

УДК 616.72-018.3.274.17/18



ГОНЧАР Г.А.
Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Резюме. Ревматоидный артрит у женщин отличается более тяжелым течением патологического процесса, причем от пола больных зависит поражение отдельных суставов (у мужчин чаще отмечаются изменения крестцово-подвздошных сочленений, развитие тендовагинитов, внутрисуставных тел Гоффа, а у женщин — проксимальных межфаланговых суставов пальцев верхних и нижних конечностей, верхнечелюстных и коленных суставов). Существует половой диморфизм интегральных экстраартикулярных (системных) проявлений ревматоидного артрита, при этом у мужчин наблюдается более частое поражение легких и периферической нервной системы, а исключительно в женской группе — синдром Шегрена и изменения со стороны центральной нервной системы. У больных ревматоидным артритом в сыворотке крови изменяются показатели костного метаболизма, к тому же у больных остеопорозом имеют место общность и гендерные отличия концентраций остеоассоциированных гормонов и химических элементов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, течение, мужчины, женщины.

Введение

Женский пол является фактором риска ревматоидного артрита (РА) [12], а на долю госпитализированных с данным заболеванием женщин приходится 75–80 % от числа всех случаев заболевания [5, 10]. Необходимо отметить, что РА сопровождается определенными гендерными особенностями течения патологического процесса [1, 7, 9, 13], которые в целом характеризуются более тяжелым течением болезни у женщин [2]. Половой диморфизм РА у мужчин и женщин проявляется различиями в частоте метаболического синдрома [3], венозных тромбозов [6], развитии вовлечения в патологический процесс грудино-ключичных сочленений [11], поясничного отдела позвоночника [8] и легких [14].

Однако половой диморфизм течения РА изучен все еще недостаточно, не определена степень гендерного влияния на клинико-рентгеносонографический характер поражения суставов, развитие остеопороза и экстраартикулярных (системных) проявлений заболевания [4, 12], что обусловило цели и задачи данного исследования.

Материал и методы

Под наблюдением находились 293 больных РА в возрасте от 17 до 79 лет (в среднем $45,60 \pm 0,68$ года).

Среди этих пациентов было 20 % мужчин в возрасте $43,50 \pm 1,36$ года и 80 % женщин в возрасте $46,20 \pm 0,78$ года. Длительность клинической манифестации РА в мужской и женской группах соответственно составила $7,90 \pm 0,91$ года и $9,60 \pm 0,46$ года. Серопозитивный вариант заболевания на момент обследования установлен в 3/4 наблюдений, I степень активности процесса — в 20 %, II — в 46 %, III — в 34 %; I рентгенологическая стадия — в 9 %, II — в 39 %, III — в 34 %, IV — в 19 %. Суставной счет составил $20,60 \pm 0,51$, индекс Ричи — $40,20 \pm 1,18$ балла, индекс Лансбури — $156,80 \pm 4,19$ балла, индекс прогрессирования артрита (ИПА) — $1,50 \pm 0,13$ о.е. Внеуставные (системные) проявления РА обнаружены в 29 % случаев.

Пациентам выполняли рентгенологическое (Multix-Compact-Siemens, Германия) и ультразвуковое (Envisor-Philips, Нидерланды) исследование суставов, крестцо-воподвздошных сочленений и позвоночника, а также двухэнергетическую рентгеновскую остеоденситометрию проксимального отдела бедренной кости (QDR-4500-Delphi-Hologic, США). Оценивали рентгенологический остеоассоциированный мета-

© Гончар Г.А., 2013

© «Боль. Суставы. Позвоночник», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

карпальный индекс Барнетта — Нордина и показателем минеральной плотности кости. ИПА оценивали по формуле:

$$\text{ИПА} = (S^2 + \Sigma) / T,$$

где S — стадия заболевания, Σ — сумма рентгеносонографических признаков, T — длительность болезни.

Используя биохимический анализатор BS-200 (Китай), мы изучили показатели активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови. С помощью метода атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной аргоновой плазмой (IRIS-Intepid-II-XDL, Великобритания) определяли в крови показатели остеоассоциированных макроэлементов — кальция (Ca), магния (Mg) и фосфора (P), а методом атомно-абсорбционной спектроскопии с электрографитовым атомизатором (аппарат SolAAr-Mk2-MOZe, Великобритания) — содержание остеоассоциированных микроэлементов — меди (Cu), железа (Fe), марганца (Mn), свинца (Pb), стронция (Sr) и цинка (Zn). Иммуноферментным методом (ридер PR2100 Sanofi diagnostic Pasteur, Франция; наборы DRG, США) исследовали содержание в сыворотке крови паратиреоидного гормона (ПГ), кальцитонина (КТ) и остеокальцина (ОК).

