

Особенности гинекологического статуса и сопутствующей патологии у женщин в менопаузе с резистентным ревматоидным артритом и ожирением

Т.С. Паневин^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>, tarasel@list.ru

Е.В. Матянова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2135-5524>, Motya-bp@yandex.ru

А.В. Ледина³, <https://orcid.org/0000-0001-6354-0475>, antoninaledina@yandex.ru

Е.Г. Зоткин¹, <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>, ezotkin@mail.ru

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

² Дальневосточный государственный медицинский университет; 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35

³ Клинический госпиталь «Лапино» (ООО «Хавен»); 143081, Россия, Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, д. 111

Резюме

Введение. Ревматоидный артрит (РА) нередко переходит в стадию ремиссии во время беременности. Благоприятное влияние беременности на течение РА связывают с особым гормональным статусом, в том числе высокими уровнями эстриола и прогестерона, обладающих известными противовоспалительными эффектами. Снижение эндогенной продукции стероидов после родов может спровоцировать дебют или обострение РА.

Цель. Изучить особенности гинекологического статуса и сопутствующих экстрагенитальных заболеваний у женщин в постменопаузе с ревматоидным артритом (РА) в зависимости от наличия ожирения.

Материалы и методы. Включены 394 женщины с РА (диагноз установлен согласно критериям ACR/EULAR 2010) в постменопаузе. Решением врачебной комиссии всем больным была одобрена терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и/или ингибиторами JAK-киназ. Перед включением в исследование у всех пациенток был подробно собран лекарственный, аллергический анамнез, регистрировались имевшиеся сопутствующие заболевания, а также проведено физикальное и лабораторно-инструментальное обследование. В зависимости от значения индекса массы тела (ИМТ) участницы исследования были разделены на 2 группы. В группу А были включены 103 пациентки с ожирением любой степени тяжести (ИМТ ≥ 30 кг/м²). В группу В вошла 291 женщина с ИМТ < 30 кг/м². Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту и длительности РА ($p > 0,05$).

Результаты. У больных группы А чаще, чем у пациенток группы В, выявлялась сопутствующая патология: гипертоническая болезнь ($p < 0,0001$), ишемическая болезнь сердца ($p = 0,03$), «сосудистые катастрофы» в анамнезе ($p = 0,0009$), особенно острое нарушение мозгового кровообращения ($p = 0,004$), сахарный диабет 2-го типа ($p = 0,0005$), которые манифестировали в возрасте старше 45 лет, т. е. в период перименопаузы. При сопоставлении данных гинекологического анамнеза обращало внимание то, что пациентки группы А чаще подвергались оперативному лечению на органах малого таза: у большего числа была удалена матка ($p = 0,002$) или проводилась резекция яичников ($p < 0,0001$), а частота хирургической менопаузы в группе А была выше, чем в группе В ($p = 0,0009$). Дебют РА в среднем хронологически совпадал с наступлением менопаузы ($p = 0,01$). При этом средний возраст начала менопаузы в группах достоверно не различался ($p > 0,05$). Количество женщин, имевших в анамнезе беременности, роды, выкидыши и аборт, в группах было сопоставимо ($p > 0,05$). Но в группе А среднее количество беременностей ($p = 0,003$) и абортов ($p = 0,004$) на одну женщину было больше, чем в группе В.

Заключение. Результаты проведенного исследования показали существование различий в клиническом течении и тяжести РА в зависимости от наличия сопутствующего ожирения у женщин в постменопаузе, а также более редкую встречаемость остеопороза у женщин с РА и сопутствующим ожирением.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, менопауза, коморбидность, ожирение

Благодарности: работа выполнена в рамках государственного задания по теме № 1021051503137-7.

Для цитирования: Паневин ТС, Матянова ЕВ, Ледина АВ, Зоткин ЕГ. Особенности гинекологического статуса и сопутствующей патологии у женщин в менопаузе с резистентным ревматоидным артритом и ожирением. *Медицинский совет*. 2023;17(23):274–281. <https://doi.org/10.21518/ms2023-478>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of gynecological status and concomitant morbidity in menopausal women with resistant rheumatoid arthritis and obesity

Taras S. Panevin^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>, tarasel@list.ru

Elena V. Matyanova¹, <https://orcid.org/0000-0003-2135-5524>, Motya-bp@yandex.ru

Antonina V. Ledina³, <https://orcid.org/0000-0001-6354-0475>, antoninaledina@yandex.ru

Evgeniy G. Zotkin¹, <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>, ezotkin@mail.ru

¹ Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

² Far Eastern State Medical University; 35, Muravyov-Amursky St., Khabarovsk, 680000, Russia

³ Lapino Clinical Hospital (Haven LLC); 111, 1st Uspenskoe Road, Lapino Village, Moscow Region, 143081, Russia

Abstract

Introduction. Oftentimes, women with RA experience remission during pregnancy. The beneficial effect of pregnancy on the RA course is associated with a specific hormonal status, including high levels of estriol and progesterone that have known anti-inflammatory effects. After childbirth, decreased endogenous production of steroids can trigger the onset or exacerbation of RA.

