12,9; 20,0]	0,167*
MAR тест IgG, %	61 [55; 68]	61 [56; 69]	0,423*
Повышенный титр LCA, %	43	21	0,042**
Гипогонадизм, %	37	19	0,117**

Примечания: \* У-критерий Манна-Уитни; \*\*  $\chi^2$  с поправкой Йейтса; данные представлены в виде медиан, границ интерквартильного отрезка, процентов

43% (13 мужчин), что статистически значимо превышает таковую у лиц без диабета (табл. 1).

#### Дополнительные результаты исследования

Частота встречаемости гипогонадизма у пациентов с СД1 и положительным MAR тестом превышала таковую у лиц без диабета, однако различия не являлись статистически значимыми (см. табл. 1). Также не было выявлено статистически значимых различий между уровнями тестостерона и выраженностью MAR теста IgG у пациентов с СД1 и без такового. При этом у мужчин с СД1 и повышенным титром LCA уровень тестостерона составлял 7,9 [7,1; 9,3] нмоль/л и был статистически значимо ниже, чем у пациентов с СД1, но нормальным титром LCA – 18,6 [16,7; 21,2] нмоль/л,  $p < 0,001$ . Частота гипогонадизма у мужчин с СД1 и повышенным титром LCA была статистически значимо выше, чем у пациентов с СД1 и нормальным титром – 69% против 12%,  $p = 0,004$ . В группе сравнения отмечалась та же тенденция: у мужчин с повышенным титром LCA уровень тестостерона составлял 12,5 [7,2; 14,1] нмоль/л и был статистически значимо ниже, чем у пациентов с нормальным титром антител – 18,3 [15,8; 21,0] нмоль/л,  $p < 0,001$ , а частота гипогонадизма у мужчин с повышенным титром LCA была статистически значимо выше, чем у пациентов с нормальным титром – 43% против 13%,  $p = 0,021$ . Не было выявлено статистически значимых различий среди пациентов с СД1 в выраженности MAR теста IgG и возрасте между мужчинами с нормальным и повышенным титром LCA – 61 [58; 68]% против 59 [54; 67]%,  $p = 0,258$ ; и 27 [26; 28] лет против 27 [26; 28] лет,  $p = 0,753$  соответственно. В группе сравнения также не было выявлено статистически значимых различий в выраженности MAR теста IgG и возрасте между пациентами с нормальным и повышенным титром LCA – 62 [58; 69]% против 59 [54; 67]%,  $p = 0,18$ ; и 29 [27; 30] лет против 27 [27; 29] лет,  $p = 0,99$  соответственно.

#### Нежелательные явления

Не отмечались.

## ОБСУЖДЕНИЕ

#### Резюме основного результата исследования

Частота встречаемости повышенного титра LCA у пациентов с СД1 и положительным MAR тестом является высокой и превышает таковую у мужчин без диабета, что подтверждает общность механизмов развития аутоиммунной патологии.

#### Обсуждение основного результата исследования

Частота встречаемости гипогонадизма у пациентов с СД1 и положительным MAR тестом составила 43%, вдвое превышая таковую у лиц без диабета. При этом развитие гипогонадизма в большинстве случаев было связано с образованием антител к LCA – частота встречаемости гипогонадизма у мужчин с повышенным титром LCA превышала таковую у мужчин с нормальным титром как при СД1, так и в группе сравнения. Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей. Установлено, что аутоиммунное поражение гонад часто выявляется у мужчин репродуктивного возраста с нормогонадотропным гипогонадизмом и в 13,5% случаев сочетается с другими органами аутоиммунными заболеваниями [5, 6]. К сожалению, сравнить представленные частоты встречаемости не представляется возможным, поскольку выборки пациентов в исследованиях отличаются. Кроме того, полученная высокая частота встречаемости аутоиммунного гипогонадизма в нашем исследовании может объясняться тем, что нами были включены больные уже с наличием аутоиммунной патологии – антиспермальных антителами. Иммунологическое исследование мужского фактора бесплодия путем определения антиспермальных антител в эякуляте к диагностике гипогонадизма прямого отношения не имеет, эти антитела характерны для ситуаций, при которых происходит повреждение гемато-тестикулярного барьера, как правило, при травмах или орхитах любого генеза [1]. Выраженность MAR теста (содержание антиспермальных антител) как при СД1, так и в группе сравнения на выявляемость гипогонадизма не влияла. Но отмечено существенное влияние именно СД1, так как разница в частоте выявления гипогонадизма при СД1 среди мужчин с повышенным и нормальным титром LCA составила 57%, в то время как в группе сравнения – 20%. На выявляемость гипогонадизма и повышенного титра LCA возраст пациентов влияния не оказывал: несмотря на то, что пациенты с СД1 были статистически значимо моложе мужчин группы сравнения, в среднем разница составляла 1–2 года.

