

Клинические особенности ревматоидного артрита у женщин в зависимости от сроков и причин наступления менопаузы

Т.С. Паневин^{1,2}, tarasel@list.ru, Е.С. Матющенко^{1,2}, Е.Г. Зоткин¹, С.И. Глухова¹, Н.А. Бухарева¹, Н.В. Корнеева², Е.Н. Карева^{3,4}

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 Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Ревматоидный артрит (РА) – это заболевание, для которого характерен эпидемиологический половой диморфизм (страдают преимущественно женщины). У многих из них дебют заболевания приходится на возраст, близкий к наступлению менопаузы, поэтому актуальным является анализ взаимосвязи между РА и дефицитом эстрогенов.

Цель. Изучить клинические особенности РА у женщин в зависимости от возраста наступления менопаузы.

Материалы и методы. Было проведено ретроспективное исследование 246 женщин в постменопаузе с установленным диагнозом РА, находящихся в постменопаузе. Пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от возраста наступления менопаузы на раннюю (до 45 лет, n = 71) и своевременную менопаузу (≥45 лет, n = 175), между подгруппами было проведено сравнение по количественным и качественным показателям. В подгруппе с ранней менопаузой было проведено разделение в зависимости от естественной (n = 46) или хирургической причины (n = 25) ее наступления и последующим проведением межгруппового сравнения.

Результаты. Женщины с ранней менопаузой по основным клиническим и лабораторным показателям, характеризующим РА, были сопоставимы с группой со своевременным наступлением менопаузы. Женщины с естественным ранним наступлением менопаузы, в сравнении с ранней хирургической менопаузой, характеризовались значимо более высоким уровнем С-реактивного белка (6,45 [3,35; 22,33] против 3,20 [1,70; 10,90] мг/л; p = 0,03) и СОЭ (28,50 [16,50; 58,00] против 16,00 [11,00; 29,00] мм/ч; p = 0,021), а также трендами к более высокой степени активности по DAS28 (p = 0,06), большему числу припухших суставов (4,50 [2,25; 8,00] против 3,00 [1,00; 6,00]; p = 0,089) и большей частоте эрозивного артрита (78,3 против 56,0%; p = 0,077). С другой стороны, при ранней хирургической менопаузе отмечалось более высокая частота наличия сердечно-сосудистых заболеваний и артериальной гипертензии (72,0 против 34,8%; p = 0,003), а также более высокий уровень глюкозы натощак (5,49 [4,88; 5,79] против 5,00 [4,79; 5,40] ммоль/л; p = 0,03) в сравнении с женщинами с ранним естественным наступлением менопаузы.

Выводы. Возраст наступления менопаузы в нашей выборке не оказывал существенного влияния на особенности клинического течения РА, однако женщины с ранней естественной менопаузой имели более высокие показатели, отражающие воспалительную активность РА, а женщины с ранней хирургической менопаузой чаще страдали метаболическими нарушениями.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, менопауза, дефицит эстрогенов, артериальная гипертензия, коморбидность, метаболизм

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания по теме «Персонализация лечения ревматоидного артрита, направленного на поддержание стойкой ремиссии с учетом клинических и молекулярно-биологических предикторов ответа на базисную терапию» № 125020301268-4.

Для цитирования: Паневин ТС, Матющенко ЕС, Зоткин ЕГ, Глухова СИ, Бухарева НА, Корнеева НВ, Карева ЕН.

Клинические особенности ревматоидного артрита у женщин в зависимости от сроков и причин наступления менопаузы. *Медицинский совет.* 2025;19(17):114–121. <https://doi.org/10.21518/ms2025-463>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical features of rheumatoid arthritis in women depending on the timing and causes of menopause

Taras S. Panevin^{1,2}, tarasel@list.ru, Ekaterina S. Matyushchenko^{1,2}, Evgeniy G. Zotkin¹, Svetlana I. Glukhova¹, Natalia A. Bukhareva¹, Natalia V. Korneeva², Elena N. Kareva^{3,4}

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 Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. Rheumatoid arthritis (RA) is a disease characterized by epidemiological sexual dimorphism (affecting predominantly women). For many of women, the onset of the disease occurs around menopause, making it important to analyze the relationship between RA and estrogen deficiency.

Aim. To study the clinical features of RA in women depending on the age of menopause.

Materials and methods. A retrospective study of 246 postmenopausal women with an established diagnosis of RA in postmenopause was conducted. Patients were divided into subgroups depending on the age of menopause: early (before 45 years, $n = 71$) and timely menopause (≥ 45 years, $n = 175$), a comparison of quantitative and qualitative indicators was made between the subgroups. In the subgroup with early menopause, a division was made depending on the natural ($n = 46$) or surgical cause ($n = 25$) of its onset, followed by an intergroup comparison.