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica StatSoft). Оценивали средние значения (M), стандартные отклонения (SD) и ошибки, коэффициенты корреляции, критерии дисперсии (D), Стьюдента, Уилкоксона — Рао, Макнемара — Фишера (χ^2) и достоверность статистических показателей (p).

Результаты

По данным однофакторного дисперсионного анализа, пол больных не оказывает влияния на серопозитивность РА, степень активности патологического процесса, стадии болезни, распространенность суставного синдрома, индексы Ричи, Лансбури и ИПА. На момент обследования увеличенные показатели ревматоидного фактора в крови (> 15 МЕ/мл) обнаружены у 72 % больных мужчин и 76 % женщин. Умеренная и высокая степень активности РА установлена у 72 % мужчин и 82 % женщин ($p = 0,032$), а III–IV стадии болезни — соответственно в 43 и 55 % наблюдений ($p = 0,002$). Таким образом, можно констатировать более тяжелое течение РА у женщин, что подтверждает данные литературы [2]. Вместе с тем по средним параметрам суставного счета, индексов Ричи и Лансбури, ИПА группы мужчин и женщин мало отличались между собой.

Системный остеопороз обнаружен у 43 % мужчин и 49 % женщин. Метакарпальный индекс в первой группе составил $0,440 \pm 0,007$ усл.ед., а во второй — $0,430 \pm 0,004$ усл.ед., показатель Т (по данным денситометрии) — соответственно $-1,560 \pm 0,178$ SD и

$-1,55 \pm 0,089$ SD. Средние значения маркеров костного метаболизма (ПГ, КТ, ОК, ЩФ, Ca, Cu, Fe, Mg, Mn, P, Pb, Sr, Zn в сыворотке крови) у мужчин и женщин не отличались между собой. По данным многофакторного анализа Уилкоксона — Рао, пол больных РА мало влияет на интегральное состояние в крови остеоассоциированных гормонов и химических элементов, тогда как однофакторный дисперсионный анализ свидетельствует о достоверной зависимости от пола параметров в крови ПГ и Mn.

В группе мужчин отсутствует влияние степени активности патологического процесса на интегральные показатели костного метаболизма, хотя существуют достоверные прямые корреляционные связи активности РА с уровнями в сыворотке крови Cu и Sr, а также обратная корреляция с концентрацией Zn. Кроме того, стадия болезни позитивно соотносится с содержанием Mn, а ИПА — обратно с Fe и прямо с Sr. У женщин, страдающих РА, наблюдается существенное воздействие активности заболевания на интегральное состояние костного метаболизма, хотя параметры степени активности коррелируют только с уровнем в крови Cu. С учетом существующей прямой связи мы установили, что независимо от пола больных показатели в сыворотке Cu > 1200 мкг/л ($> M + SD$ больных) свидетельствуют о высокой степени активности РА.

У мужчин поражение локтевых и плечевых суставов достоверно оказывает влияние на интегральное состояние костного метаболизма. В свою очередь, последний у женщин связан с тяжестью изменений со стороны проксимальных межфаланговых сочленений кистей и стоп, наличием тяжелых остеоузур, асептических остеонекрозов, дигитального артериита и остеопороза. В группе больных мужчин с остеопорозом показатели ПГ достоверно выше, чем у остальных обследованных, в 2,2 раза и ОК выше на 37 %. У женщин высокодостоверно ($p < 0,001$) возрастают значения ПГ на 80 %, ОК — на 40 %, ЩФ — на 31 % при уменьшении содержания КТ на 42 % и Mg — на 8 %. С учетом полученных данных сделаны следующие заключения, имеющие практическую значимость: у мужчин с РА показатели ПГ > 80 пг/мл, а у женщин > 70 пг/мл при уровне ОК > 20 нг/мл ($> M + SD$ больных с остеопорозом) независимо от пола свидетельствуют о наличии системного остеодефицита.

Обсуждение

По данным ANOVA/MANOVA, пол больных РА оказывает существенное влияние ($p = 0,005$) на частоту поражения отдельных суставов (так называемый артикулярный пейзаж). Результаты выполненного ANOVA демонстрируют достоверную зависимость от пола больных частоты поражения проксимальных межфаланговых суставов кистей и стоп, коленных и крестцово-подвздошных сочленений. У мужчин достоверно в 2,2 раза чаще развивается ревматоидный сакроилеит, но реже на 85 % — поражение верхнечелюстных суставов, на 15 % — проксимальных межфаланговых пальцев рук, на 25 % — пальцев ног, на 12 % — коленных (рис. 1). Следова-

тельно, можно сделать заключение, что мужской пол относится к факторам риска поражения крестцово-подвздошных суставов, а женский — верхнечелюстных и коленных.