Objective. Studying of the characteristics of the gynecological status and concomitant extragenital diseases in postmenopausal women with rheumatoid arthritis (RA) depending on the presence of obesity.

Materials and methods. 394 postmenopausal women with RA (diagnosed according to ACR/EULAR 2010 criteria) were included. By decision of the medical commission, all patients were approved for therapy with genetically engineered biological drugs and/or JAK kinase inhibitors. Before inclusion in the study, all patients had a detailed medical history, an allergic history, registered comorbidities, and a physical and laboratory-instrumental examination. Depending on the BMI values, the study participants were divided into groups. Group A included 103 obese patients of any severity (BMI ≥ 30 kg/m²). Group B included 291 women with BMI <30 kg/m². Patients with an inflammatory process were found to have groups of inflammation by age and duration of RA ($p > 0.05$).

Results. In patients of group A, more often than in patients of group B, comorbidities were detected: hypertension ($p < 0.0001$), coronary heart disease ($p = 0.03$), history of "vascular accidents" ($p = 0.0009$), especially acute cerebrovascular accident ($p = 0.004$), type 2 diabetes mellitus ($p = 0.0005$), which manifest themselves over the age of 45, that is, during the perimenopause. When correcting the gynecological history data, he draws attention to the fact that group A patients are more likely to operate surgically and on the pelvic organs: more had the uterus removed ($p = 0.002$) or ovarian resection was performed ($p < 0.0001$), and the frequency of surgical menopause in group A was higher than in group B ($p = 0.0009$). The debut of RA on average chronologically coincided with the onset of menopause ($p = 0.01$). At the same time, in the average age of the onset of menopause, it is rare ($p > 0.05$). The number of women who had a history of pregnancy, childbirth, miscarriages and abortions in the groups were repeated ($p > 0.05$). But in group A, the average number of pregnancies ($p = 0.003$) and abortions ($p = 0.004$) per woman was higher than in group B.

Conclusion. The results of the study revealed the identification of clinical manifestations of inflammation and the severity of rheumatoid arthritis, depending on the presence of concomitant obesity in postmenopausal women, as well as a rarer occurrence of osteoporosis in women with RA and concomitant obesity.

Keywords: rheumatoid arthritis, menopause, comorbidity, obesity

Acknowledgment: the work was carried out as part of the state assignment within the theme No. 1021051503137-7.

For citation: Panevin TS, Matyanova EV, Ledina AV, Zotkin EG. Features of gynecological status and concomitant morbidity in menopausal women with resistant rheumatoid arthritis and obesity. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(23):274–281. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-478>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим воспалительным заболеванием суставов аутоиммунного генеза, которое поражает 0,5–2% взрослого населения и примерно в 2–4 раза чаще встречается у женщин всех возрастных групп, манифестируя в 40–55 лет, что соответствует периоду менопаузального перехода и ранней постменопаузы [1].

Активность РА зависит от репродуктивного статуса женщины: более половины больных РА отмечают снижение активности или даже полную ремиссию, снижение потребности в противовоспалительной терапии во время беременности. В то же время в послеродовом периоде дебют и обострения РА не являются редкостью: отношение шансов (ОШ) дебюта / обострения в течение первых 3 мес. после родов составляет 5,6; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,8–17,6 [2]. Благоприятное влияние беременности на течение РА связывают с особым гормональным статусом, в том числе высокими уровнями эстриола и прогестерона, обладающих известными противовоспалительными эффектами. Снижение эндогенной

продукции стероидов после родов может спровоцировать дебют или обострение РА. Следующий «период уязвимости» приходится на возраст 40–55 лет, когда в результате угасания овариальной функции начинает последовательно снижаться продукция прогестерона и эстрогенов. В период пери- и постменопаузы эстрогенный дефицит проявляет себя патологическим симптомокомплексом, называемым климактерическим синдромом, и создает предпосылки для развития метаболического синдрома, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и остеопороза. Именно в этот период частота РА и ряда других аутоиммунных заболеваний повышается [3]. Высокий уровень коморбидности и повышенные риски вышеперечисленных заболеваний определяют необходимость разработки особого подхода к ведению пациенток с РА в пери- и постменопаузе.

Современные принципы ведения РА предусматривают выделение особого фенотипа пациентов, трудно поддающегося терапии традиционными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и другими (ингибиторы JAK-киназ и генно-инженерная биологическая терапия [ГИБП]) лекарственными средствами – так

называемого Difficult-to-treat RA (D2T RA) [4]. Предлагаемые подходы к преодолению резистентности у этих пациентов предусматривают попытки скорректировать сопутствующие заболевания, которые в отсутствие лечения могут ухудшать ответ на ГИБП или являться самостоятельным источником боли, одного из основных симптомов РА. В первую очередь речь идет об ожирении и фибромиалгии, распространенность которых увеличивается после наступления менопаузы [1].