Results. Women with early menopause were comparable with the group with timely onset of menopause in terms of the main clinical and laboratory parameters characterizing RA. Women with natural early menopause, compared with early surgical menopause, were characterized by significantly higher levels of C-reactive protein (6.45 [3.35; 22.33] mg/L vs. 3.20 [1.70; 10.90] mg/L; $p = 0.03$) and ESR (28.50 [16.50; 58.00] mm/h vs. 16.00 [11.00; 29.00] mm/h; $p = 0.021$), as well as trends toward higher DAS28 activity ($p = 0.06$), more swollen joints (4.50 [2.25; 8.00] vs. 3.00 [1.00; 6.00]; $p = 0.089$), and a higher incidence of erosive arthritis (78.3% vs. 56.0%; $p = 0.077$). On the other hand, early surgical menopause was associated with a higher incidence of cardiovascular disease and hypertension (72.0% versus 34.8%; $p = 0.003$), as well as higher fasting glucose levels (5.49 [4.88; 5.79] mmol/l versus 5.00 [4.79; 5.40] mmol/l; $p = 0.03$) compared to women with early natural menopause.

Conclusions. The age of menopause in our sample did not have a significant effect on the clinical course of RA, but women with early natural menopause had higher rates reflecting the inflammatory activity of RA, and women with early surgical menopause more often suffered from metabolic disorders.

Keywords: rheumatoid arthritis, menopause, estrogen deficiency, arterial hypertension, comorbidity, metabolism

Acknowledgements. This work was performed as part of state assignment on personalization of rheumatoid arthritis therapy intended to maintain long-lasting remission with account of clinical and molecular predictors of response to the baseline therapy No 125020301268-4.

For citation: Panevin TS, Matyushchenko ES, Zotkin EG, Glukhova SI, Bukhareva NA, Korneeva NV, Kareva EN. Clinical features of rheumatoid arthritis in women depending on the timing and causes of menopause. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(17):114–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-463>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – одно из хронических иммуновоспалительных ревматических заболеваний, основным проявлением которого является прогрессирующее поражение суставов, без адекватного лечения приводящее к инвалидизации пациента [1]. Большинство пациентов с РА – женщины (половое соотношение около 3:1), а возраст начала заболевания часто приходится на период пери- или ранней постменопаузы, что может быть обусловлено влиянием половых гормонов на иммунную систему [2].

Снижение уровня эстрогенов может приводить к ослаблению их иммуномодулирующего эффекта [3]. Показано, что в макрофагах эстрогены индуцируют противовоспалительный ответ через ингибирование продукции провоспалительных цитокинов и угнетение пути ядерного фактора каппа В, а также экспрессии Толл-подобных рецепторов 4-го типа (ТЛР4). Эстрогены способны активировать продукцию хемокинов в нейтрофилах и стимулировать экспрессию синтетазы оксида азота. В Т-лимфоцитах эстрогены ингибируют Th1-опосредованный ответ, оказывают модулирующее влияние на Th17-ответ, которое носит как активирующий, так и ингибирующий характер. Эстрогены способны положительно влиять на пролиферацию, дифференцировку и апоптоз В-клеточного звена иммунитета и антителообразование [4]. Кроме того, эстрогенодефицит ассоциируется с более

высокой концентрацией провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ФНО- α [5].

РА у женщин, находящихся в постменопаузе, характеризуется более высокой активностью заболевания и большей функциональной недостаточностью [6]. Кроме того, на фоне инициации терапии базисными противовоспалительными препаратами женщины в постменопаузе в сравнении с женщинами в пременопаузе отмечают меньшее улучшение показателей, характеризующих субъективное самочувствие пациента (т.н. Patient-Reported Outcomes) [7].

Можно предположить, что женщины с более ранними сроками наступления менопаузы могут иметь некоторые клинические особенности течения РА. Целью настоящего исследования являлось изучение клинических особенностей РА у женщин в зависимости от сроков наступления менопаузы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование на базе ФГБНУ НИИР имени В.А. Насоновой было включено 246 женщин в постменопаузе (в соответствии с классификацией STRAW+10 (STages of Reproductive Aging Workshop)) [8] с диагнозом РА согласно классификационным критериям РА EULAR/ACR 2010 г., в период с сентября 2022 г. по сентябрь 2024 г. Менопауза определялась как отсутствие менструации в течение более 1 года у женщин в возрасте

старше 45 лет, либо хирургический анамнез пангистерэктомии. Критериями не включения являлась гистерэктомия без удаления придатков, наличие злокачественных образований органов репродуктивной системы в анамнезе, наличие других иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Исследуемые были разделены на 2 подгруппы в зависимости от возраста наступления менопаузы: с ранней (до 45 лет) и своевременной менопаузой (≥ 45 лет). В подгруппе пациенток с ранней менопаузой были выделены когорты в зависимости от причины ее наступления (естественная или хирургическая). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР имени В.А. Насоновой.