Однофакторный дисперсионный анализ (рис. 2) демонстрирует достоверное влияние пола больных РА на

развитие тендовагинитов и внутрисуставных тел Гоффа. У мужчин на 36 % чаще, чем у женщин, определяются тендовагиниты и в 4,6 раза — тела Гоффа. Таким образом, мужской пол можно отнести к предикторам возникновения при РА тендовагинитов и интраартикулярных тел Гоффа.

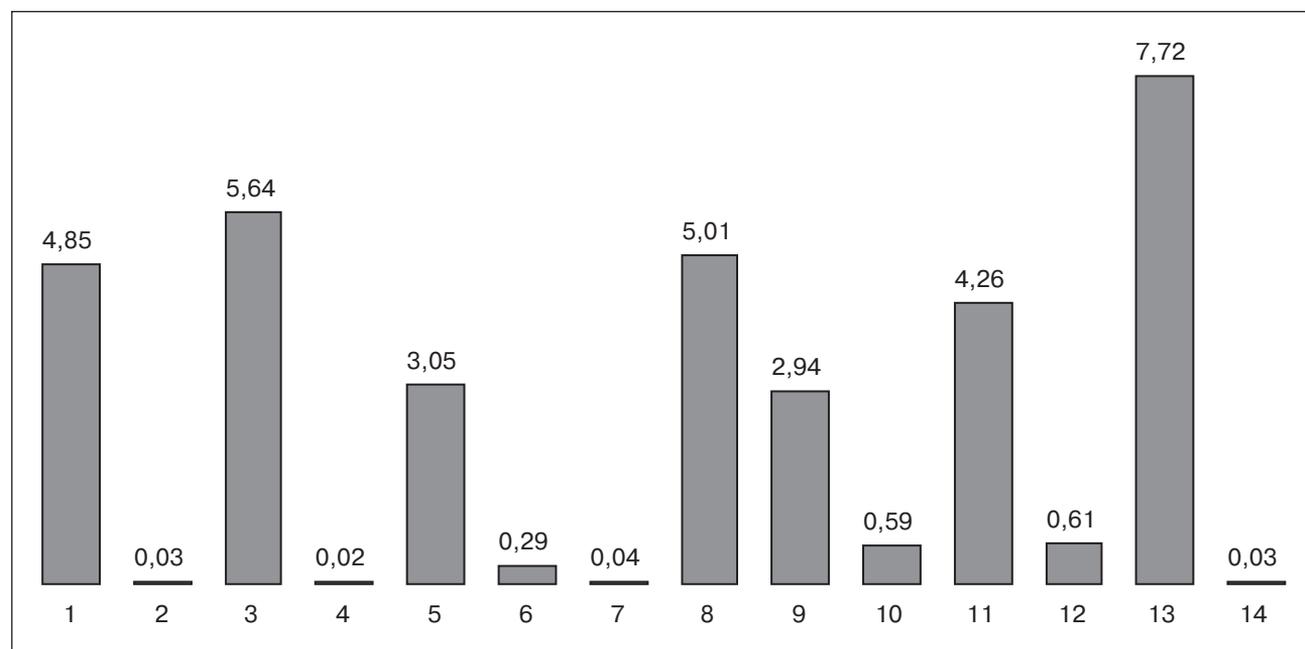


Рисунок 1. Степень отличия частоты поражения отдельных суставов у больных РА разного пола (χ^2)

Примечания: суставы: 1 — верхнечелюстные, 2 — грудино-ключичные, 3 — проксимальные межфаланговые кистей, 4 — пястно-фаланговые, 5 — лучезапястные, 6 — локтевые, 7 — плечевые, 8 — проксимальные межфаланговые стоп, 9 — плюснефаланговые, 10 — голеностопные, 11 — коленные, 12 — тазобедренные, 13 — крестцово-подвздошные, 14 — позвоночные.