#### Ограничения исследования

Формирование выборки проводилось ретроспективно из пациентов, наблюдавшихся в крупном медицинском центре в связи с бесплодием и наличием антиспермальных антител, следовательно, распространенность аутоиммунного гипогонадизма как в общей популяции мужчин, так и у пациентов с СД1 может быть ниже. Исследование являлось скрининговым, диагноз гипогонадизма устанавливался только на основании определения обще-

го тестостерона, тип гипогонадизма не оценивался, также не оценивались уровни гипофизарных гормонов и глобулина, связывающего половые стероиды.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аутоиммунный гипогонадизм является частым осложнением у мужчин с положительным MAR тестом IgG и СД1 и связан с образованием антител к стероид-продуцирующим клеткам репродуктивной ткани. При неустановленном генезе гипогонадизма целесообразно определять уровень этих антител, особенно в случаях выявления антиспермальных антител, для уточнения формы гипогонадизма и репродуктивного прогноза.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование выполнено при финансировании из средств гранта РНФ №17-75-30035 «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболомные маркеры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация».

**Конфликт интересов.** Роживанов Р.В. – конфликт интересов отсутствует; Витязева И.И. – конфликт интересов отсутствует.

**Участие авторов.** Роживанов Р.В. – разработка концепции исследования, сбор и обработка научного материала, написание текста; Витязева И.И. – разработка концепции исследования, сбор научного материала, редактирование текста.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Bozhedomov VA, Nikolaeva MA, Ushakova IV, et al. Functional deficit of sperm and fertility impairment in men with antisperm antibodies. *J Reprod Immunol.* 2015;112:95–101. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2015.08.002>
2. Ahonen P, Miettinen A, Perheentupa J. Adrenal and steroidal cell antibodies in patients with autoimmune polyglandular disease type I and risk of adrenocortical and ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64(3):494–500. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-64-3-494>
3. Baillargeon J, Al Snih S, Raji MA, et al. Hypogonadism and the risk of rheumatic autoimmune disease. *Clin Rheumatol.* 2016;35(12):2983–2987. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3330-x>
4. Rozhivanov RV, Vitiazeva II, ed. Association between hypogonadism and reproductive tissue steroid-producing cells antibody in men with positive direct mixed agglutination reaction antisperm antibodies IgG test. Proceedings of PRISM ICMH 2018 World Summit on Men's Health; Oct 05–06. Vienna, Austria: PRISM; 2018.
5. Cocco C, Brancia C, Corda G, Ferri GL. The hypothalamic-pituitary axis and autoantibody related disorders. *Int J Mol Sci.* 2017;18(11):2322. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18112322>
6. Гзгзян А.М. Клиническая характеристика больных с нормогонадотропным гипогонадизмом аутоиммунного происхождения // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина.* — 2007. — №1. — С. 23–28. [Gzgzyan AM. Clinical features of patients with autoimmune normogonadotropic hypogonadism. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya Meditsina.* 2007;(1):23–28. (In Russ.)]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Роживанов Роман Викторович**, д.м.н. [Roman V. Rozhivanov, MD, PhD];

адрес: Россия, 117036, Москва, улица Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5386-4289>; eLibrary SPIN: 8052-3310; e-mail: rrozhivanov@mail.ru

**Витязева Ирина Ивановна**, к.м.н. [Irina I. Vitiazeva, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7916-0212>; eLibrary SPIN: 6331-2217; e-mail: vitiazeva@yandex.ru

## ЦИТИРОВАТЬ:

Роживанов Р.В., Витязева И.И. Взаимосвязь между гипогонадизмом и антителами к стероид-продуцирующим клеткам репродуктивной ткани у мужчин с положительным результатом MAR теста IgG и сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет.* — 2019. — Т. 22. — №5. — С. 444-447. doi: 10.14341/DM10102

## TO CITE THIS ARTICLE:

Rozhivanov RV, Vitiazeva II. Association between hypogonadism and reproductive tissue steroid-producing cells antibody in men with positive MAR test IgG and diabetes mellitus type 1. *Diabetes Mellitus.* 2019;22(5):444-447. doi: 10.14341/DM10102