Для статистической обработки данных была использована программа Statistica 12.5 (StatSoft Inc., США). Форма представления данных зависела от типа распределения: при нормальном распределении указывались среднее значение и стандартное отклонение, в остальных случаях – медиана с интерквартильным размахом (Me [25%; 75%]). Для оценки различий между группами по количественным переменным применяли t-тест Стьюдента при нормальности распределения, либо критерий Манна – Уитни при его отсутствии. Сравнение категориальных переменных проводилось с использованием критерия χ^2 Пирсона. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Средний возраст в исследуемой выборке составил $57,9 \pm 6,2$ года, а возраст наступления менопаузы – $47,3 \pm 5,6$ года. Раннюю менопаузу имели 28,9% ($n = 71$), у 25 женщин ранняя менопауза связана с овариозэктомией. Средняя длительность менопаузы составила $10,6 \pm 7,6$ года. В среднем пациентки страдали РА на протяжении $13,5 \pm 11,2$ года, более 70% были позитивны по РФ и/или АЦЦП, в основном имели развернутую или позднюю стадию РА, а также характеризовались умеренной или высокой воспалительной активностью. Подробная клиническая характеристика представлена в табл. 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении межгруппового сравнения женщин с нормальным и ранним наступлением менопаузы (табл. 2) оказалось, что при сопоставимом возрасте женщины с ранней менопаузой характеризовались ее большей длительностью. Данные подгруппы пациенток не различались по стадии РА ($p = 0,7$), степени активности ($p = 0,5$), рентгенологической стадии ($p = 0,5$), функциональному классу ($p = 0,7$), имели сопоставимую частоту внесуставных проявлений и получали схожую терапию. Уровень мочевой кислоты, глюкозы, общего холестерина, а также скорость клубочковой фильтрации также не имел статистически значимых различий в подгруппах.

При проведении сравнительного анализа среди женщин с ранней менопаузой (табл. 3), было показано, что при менопаузе, не связанной с удалением яичников, отмечены значимо более высокие уровни С-реактивного белка ($6,45 [3,35; 22,33]$ против $3,20 [1,70; 10,90]$ мг/л; $p = 0,03$) и СОЭ ($28,50 [16,50; 58,00]$ против

● **Таблица 1 (начало).** Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование

● **Table 1 (starting).** Clinical characteristics of female patients included in the study

Параметры	Менопауза, Me [25-й; 75-й перцентили] / $M \pm \sigma$ / %
Возраст, лет	$57,9 \pm 6,2$
Возраст наступления менопаузы, лет	$47,3 \pm 5,6$
Ранняя менопауза (до 45 лет)	28,9%
Преждевременная менопауза (до 40 лет)	10,7%
Длительность менопаузы, годы	$10,6 \pm 7,6$
Число беременностей	$3,4 \pm 2,6$
Число родов	$1,6 \pm 1,0$
Длительность РА, лет	$13,5 \pm 11,2$
Позитивность по РФ	74,8%
Позитивность по АЦЦП	70,6%
Стадия	
• очень ранняя	0,8%
• ранняя	3,3%
• развернутая	59,3%
• поздняя	36,6%
ЧБС, n	$9,2 \pm 6,0$
ЧПС, n	$4,8 \pm 4,2$
СОЭ, мм/ч	26,0 [13,0; 50,0]
СРБ, мг/мл	6,1 [2,1; 16,3]
Активность по DAS28 (балл)	$5,1 \pm 1,1$
• ремиссия	0,4%
• низкая	1,6%
• умеренная	49,2%
• высокая	48,8%
Эрозивный артрит	78,9%
Рентгенологическая стадия	
• I	3,7%
• II	52,0%
• III	16,7%
• IV	27,6%
Наличие внесуставных проявлений	49,2%
• синдром Шегрена	34,2%
• ревматоидные узелки	22,4%
• нейропатия	5,3%
• интерстициальное поражение легких	3,3%
Функциональный класс	
• I	2,4%
• II	74,8%
• III	22,4%
• IV	0,4%
БПВП	
• Метотрексат	30,1%
• Лефлуномид	22,4%
• Сульфасалазин	6,5%
• Гидроксихлорохин	11,0%
Пероральный прием ГК	39,4%
Доза метилпреднизолона, мг/сут	$4,7 \pm 2,8$
НПВП	37,8%
ГИБТ	21,1%