Целью настоящего исследования являлось изучение особенностей гинекологического статуса и сопутствующих экстрагенитальных заболеваний у женщин в постменопаузе с РА в зависимости от наличия ожирения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: моноцентровое проспективное, в которое было включено 1034 пациентки с РА (диагноз установлен согласно критериям ACR/EULAR 2010), проходивших стационарное лечение в ФГБНУ НИИР имени В.А. Насоновой с января 2021 г. по март 2023 г. В процессе ранее проведенного лечения выявлена резистентность к стандартным БПВП. Из 1034 пациенток 394 женщины были в постменопаузе, что составило 38,1% от всей группы наблюдения. Решением врачебной комиссии всем больным была одобрена терапия генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и/или ингибиторами JAK-киназ.

Перед включением в исследование у всех пациенток был подробно собран лекарственный, аллергический анамнез, регистрировались имевшиеся сопутствующие заболевания, а также проведено физикальное и клиническое обследование с оценкой состояния суставов и определением числа припухших суставов (ЧПС), числа болезненных суставов (ЧБС), продолжительности утренней скованности, общей оценки состояния здоровья больных (ООСЗ), СОЭ, уровня С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), выполнялась рентгенография кистей и дистальных отделов стоп, оценивалась рентгенологическая стадия РА по Штейнбрökerу, рентгеновская денситометрия проксимального отдела бедренной кости и поясничного отдела позвоночника. Для определения воспалительной активности определены индексы Disease Activity Score – DAS28COЭ и DAS28CRБ, CDAI, SDAI. Для оценки наличия ожирения подсчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле: масса тела кг / рост м². Диагноз «ожирение» выставлялся в соответствии с критериями ВОЗ (1997 г.) при ИМТ ≥ 30 кг/м².

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР имени В.А. Насоновой. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В зависимости от значения ИМТ участницы исследования были разделены на группы. В группу А были включены 103 пациентки с ожирением любой степени тяжести (ИМТ ≥ 30 кг/м²). В группу В вошла 291 женщина

с ИМТ < 30 кг/м². Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту и длительности РА (p > 0,05).

Статистическая обработка результатов производилась общепринятыми методами параметрического и непараметрического анализа с помощью пакета программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). При сравнении значительно различающихся дисперсных групп применялся критерий Фишера (F). Результаты представлены в виде среднего статистического значения со стандартным отклонением (M ± SD), а при неправильном распределении – в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Для сравнения групп с неправильным распределением признака применялся тест Манна – Уитни (MW). Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена (с указанием коэффициента корреляции Rs). Различия считались статистически значимыми при p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании обследования было установлено, что частота позитивности по РФ и АЦЦП в группах была сопоставима (табл. 1). Однако у пациенток с РА и ожирением (группа А), по сравнению с больными группы В, преобладала рентгенологическая стадия РА с меньшим количеством эрозий (в А против В: II Р.ст: ОШ = 2,5; 95% ДИ 1,6–4, p < 0,0001; IV Р.ст: ОШ = 0,3; 95% ДИ 0,2–0,6, p = 0,0002). Артропластические операции больным РА с ожирением выполнялись реже (ОШ = 0,3; 95% ДИ 0,1–0,8, p = 0,01), хотя функциональный класс (ФК) и частота труднолечимого варианта РА (D2T RA) в обеих группах значимо не различались (p > 0,05). В то же время такое внесуставное проявление РА, как ревматоидные узлы, в группе А встречалось чаще, чем у больных группы В (ОШ = 2,1; 95% ДИ 1,3–3,3, p = 0,002).

Показатели воспалительной активности РА (DAS28COЭ и DAS28CRБ, CDAI, SDAI) у пациенток сравниваемых групп были сопоставимы (p > 0,05), как и структура предшествующей базисной противовоспалительной терапии (БПВП). Отмена или временное прекращение приема метотрексата у женщин с ожирением в связи с повышением уровня печеночных трансаминаз в крови отмечались достоверно чаще, чем у больных без ожирения (ОШ = 4,4; 95% ДИ 2,2–8,9, p < 0,0001).

На момент включения в исследование пациентки группы А реже имели анамнез применения БПВП (ОШ = 1,7; 95% ДИ 1–2,7, p = 0,046), в то время как предшествующая терапия ГИБП и ингибиторами JAK-киназ была сопоставима. Кроме того, схожее число пациенток в обеих группах (более 50%) принимали глюкокортикостероиды (ГКС) со средней дозой преднизолона 6,7 ± 3,6 против 6,4 ± 3,5 мг/сут в группах А и В соответственно. Медиана длительности приема ГКС составила 28 [11; 105,5] против 41 [10; 128] мес.