● **Таблица 1 (окончание).** Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование

● **Table 1 (ending).** Clinical characteristics of female patients included in the study

Параметры	Менопауза, Ме [25-й; 75-й перцентили] / $M \pm \delta$ / %
Сопутствующие заболевания	
• Сердечно-сосудистые заболевания	53,7%
• Сахарный диабет	8,1%
• Ожирение	33,2%
ИМТ, кг/м ²	27,9 ± 5,9
Остеопороз	22,4%

Примечание. РА – ревматоидный артрит, РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическим цитруллинированным пептидам, ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, БПВП – базисные противовоспалительные препараты, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия, ИМТ – индекс массы тела.

16,00 [11,00; 29,00] мм/ч; $p = 0,021$), а также имел место тренд к более высокой степени активности по DAS28 ($p = 0,06$), большему числу припухших суставов (4,50 [2,25; 8,00] против 3,00 [1,00; 6,00]; $p = 0,089$) и большей частоте эрозивного артрита (78,3 против 56,0%; $p = 0,077$). С другой стороны, женщины с ранней хирургической менопаузой характеризовались более высокой частотой сердечно-сосудистых заболеваний и артериальной гипертензии, в частности 72,0 против 34,8% ($p = 0,003$), а также более высоким уровнем глюкозы натощак (5,49 [4,88; 5,79] против 5,00 [4,79; 5,40] ммоль/л; $p = 0,03$). Не отмечено значимых различий по стадии РА ($p = 0,9$), рентгенологической стадии ($p = 0,6$), функциональному классу ($p = 0,7$), внесуставным проявлениям ($p = 0,3$), а также по применяемой терапии.

● **Таблица 2.** Сравнительный анализ пациенток со своевременной и ранней менопаузой

● **Table 2.** Comparative analysis of female patients with timely and early menopause

Параметры	Своевременная менопауза, Ме [25-й; 75-й перцентили] / $M \pm \delta$ (n = 175)	Ранняя менопауза, Ме [25-й; 75-й перцентили] / $M \pm \delta$ (n = 71)	p
Возраст, лет	58,0 ± 4,1	57,7 ± 9,5	0,7
Возраст наступления менопаузы, лет	50,2 ± 3,2	40,4 ± 3,7	<0,001*
Длительность менопаузы, годы	7,8 ± 4,3	17,4 ± 9,5	<0,001*
Число беременностей	3,4 ± 2,4	3,5 ± 2,9	0,7
Число родов	1,6 ± 0,9	1,5 ± 1,2	0,5
Позитивность по РФ	77,1%	69,0%	0,183
Позитивность по АЦЦП	71,3%	69,0%	0,7
Длительность РА, лет	13,1 ± 10,5	14,4 ± 12,8	0,4
Индекс DAS28	5,0 ± 1,1	5,2 ± 1,1	0,3
Эрозивный артрит	82,3%	70,4%	0,049*
ЧБС, n	9,1 ± 5,9	9,6 ± 6,1	0,5
ЧПС, n	4,7 ± 4,2	5,1 ± 4,4	0,5
СОЭ, мм/ч	27,0 [13,3; 50,0]	24,0 [13,0; 55,0]	0,9
СРБ, мг/мл	6,4 [2,1; 16,3]	5,9 [2,3; 17,2]	0,9
Получаемая терапия:			
• метотрексат	31,4%	26,8%	0,5
• лефлуномид	21,7%	24,0%	0,7
• сульфасалазин	5,7%	8,5%	0,4
• гидроксихлорохин	12,0%	8,5%	0,4
• метилпреднизолон	41,1%	35,2%	0,4
• ГИБТ	22,9%	16,9%	0,3
Наличие внесуставных проявлений	51,4%	43,7%	0,3
Сердечно-сосудистые заболевания	54,3%	52,1%	0,8
Сахарный диабет	6,3%	12,7%	0,097
Остеопороз	21,1%	25,4%	0,5
ИМТ, кг/м ²	28,0 ± 6,2	27,9 ± 5,4	0,9
Нб, г/л	128,7 ± 13,3	125,3 ± 13,8	0,078
Глюкоза (ммоль/л)	5,33 ± 1,11	5,4 ± 1,21	0,7
Общий холестерин (ммоль/л)	5,44 ± 1,11	5,31 ± 1,24	0,4
Мочевая кислота (мкмоль/л)	271,7 ± 85,2	283,3 ± 90,3	0,4
СКФ (по CKD-EPI)	90,1 ± 15,5	90,7 ± 19,3	0,8