У больных группы А чаще, чем у пациенток группы В, выявлялась сопутствующая патология: гипертоническая болезнь (ОШ = 9; 95% ДИ 4,4–18,6, p < 0,0001), ишемическая болезнь сердца (ОШ = 2,1 (1,1; 4,1), p = 0,03),

● **Таблица 1.** Основная характеристика больных РА (n = 394)
 ● **Table 1.** Primary characteristics of patients with RA (n = 394)

Показатели		Группа А (n = 103)	Группа В (n = 291)	Р
Возраст, М ± SD, лет		61,8 ± 7,1	60,7 ± 7,6	нд
Длительность РА, Ме [25; 75%], лет		12 [6;18]	13 [7;21]	нд
Позитивность по РФ, н/%		91/88,3%	250/85,9%	нд
Позитивность по АЦЦП, н/%		83/80,6%	240/82,5%	нд
Рентгенологическая стадия РА, н/%	1	2/1,9%	0	нд
	2	64/62,1%	114/39,2%	ОШ = 2,5 (1,6;4), p < 0,0001
	3	21/20,4%	77/26,5%	нд
	4	15/14,6%	99/34%	ОШ = 0,3 (0,2; 0,6), p = 0,0002
ФК	1	0	1/0,3%	нд
	2	81/78,6%	218/74,9%	нд
	3	22/21,4%	68/23,4%	нд
	4	0	4/1,4%	нд
Наличие системных проявлений РА (вынесенных в диагноз лечащим врачом), н/%	Всего	69/67%	170/58,4%	нд
	СШ (подтвержденный дополнительными обследованиями)	19/18,4%	48/16,5%	нд
	Подозрение на СШ	10/9,7%	28/9,6%	нд
	Ревматические узлы	40/38,8%	68/23,4%	ОШ = 2,1 (1,3; 3,3), p = 0,002
	Интерстициальное поражение легких (подтвержденное КТ легких)	12/11,7%	30/10,3%	нд
Хирургические операции на суставах в анамнезе		15/14,6%	66/22,7%	нд
Эндопротезирование крупных суставов в анамнезе		10/9,7%	37/12,7%	нд
Артропластика мелких суставов в анамнезе		5/4,9%	41/14,1%	ОШ = 0,3 (0,1; 0,8), p = 0,01
D2T вариант РА		8/7,8%	24/8,2%	нд

«сосудистые катастрофы» в анамнезе (ОШ = 3,7; 95% ДИ 8–2, p = 0,0009), особенно острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) (ОШ = 7; 95% ДИ 1,8–27,6, p = 0,004 [Fisher]), сахарный диабет 2-го типа (ОШ = 3,4; 95% ДИ 1,6–7, p = 0,0005), которые манифестировали в возрасте старше 45 лет, т. е. в период перименопаузы (табл. 2).

Для оценки минеральной плотности кости (МПК) всем пациенткам проводили двухэнергетическую рентгеноденситометрию (DXA). Снижение МПК на 2,5 и более стандартных отклонений (SD) по Т-критерию в шейке бедренной кости, и/или в целом в проксимальном отделе бедренной кости, и/или в поясничных позвонках (L1–L4, L2–L4) позволяло выставлять диагноз остеопороза (ОП). У пациенток с ожирением (группа А) ОП диагностировался реже, чем в группе В (ОШ = 0,4; 95% ДИ 0,2–0,7, p = 0,0008). Соответственно, у пациенток группы А, по данным рентгеновской денситометрии, значение Т-критерия было достоверно выше в поясничном отделе позвоночника (p < 0,0001), шейке бедренной кости (p = 0,0002) и в проксимальном отделе бедренной кости (p < 0,0001).

При сравнении по шкале мультиморбидной патологии (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS) [5, 6] пациенток обеих групп выявлено, что количество вовлеченных систем органов и сумма баллов в группе А были выше, чем в группе В (p < 0,0001), в том числе за счет учета значений ИМТ в составе данных показателей. При этом среднее значение индексов тяжести и мультиморбидности в группах статистически значимо не различались (p > 0,05) (табл. 3).

При сопоставлении данных гинекологического анамнеза обращало внимание то, что пациентки группы А чаще, по сравнению с пациентками группы В, подвергались оперативному лечению на органах малого таза, включая гистерэктомию (ОШ = 2,3; 95% ДИ 1,4–3,9, p = 0,002), резекцию яичников (ОШ = 3,9; 95% ДИ 2–7,6, p < 0,0001). Частота хирургической менопаузы у пациенток группы А была выше, чем в группе В (ОШ = 2,5; 95% ДИ 1,4–4,2, p = 0,0009). Количество женщин, имевших в анамнезе беременности, роды, выкидыши и аборты, в группах были сопоставимы (p > 0,05). Но в группе А

● **Таблица 2.** Сопутствующие заболевания по данным выписок (n = 394)

● **Table 2.** Concomitant diseases according to discharge records (n = 394)

Показатели		Группа А (n = 103)	Группа В (n = 291)	Р
Гипертоническая болезнь, п/%		94/91,3%	156/53,6%	ОШ = 9 (4,4; 18,6), p < 0,0001
Ишемическая болезнь сердца, п/%		17/16,5%	25/8,6%	ОШ = 2,1 (1,1; 4,1), p = 0,03
«Сосудистые катастрофы» (тромбоз, инсульт, ИМ) в анамнезе, п/%		14/13,6%	12/4,1%	ОШ = 3,7 (1,8; 2), p = 0,0009
Инфаркт миокарда в анамнезе, п/%		3/2,9%	4/1,4%	нд
Тромбозы в анамнезе, п/%		4/3,9%	5/1,7%	нд
Инсульт в анамнезе, п/%		7/6,8%	3/1%	ОШ = 7 (1,8; 27,6), p = 0,004 (Fisher)
ЦББ / дисциркуляторная энцефалопатия, п/%		24/23,3%	47/16,2%	нд
Полинейропатия, п/%		19/18,4%	34/11,7%	нд
Хронический гастрит, п/%		38/36,9%	109/37,5%	нд
Язвенная болезнь желудка / 12-перстной кишки, п/%		8/7,8%	25/8,6%	нд
Вирусный гепатит, п/%		7/6,8%	9/3,1%	нд
Бронхиальная астма, п/%		8/7,8%	12/4,1%	нд
Интерстициальное поражение легких / ХОБЛ, п/%		14/13,6%	35/12%	нд
Туберкулез в анамнезе, п/%		14/13,6%	22/7,6%	нд
Амилоидоз почек (подтвержденный биопсией), п/%		2/1,9%	11/3,8%	нд
Расчетная СКФ, М ± SD		111,8 ± 31,4	84,3 ± 22,5	<0,0001
Мочекаменная болезнь, п/%		7/6,8%	20/6,9%	нд
Сахарный диабет, п/%		17/16,5%	16/5,5%	ОШ = 3,4 (1,6; 7), p = 0,0005
Патология щитовидной железы, п/%		30/29,1%	66/22,7%	нд
Прием левотироксина, п/%			34/11,7%	нд
ХАИТ, п/%		12/11,7%	22/7,6%	нд
Псориаз, п/%		3/2,9%	9/3,1%	нд
Остеопороз, п/%		21/20,4%	112/38,5%	ОШ = 0,4 (0,2; 0,7), p = 0,0008
Получали противоостеопоротическую терапию, п/%	Всего человек	33/32%	129/44,3%	ОШ = 0,6 (0,4; 1), p = 0,03
	Препараты витамина Д3	30/29,1%	115/39,5%	нд
	Препараты кальция	27/26,2%	93/32%	нд
	Бисфосфонаты	6/5,8%	38/13,1%	ОШ = 0,4 (0,2; 1), p = 0,03 (Fisher)
	Деносумаб	0	4/1,4%	нд
Данные рентгеновской денситометрии, Т-критерий, М ± SD, Ме [25; 75%]	Поясничный отдел	-0,5 ± 1,8 -0,8 [-1,7; 0,4]	-1,6 ± 1,3 -1,8 [-2,5; -0,7]	<0,0001
	Шейка бедренной кости	-1,4 ± 1 -1,4 [-2,1; -0,9]	-2 ± 0,8 -2 [-2,6; -1,5]	0,0002
	Проксимальный отдел бедренной кости	-0,6 ± 1 -0,5 [-1,4; 0,1]	-1,7 ± 1 -1,9 [-2,3; -1]	<0,0001
ИМТ, М ± SD		34,2 ± 3,6	24,5 ± 3,3	<0,0001
Степени ожирения	I (ИМТ = 30–34,9)	70/68%		
	II (ИМТ = 35–39,9)	24/23,3%		
	III–IV (ИМТ ≥ 40)	9/8,7%		
Показатели АД на момент поступления в стационар	АД систолическое, М ± SD, мм рт. ст	132,9 ± 13,3	123,6 ± 13,6	<0,0001
	АД диастолическое, М ± SD, мм рт. ст	81,3 ± 6,8	76,9 ± 8,1	<0,0001
Курение, п/%		4/3,9%	19/6,5%	нд

● **Таблица 3.** Индекс мультиморбидности CIRS (n = 394)

● **Table 3.** CIRS Multimorbidity scores (n = 394)

Показатели	Группа А (n = 103)	Группа В (n = 291)	Р
Количество вовлеченных категорий систем органов, М ± SD	6,6 ± 1,9	5,5 ± 2,1	<0,0001
Сумма баллов, М ± SD	12 ± 4,3	9,7 ± 3,5	<0,0001
Индекс тяжести, М ± SD	1,8 ± 0,5	1,8 ± 0,4	нд
Индекс мультиморбидности CIRS, М ± SD	4,3 ± 1,1	4,1 ± 1,1	нд

среднее число беременностей ($p = 0,003$) и аборт ($p = 0,004$) на одну женщину было выше, чем в группе В.

Дебют РА в среднем хронологически совпадал с наступлением менопаузы ($p = 0,01$). Средний возраст менопаузы в группах достоверно не различался ($p > 0,05$) (табл. 4).

При выполнении корреляционного анализа по Спирмену нами выявлена прямая корреляция длительности менопаузы с индексом CIRS ($R_s = 0,36$; $p < 0,0001$), суммой баллов CIRS ($R_s = 0,37$; $p < 0,0001$) и возрастом инициации биологической терапии ($R_s = 0,74$; $p < 0,0001$).