Примечание. РА – ревматоидный артрит, РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическим цитруллинированным пептидам, ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия, ИМТ – индекс массы тела, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

● **Таблица 3.** Сравнительный анализ пациенток с ранней естественной и хирургической менопаузой
 ● **Table 3.** Comparative analysis of female patients with early natural and surgical menopause

Параметры	Нехирургическая менопауза, Me [25-й; 75-й перцентили] (n = 46)	Хирургическая менопауза, Me [25-й; 75-й перцентили] (n = 25)	p
Возраст, лет	56,00 [50,25; 64,00]	59,00 [52,00; 64,00]	0,4
Возраст наступления менопаузы, лет	42,00 [40,00; 43,00]	40,00 [37,00; 42,00]	0,027
Длительность менопаузы, годы	17,00 [9,00; 22,00]	18,00 [12,00; 28,00]	0,147
Число беременностей, n	3,00 [2,00; 4,00]	3,00 [1,00; 4,00]	0,3
Число родов, n	1,00 [1,00; 2,00]	1,00 [1,00; 2,00]	0,8
Серопозитивность по РФ	69,6%	68,0%	0,9
Позитивность по АЦЦП	71,7%	64,0%	0,5
Стаж, лет	10,00 [4,00; 16,75]	13,00 [5,00; 28,00]	0,191
Индекс DAS28 (балл)	5,32 [4,80; 5,97]	4,70 [4,07; 5,63]	0,115
Активность по DAS28			0,06
• Ремиссия	0%	0%	
• Низкая	0%	8,0%	
• Умеренная	39,1%	52,0%	
• Высокая	60,9%	40,0%	
Эрозивный артрит	78,3%	56,0%	0,077
ЧБС, n	8,50 [6,00; 12,00]	7,00 [5,00; 14,00]	0,6
ЧПС, n	4,50 [2,25; 8,00]	3,00 [1,00; 6,00]	0,089
СРБ, мг/мл	6,45 [3,35; 22,33]	3,20 [1,70; 10,90]	0,03
СОЭ, мм/ч	28,50 [16,50; 58,00]	16,00 [11,00; 29,00]	0,021
Наличие внесуставных проявлений	47,8%	36,0%	0,3
Сердечно-сосудистые заболевания	41,3%	72,0%	0,013
Артериальная гипертензия	34,8%	72,0%	0,003
Ишемическая болезнь сердца	4,4%	8,0%	0,5
Аритмии	4,4%	0%	0,3
Сахарный диабет	15,2%	8,0%	0,4
Остеопороз	23,9%	28,0%	0,7
ИМТ, кг/м ²	27,40 [23,93; 31,11]	29,12 [26,70; 31,62]	0,4
Нб, г/л	124,50 [114,00; 134,00]	132,00 [119,00; 135,00]	0,4
Глюкоза, ммоль/л	5,00 [4,79; 5,40]	5,49 [4,88; 5,79]	0,03
Мочевая кислота, мкмоль/л	274,00 [219,50; 300,50]	294,00 [248,50; 327,00]	0,12
Общий холестерин, ммоль/л	5,31 [4,75; 6,20]	5,09 [4,27; 5,87]	0,142

Примечание. РА – ревматоидный артрит, РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическим цитруллинированным пептидам, ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, СРБ – С-реактивный белок, ИМТ – индекс массы тела.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным, частота преждевременного завершения менструальной функции в общей популяции составляет около 5%. Однако ряд исследований указывает на более высокую распространенность ранней менопаузы у женщин, страдающих РА [9]. Так, в крупном исследовании с участием 223 526 женщин было выявлено, что ранняя менопауза связана с повышением

риска развития РА на 46% (95% доверительный интервал 1,27–1,67) [10]. Кроме того, ретроспективный анализ данных исследования NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) показал, что менопауза, наступившая до 40 лет, ассоциируется с более высокой вероятностью развития РА в постменопаузальном периоде по сравнению с женщинами, у которых менопауза наступила в нормальные сроки (отношение шансов – 2,53; 95% ДИ 1,41–4,53) [11].

И наоборот, предполагается, что развитие аутоиммунного заболевания может способствовать преждевременному угасанию функции яичников. Так, в одном из ретроспективных исследований, включавшем 749 женщин, было установлено, что манифестация РА в возрасте до 35 лет сопряжена с более чем 9-кратным увеличением риска раннего прекращения менструаций (до 40 лет) [12].