● **Таблица 4.** Гинекологический анамнез (n = 394)

● **Table 4.** Gynaecologic anamnesis (n = 394)

Показатели		Группа А (n = 103)	Группа В (n = 291)	Р
Возраст начала менопаузы, М ± SD, лет		47,9 ± 5,1	48,7 ± 4,8	нд
Длительность менопаузы		13,9 ± 7,5 14 [7; 19]	12 ± 7,8 11 [6; 17]	0,04
Ранняя менопауза (до 45 лет), n/%		21/20,4%	38/13,1%	нд
Через сколько лет после начала менопаузы дебютировал РА (отрицательное значение означает, что РА дебютировал до менопаузы)		0,4 ± 10,7 0 [-6; 7]	-3,1 ± 12,1 -2 [-11; 4]	0,01
Хирургическая менопауза, n/%		29/28,2%	40/13,7%	ОШ = 2,5 (1,4; 4,2), $p = 0,0009$
Получали МГТ, n/%		0	1/0,3%	нд
Акушерский анамнез (АКА)	Наличие беременностей	94/91,3%	253/86,9%	нд
	Количество беременностей, М ± SD, Ме [25; 75%], (min-max)	4,1 ± 2,5 4 [2; 6], (1-15)*	3,4 ± 2 3 [2; 4], (1-12)*	0,003
	Родили детей, n/%	93/98,9%*	241/95,3%*	нд
	Количество родов, М ± SD, Ме [25; 75%], (min-max)	1,8 ± 0,9 2 [1; 2], (1-6)*	1,7 ± 0,7 2 [1; 2], (1-4)*	нд
	Были аборты, n/%	60/63,8%*	161/63,6%*	нд
	Количество абортов, М ± SD, Ме [25; 75%], (min-max)	3 ± 1,9 3 [2; 4], (1-12)*	2,3 ± 1,6 2 [1; 3], (1-10)*	0,004
	Были выкидыши, n/%	25/26,6%*	52/20,6%*	нд
	Количество выкидышей, Ме [25; 75%], (min-max)	2 ± 1,9 1 [1; 2], (1-9)*	1,4 ± 0,8 1 [1; 2], (1-5)*	нд
Удаление матки в анамнезе, n/%		30/29,1%	44/15,1%	ОШ = 2,3 (1,4; 3,9), $p = 0,002$
Резекция яичника в анамнезе		21/20,4%	18/6,2%	ОШ = 3,9 (2; 7,6), $p < 0,0001$
Рак матки в анамнезе (более 5 лет назад)		2/1,9%	2/0,7%	нд
Рак молочной железы в анамнезе (более 5 лет назад)		1/1%	7/2,4%	нд

Примечание. *% рассчитан от числа женщин, имевших в анамнезе беременность.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ревматоидный артрит является хроническим иммуно-воспалительным заболеванием суставов с возможным вовлечением различных органов и систем, в отсутствие лечения, как правило, приводящий к необратимому деструктивному поражению суставов верхних конечностей и развитию устойчивой функциональной недостаточности. Для данного заболевания, как и для другой ревматической патологии, характерна более высокая распространенность заболевания среди женщин (в среднем женщины страдают РА в 3 раза чаще), а «ребенок» возраста дебюта приходится на периоды пери- и постменопаузы (40–60 лет) [7].

Учитывая возраст дебюта РА, а также взаимосвязь между репродуктивным статусом женщины и активностью заболевания, изучается влияние менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на риск развития и динамику течения РА. По данным ретроспективного анализа в исследовании Women's Health Initiative (WHI) [8], прием препаратов МГТ в анамнезе как в виде монотерапии эстрогенами, так и в комбинации с гестагенами,

в частности с медроксипрогестерона ацетатом (МПА) сопровождался тенденцией к снижению риска развития РА (ОР 0,74; 95% ДИ 0,51–1,10). Важно отметить, что число женщин с РА, включенных в данное исследование, было в 2 раза ниже по сравнению с общепопуляционными показателями [9]. Кроме того, отмечена тенденция к увеличению этой разницы уже на второй год приема МГТ, а в дальнейшем данный эффект был более выражен именно для монотерапии эстрогенами. Результаты корейского аналога NHANES показали схожие результаты (ОШ развития РА 0,80; 95% ДИ 0,62–1,04, $p = 0,09$) [10]. Анализ результатов исследования EIRA, проведенного в Швеции, показал, что комбинированная МГТ, но не монотерапия эстрогенами, ассоциировалась со значимым снижением риска развития АЦЦП-позитивного РА (ОШ = 0,6; 95% ДИ 0,3–0,9), и данный эффект был более выражен в возрастной группе 50–59 лет [11].

В ретроспективном анализе 3 исследований, включивших 4474 женщины с РА, которые получали лечение тоцилизумабом и/или традиционные базисные противовоспалительные препараты (метотрексат, лефлуномид и т. д.), показано, что женщины в перименопаузе имели значимо более низкие шансы достижения ремиссии в сравнении с пациентками репродуктивного возраста (скорректированное ОР 0,78; 95% ДИ 0,61–0,99), однако прием экзогенных эстрогенов в пери- или ранней постменопаузе был ассоциирован с большим шансом достижения ремиссии РА (скорр. ОР 1,20; 95% ДИ 1,01–1,43), в то время как для поздней менопаузы данный эффект не отмечался [12]. Во всех представленных исследованиях показано более благоприятное течение РА у женщин, получавших гормональную терапию в менопаузе, что существенно влияло на качество жизни [13].

В нашем исследовании мы почти не наблюдали женщин с ожирением с IV рентгенологической стадией РА, которая характеризуется выраженным эрозивным поражением и формированием анкилозов межзапястных суставов, что совпадает с результатами предыдущих исследований и, вероятно, обусловлено протективным действием избытка лептина при ожирении [14]. Более высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома наряду с меньшей частотой остеопороза среди женщин с ожирением, по результатам нашего исследования, так же согласуется с данными других авторов [15–17].

Нормальный индекс массы тела ассоциируется с более ранним дебютом ревматоидного артрита относительно возраста менопаузы (в среднем на 3 года раньше), что предполагает защитную роль жировой ткани относительно развития данного заболевания в противовес эстрогенному дефициту [18]. Эндокринная функция жировой ткани, несомненно, играет важную роль в модификации течения РА, но связано ли это со стероид-продуцирующей функцией адипоцитов или опосредуется иными факторами, еще предстоит выяснить [19, 20].

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования показали существование различий в клиническом течении и тяжести ревматоидного артрита в зависимости от наличия сопутствующего ожирения у женщин в постменопаузе, а также более редкую встречаемость остеопороза у женщин с РА и сопутствующим ожирением.

Поступила / Received 31.08.2023
Поступила после рецензирования / Revised 14.10.2023
Принята в печать / Accepted 14.10.2023

Список литературы / References

1. Паневин ТС, Юренина СВ, Зоткин ЕГ, Кошелева НМ. Менопаузальная гормонотерапия при ревматоидном артрите. *Проблемы репродукции*. 2022;28(1):149–158. <https://doi.org/10.17116/repro2022801149>.
2. Panevin TS, Yureneva SV, Zotkin EG, Kosheleva NM. Menopausal hormone therapy in rheumatoid arthritis. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(1):149–158. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro2022801149>.
3. Ostensen M, Aune B, Husby G. Effect of pregnancy and hormonal changes on the activity of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1983;12(2):69–72. <https://doi.org/10.3109/03009748309102886>.
4. Мадьянов ИВ, Мадьянова ТС. Менопаузальная гормональная терапия: что должен знать врач-терапевт? *Лечащий врач*. 2017;(3):44–47. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2017/03/15436678>.
5. Madyanov IV, Madyanova TS. Menopausal hormonal therapy: what a physician must know? *Lechaschi Vrach*. 2017;(3):44–47. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2017/03/15436678>.
6. Nagy G, Roodenrys NM, Welsing PM, Kedves M, Hamar A, van der Goes M et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):31–35. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217344>.
7. Гордеев АВ, Матянова ЕВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА, Зоткин ЕГ. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis in the clinical practice of a rheumatological hospital. First look. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2022;16(2):13–20. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-2-13-20>.
8. Гордеев АВ, Галушко ЕА, Савушкова НМ, Демидова НВ, Семашко АС. Оценка мультиморбидного профиля (CIRS) при ревматоидном артрите. Первые результаты. *Современная ревматология*. 2019;13(3):10–16. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-3-10-16>.
9. Gordeev AV, Galushko EA, Savushkina NM, Demidova NV, Semashko AS. Assessing the multimorbid profile (CIRS) in rheumatoid arthritis. First results. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2019;13(3):10–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-3-10-16>.
10. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1463–1471. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215920>.
11. Anderson GL, Limacher MR, Assaf AR, Bassford T, Shirley AA, Black H et al. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(14):1701–1712. <https://doi.org/10.1001/jama.291.14.1701>.
12. Walitt B, Pettinger M, Weinstein A, Katz J, Torner J, Wasko MC et al. Effects of postmenopausal hormone therapy on rheumatoid arthritis: the women's health initiative randomized controlled trials. *Arthritis Rheum*. 2008;59(3):302–310. <https://doi.org/10.1002/art.23325>.
13. Jeong HS, Hong SJ, Choi SJ, Kim J-H, Song GG, Jung JH. Effects of oral contraceptives on rheumatoid arthritis in Korean menopausal women: A nationwide cross-sectional study. *Maturitas*. 2018;112:24–28. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.03.017>.
14. Orellana C, Saevarsdottir S, Klareskog L, Karlson EW, Alfredsson L, Bengtsson C. Postmenopausal hormone therapy and the risk of rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA population-based case-control study. *Eur J Epidemiol*. 2015;30(5):449–457. <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0004-y>.
15. Daraghme DN, Hopkins AM, King C, Abuhelwa AY, Wechalekar M, Proudman SM et al. Female reproductive status and exogenous sex hor-