Ранее влияние раннего наступления менопаузы на течение РА уже изучалось в ряде работ. В одном из корейских исследований, включавшем 2878 пациенток с РА, было установлено, что женщины с ранней менопаузой (15,2%) имели более высокие показатели активности заболевания, оцениваемые по шкалам DAS28, SDAI и CDAI, а также сообщали о снижении качества жизни [13]. Аналогичные результаты были получены в канадском исследовании с участием 534 женщин с РА: у 17% из них менопауза наступила преждевременно, что коррелировало с более выраженной болью (по визуальной аналоговой шкале – ВАШ) и худшими показателями по опроснику HAQ, отражающему качество жизни [14]. Указанные изменения могут быть связаны с возможным влиянием дефицита эстрогенов, что косвенно подтверждается тем фактом, что применение менопаузальной гормонотерапии у женщин с РА, при наличии соответствующих клинических симптомов, может положительно влиять не только на климактерические проявления, но и на некоторые показатели активности РА [15]. С другой стороны, менопауза сопровождается большей частотой фибромиалгии, которая нередко встречается и при РА на фоне феномена центральной сенситизации при иммуновоспалении [16].

По результатам нашего исследования, в отличие от вышеуказанных, не было отмечено значимых клинических различий РА у женщин с ранней менопаузой. Однако различия были выявлены при сравнении пациенток в зависимости от причины ранней менопаузы. Интересно, что спонтанная ранняя менопауза характеризовалась более высокими показателями, влияющими на индекс активности DAS28 – уровнями СОЭ и Срб, хотя сам индекс активности значимо не различался.

С другой стороны, пациентки с хирургической ранней менопаузой характеризовались более частым наличием метаболических нарушений, а именно гипергликемией и наличием сердечно-сосудистых заболеваний, особенно артериальной гипертензии. В одном из наших предыдущих исследований среди 394 женщин с РА в постменопаузе подгруппа с ожирением ($n = 103$) характеризовалась большей частотой хирургической менопаузы (28,2 против 13,7%; $p < 0,001$) [17]. Схожие результаты в отношении большей частоты метаболических нарушений при хирургической менопаузе были получены и в исследованиях среди женщин без РА [18]. Возможной причиной таких различий может быть более скоротечное снижение уровня эстрогенов при проведении пангистерэктомии в сравнении с естественным угасанием репродуктивной функции.

Ограничениями нашего исследования являлись ретроспективный характер, небольшой размер подгрупп

выборок с ранним наступлением менопаузы, отсутствие сравнения естественной и хирургической менопаузы при своевременном возрасте ее наступления (все женщины со своевременной менопаузой имели ее нехирургическое развитие). Кроме того, значительная часть женщин на момент включения в исследование находились в постменопаузе уже на протяжении длительного времени (более 10 лет), что не позволяет в полной мере говорить о том, что полученные различия являются следствием именно влияния дефицита половых гормонов, поскольку наиболее выраженное влияние их снижения происходит в период менопаузального перехода, а также в течение нескольких лет после наступления менопаузы. Косвенным подтверждением данного предположения служит ретроспективный анализ данных из 5 крупных клинических исследований (LITHE, AMBITION, TOWARD, FUNCTION и SUMMACTA), в которые были включены 4 474 женщины, из них 62,9% находились в постменопаузе и 9,2% – в перименопаузе. Все участницы получали либо традиционные базисные противовоспалительные препараты (БПВП), либо их комбинацию с тоцилизумабом. Согласно результатам, перименопаузальное состояние было связано со сниженной вероятностью достижения ремиссии по шкалам SDAI и DAS28-СОЭ по сравнению с пациентками в перименопаузе (скорректированное отношение шансов – 0,78; 95% ДИ 0,61–0,99). При этом использование экзогенных эстрогенов (зарегистрировано у 255 женщин в перименопаузе и 47 – в постменопаузе), как до, так и во время противоревматической терапии, положительно коррелировало с более высокой частотой достижения ремиссии (скорректированное ОР – 1,20; 95% ДИ 1,01–1,43) [19]. Эти данные позволяют предположить наличие так называемого «терапевтического окна» в период менопаузального перехода, при котором применение эстрогенов может способствовать повышению эффективности терапии РА с использованием БПВП и/или генно-инженерных биологических препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, возраст наступления менопаузы в нашей выборке не оказывал существенного влияния на особенности клинического течения РА, однако, женщины с ранней естественной менопаузой имели более высокие показатели, отражающие воспалительную активность РА, а женщины с ранней хирургической менопаузой чаще страдали метаболическими нарушениями, что может быть объяснено более стремительным снижением уровня эстрогенов при овариэктомии. Необходимы дальнейшие исследования на более крупных выборках женщин, большая часть из которых на момент включения должна соответствовать перименопаузе или ранней постменопаузе, а также изучение возможного воздействия менопаузальной гормонотерапии у таких женщин на клиническую картину РА.