- more use in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab and csDMARDs. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(2):583–595. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac357>.
13. Барышева ЮВ, Ершова ОБ, Белосельский КН. Качество жизни у женщин с ревматоидным артритом и остеопорозом в постменопаузе. *Остеопороз и остеопатии*. 2002;(3):6–12. Режим доступа: <https://cyber-leninka.ru/article/n/kachestvo-zhizni-u-zhenshin-s-revmatoidnym-artritom-i-osteoporozom-v-postmenopauze/viewer>.
 14. van der Helm-van Mil AH, van der Kooij SM, Allaart CF, Toes REM, Huizinga TWJ. A high body mass index has a protective effect on the amount of joint destruction in small joints in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(6):769–774. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.078832>.
 15. Akdeniz N, Akpolat V, Kale A, Erdemoglu M, Kuyumcuoglu U, Celik Y. Risk factors for postmenopausal osteoporosis: anthropometric measurements, age, age at menopause and the time elapsed after menopause onset. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25(2):125–129. <https://doi.org/10.1080/09513590802549817>.
 16. Sowers MR, La Pietra MT. Menopause: its epidemiology and potential association with chronic diseases. *Epidemiol Rev*. 1995;17(2):287–302. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036194>.
 17. Nair AR, Pillai AJ, Nair N. Cardiovascular Changes in Menopause. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(4):e230421187681. <https://doi.org/10.2174/1573403X16666201106141811>.
 18. Kanik KS, Wilder RL. Hormonal Alterations in Rheumatoid Arthritis, Including the Effects of Pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am*. 2000;26(4):805–823. [https://doi.org/10.1016/s0889-857x\(05\)70170-8](https://doi.org/10.1016/s0889-857x(05)70170-8).
 19. Ostensen M, Aune B, Husby G. Effect of Pregnancy and Hormonal Changes on the Activity of Rheumatoid Arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1983;12(2):69–72. <https://doi.org/10.3109/03009748309102886>.
 20. Eun Y, Jeon KH, Han K, Kim D, Lee J, Lee D. Menopausal Factors and Risk of Seropositive Rheumatoid Arthritis in Postmenopausal Women: A Nationwide Cohort Study of 1.36. *Million Women Sci Rep*. 2020;10(1):20793. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77841-1>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.Г. Зоткин

Концепция и дизайн исследования – Т.С. Паневин, Е.В. Матянова

Написание текста – Т.С. Паневин, Е.В. Матянова

Сбор и обработка материала – Е.В. Матянова

Анализ материала – А.В. Ледина

Редактирование – Е.В. Матянова, А.В. Ледина, Е.Г. Зоткин

Утверждение окончательного варианта статьи – Т.С. Паневин, Е.В. Матянова, А.В. Ледина, Е.Г. Зоткин

Contribution of authors:

Concept of the article – Evgeniy G. Zotkin

Study concept and design – Taras S. Panevin, Elena V. Matyanova

Text development – Taras S. Panevin, Elena V. Matyanova

Collection and processing of material – Elena V. Matyanova

Material analysis – Antonina V. Ledina

Editing – Elena V. Matyanova, Antonina V. Ledina, Evgeniy G. Zotkin

Approval of the final version of the article – Taras S. Panevin, Elena V. Matyanova, Antonina V. Ledina, Evgeniy G. Zotkin

Информация об авторах:

Паневин Тарас Сергеевич, к.м.н., научный сотрудник отдела воспалительных заболеваний суставов, врач-эндокринолог, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии, Дальневосточный государственный медицинский университет; 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35; tarasel@list.ru

Матянова Елена Владимировна, к.м.н., научный сотрудник отдела воспалительных заболеваний суставов, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; Motya-bp@yandex.ru

Ледина Антонина Виталиевна, д.м.н., врач акушер-гинеколог женской консультации, Клинический госпиталь «Лапино» (Общество с ограниченной ответственностью «Хавен»); 143081, Россия, Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, д. 111; antoninaledina@yandex.ru

Зоткин Евгений Германович, д.м.н., первый заместитель директора, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; ezotkin@mail.ru

Information about the authors:

Taras S. Panevin, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Endocrinologist, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; Associate Professor of Intermediate Level and Polyclinic Therapy Department with Endocrinology Course, Far Eastern State Medical University; 35, Muravyov-Amursky St., Khabarovsk, 680000, Russia; tarasel@list.ru

Elena V. Matyanova, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; Motya-bp@yandex.ru

Antonina V. Ledina, Dr. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Lapino Clinical Hospital (Haven Limited Liability Company); 111, 1st Uspenskoe Road, Lapino Village, Moscow Region, 143081, Russia; antoninaledina@yandex.ru

Evgeniy G. Zotkin, Dr. Sci. (Med.), First Deputy Director, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; ezotkin@mail.ru