Поступила / Received 23.08.2025
Поступила после рецензирования / Revised 20.09.2025
Принята в печать / Accepted 21.09.2025

Список литературы / References

- Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):38–46. <https://doi.org/10.1002/art.21575>.
- Kvien TK, Uhlig T, Ødegård S, Heiberg MS. Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: the sex ratio. *Ann NY Acad Sci*. 2006;1069:212–222. <https://doi.org/10.1196/annals.1351.019>.
- Cutolo M, Straub RH. Sex steroids and autoimmune rheumatic diseases: state of the art. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(11):628–644. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0503-4>.
- Hoffmann JP, Liu JA, Seddu K, Klein SL. Sex hormone signaling and regulation of immune function. *Immunity*. 2023;56(11):2472–2491. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.10.008>.
- Kim OY, Chae JS, Paik JK, Seo HS, Jang Y, Cavaillon JM, Lee JH. Effects of aging and menopause on serum interleukin-6 levels and peripheral blood mononuclear cell cytokine production in healthy nonobese women. *Age*. 2012;34(2):415–425. <https://doi.org/10.1007/s11357-011-9244-2>.
- Kuiper S, van Gestel AM, Swinkels HL, de Boo TM, da Silva JA, van Riel PL. Influence of sex, age, and menopausal state on the course of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28(8):1809–1816. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11508583/>.
- Alpizar-Rodriguez D, Förger F, Courvoisier DS, Gabay C, Finckh A. Role of reproductive and menopausal factors in functional and structural progression of rheumatoid arthritis: results from the SCQM cohort. *Rheumatology*. 2019;58(3):432–440. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key311>.
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012;19(4):387–395. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31824d8f40>.
- Паневин ТС, Ледина АВ, Зоткин ЕГ. Менопауза и преждевременная недостаточность яичников при ревматических заболеваниях. *Гинекология*. 2023;25(4):428–434. <https://doi.org/10.26442/20795696.2023.4.202366>.
- Panevin TS, Ledina AV, Zotkin EG. Menopause and premature ovarian insufficiency in rheumatic diseases: A review. *Gynecology*. 2023;25(4):428–434. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2023.4.202366>.
- Jiang LQ, Zhang RD, Musonye HA, Zhao HY, He YS, Zhao CN et al. Hormonal and reproductive factors in relation to the risk of rheumatoid arthritis in women: a prospective cohort study with 223 526 participants. *RMD Open*. 2024;10(1):e003338. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2023-003338>.
- Beydoun HA, el-Amin R, McNeal M, Perry C, Archer DF. Reproductive history and postmenopausal rheumatoid arthritis among women 60 years or older: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Menopause*. 2013;20(9):930–935. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182a14372>.
- Banas T, Hajdyla-Banas I, Pitynski K, Niewęgłowska D, Juszczak G, Ludwin A et al. Age at natural menopause in women on long-term methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Menopause*. 2016;23(10):1130–1138. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000674>.
- Park EH, Kang EH, Lee YJ, Ha YJ. Impact of early age at menopause on disease outcomes in postmenopausal women with rheumatoid arthritis: a large observational cohort study of Korean patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2023;9(1):e002722. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002722>.
- Wong LE, Huang WT, Pope JE, Haraoui B, Boire G, Thorne JC et al. Effect of age at menopause on disease presentation in early rheumatoid arthritis: results from the Canadian Early Arthritis Cohort. *Arthritis Care Res*. 2015;67(5):616–623. <https://doi.org/10.1002/acr.22494>.
- Паневин ТС, Юренева СВ, Зоткин ЕГ, Кошелева НМ. Менопаузальная гормонотерапия при ревматоидном артрите. *Проблемы репродукции*. 2022;28(1):149–158. <https://doi.org/10.17116/repro202228011149>.
- 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/repro202228011149>.
- Паневин ТС, Бобкова АО, Каратеев АЕ, Зоткин ЕГ. Дефицит эндогенных эстрогенов и развитие хронической скелетно-мышечной боли. *Терапевтический архив*. 2022;94(5):683–688. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.05.201490>.
- Panevin TS, Bobkova AO, Karateev AE, Zotkin EG. Endogenous estrogen deficiency and the development of chronic musculoskeletal pain: A review. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(5):683–688. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.05.201490>.
- 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>.
- 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>.
- Farahmand M, Ramezani Tehrani F, Bahri Khomami M, Noroozadeh M, Azizi F. Surgical menopause versus natural menopause and cardio-metabolic disturbances: A 12-year population-based cohort study. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(7):761–767. <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0253-3>.
- Daraghmech DN, Hopkins AM, King C, Abuhelwa AY, Wechalekar MD, Proudman SM et al. Female reproductive status and exogenous sex hormone use in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab and csDMARDs. *Rheumatology*. 2023;62(2):583–595. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac357>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.С. Паневин

Концепция и дизайн исследования – Т.С. Паневин, Е.Г. Зоткин

Написание текста – Т.С. Паневин, Е.С. Матющенко

Сбор и обработка материала – Т.С. Паневин, Е.С. Матющенко, Н.А. Бухарева

Обзор литературы – Т.С. Паневин, Е.С. Матющенко, Е.Н. Карева

Анализ материала – Т.С. Паневин, Н.В. Корнеева

Статистическая обработка – Т.С. Паневин, С.И. Глухова, Н.А. Бухарева

Редактирование – Е.Г. Зоткин, Н.В. Корнеева

Утверждение окончательного варианта статьи – Т.С. Паневин, Е.Г. Зоткин, Е.Н. Карева

Contribution of authors:

Concept of the article – Taras S. Panevin

Study concept and design – Taras S. Panevin, Evgeniy G. Zotkin

Text development – Taras S. Panevin, Ekaterina S. Matyushchenko

Collection and processing of material – Taras S. Panevin, Ekaterina S. Matyushchenko, Natalia A. Bukhareva

Literature review – Taras S. Panevin, Ekaterina S. Matyushchenko, Elena N. Kareva

Material analysis – Taras S. Panevin, Natalia V. Korneeva

Statistical processing – Taras S. Panevin, Svetlana I. Glukhova, Natalia A. Bukhareva

Editing – Evgeniy G. Zotkin, Natalia V. Korneeva

Approval of the final version of the article – Taras S. Panevin, Evgeniy G. Zotkin, Elena N. Kareva

Информация об авторах:

Паневин Тарас Сергеевич, к.м.н., научный сотрудник, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии, Дальневосточный государственный медицинский университет; 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35; <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>; tarasel@list.ru

Матющенко Екатерина Сергеевна, врач-ординатор, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; студент, Дальневосточный государственный медицинский университет; 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35; <https://orcid.org/0009-0004-3878-7205>; katerina.matyushenko@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; <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>; ezotkin@mail.ru

Глухова Светлана Ивановна, к.ф.-м.н., старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>; sveglukhova@yandex.ru

Бухарева Наталья Александровна, врач-ординатор, Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34А; <https://orcid.org/0009-0001-1673-7723>; dr.bukhareva@gmail.com

Корнеева Наталья Вячеславовна, д.м.н., заведующая кафедрой факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии, Дальневосточный государственный медицинский университет; 680000, Россия, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35; <https://orcid.org/0000-0001-9878-180X>; gladkova1982@mail.ru

Карева Елена Николаевна, д.м.н., профессор кафедры фармакологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9441-3468>; elenakareva@mail.ru

Information about the authors:

Taras S. Panevin, Cand. Sci. (Med.), Research Associate, 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; <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>; tarasel@list.ru

Ekaterina S. Matyushchenko, Resident Physician, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; Student, Far Eastern State Medical University; 35, Muravyov-Amursky St., Khabarovsk, 680000, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-3878-7205>; katerina.matyushenko@yandex.ru

Evgeniy G. Zotkin, Dr. Sci. (Med.), First Deputy Director, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>; ezotkin@mail.ru

Svetlana I. Glukhova, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Senior Researcher, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>; sveglukhova@yandex.ru

Natalia A. Bukhareva, Resident Physician, Nasonova Research Institute of Rheumatology; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-1673-7723>; dr.bukhareva@gmail.com

Natalia V. Korneeva, Head of Intermediate Level and Polyclinic Therapy Department with Endocrinology Course, Far Eastern State Medical University; 35, Muravyov-Amursky St., Khabarovsk, 680000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9878-180X>; gladkova1982@mail.ru

Elena N. Kareva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pharmacology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Professor of the Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology named after Acad. P.V. Sergeev, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9441-3468>; elenakareva@mail.ru