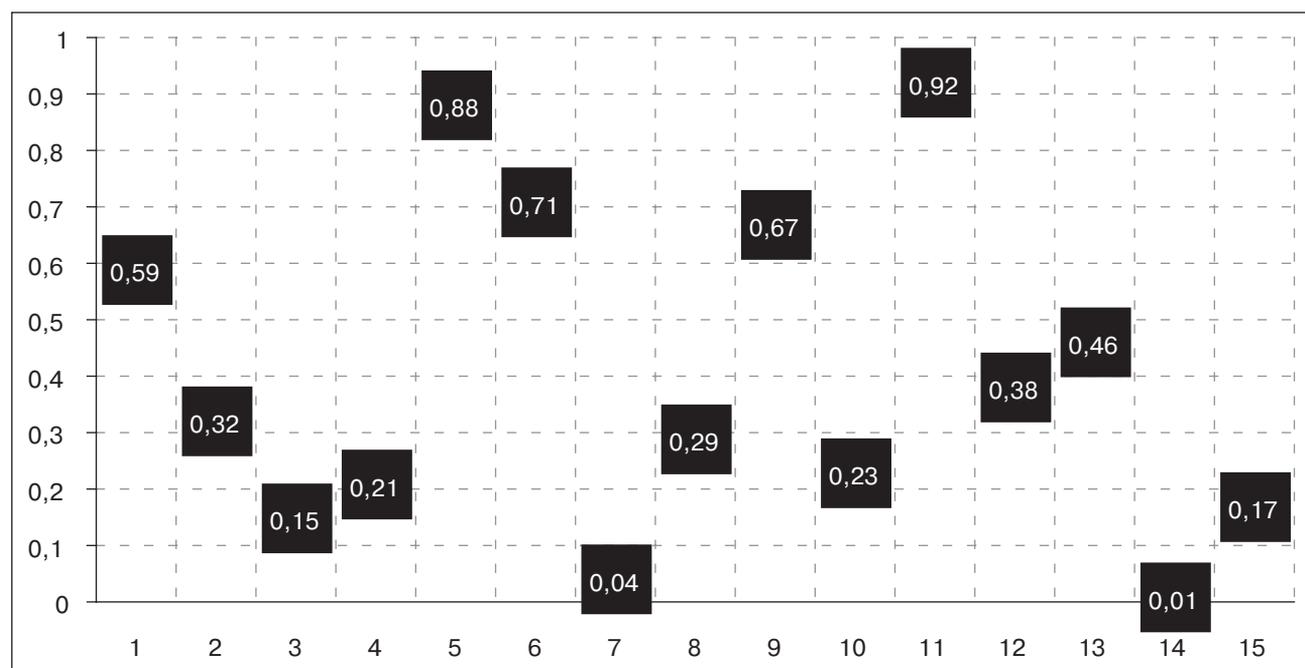


Рисунок 2. Достоверность влияния пола больных на отдельные рентгеносонографические признаки РА (p D)

Примечания: 1 — субхондральный склероз, 2 — остеокистоз, 3 — остеоузуры, 4 — подвывихи суставов, 5 — асептический остеонекрроз, 6 — лигаментоз, 7 — тендовагиниты, 8 — энтезопатии, 9 — артрокальцинаты, 10 — изменения рогов коленных менисков, 11 — кисты Бейкера, 12 — внутрисуставные хондромные тела, 13 — внутрисуставные тела Пеллагри — Штайди, 14 — внутрисуставные тела Гоффа, 15 — эпифизарный остеопороз.

Согласно результатам выполненного анализа Уилкоксона — Рао, пол больных РА достоверно влияет на интегральные экстраартикулярные (системные) признаки заболевания. При этом однофакторный дисперсионный анализ показывает зависимость от пола патологии легких (интерстициальный пневмонит, фиброзирующий альвеолит, ревматоидные узлы) и периферической нервной системы (полинейропатия, радикулопатия), а также риска развития синдрома Шегрена. У мужчин в 2,8 раза чаще, чем у женщин, возникает легочная патология и в 2,5 раза — изменения со стороны периферической нервной системы. Таким образом, мужской пол больных РА становится фактором риска этих экстраартикулярных признаков болезни.

Тяжесть поражения суставов у мужчин, оцененная по индексам Ричи и Лансбури, определяет уровень в крови Mn, наличие сакроилеита, изменений менисков суставов и нефропатии (мезангиопролиферативный и мезангиокапиллярный гломерулонефрит, AA-амилоидоз) — содержание ОК, кист Бейкера и дигитального артериита — концентрацию Cu, остеоузурация — Mg, синдром Шегрена и периферическая полинейропатия — Mn, внутрисуставные тела Пеллагри — Штайди — Sr, крупный остеокистоз и интраартикулярные тела Гоффа — Zn. У женщин на содержание ПГ оказывают достоверное воздействие асептические остеоэкзостозы, тела Пеллагри — Штайди, поражение легких и центральной нервной системы (дисциркуляторная энцефалопатия), на уровень КТ — наличие выраженных остеоузур, ОК — энтезопатии, на активность ЦФ — остеокистоз, на параметры кальцеирии — остеоузуры, асептические остеоэкзостозы, дигитальный артериит и

изменения менисков, на купрению — только изменения рогов менисков, на показатели в крови Mg — развитие тендовагинитов.

Выводы

1. РА у женщин отличается более тяжелым течением патологического процесса, причем от пола больных зависит интегральное поражение суставов (артикулярный пейзаж); у мужчин чаще отмечается поражение крестцово-подвздошных сочленений, развитие тендовагинитов и внутрисуставных тел Гоффа, а у женщин заболевание характеризуется большей степенью поражения проксимальных межфаланговых суставов пальцев верхних и нижних конечностей, верхнечелюстных и коленных суставов.

2. Существует половой диморфизм интегральных экстраартикулярных (системных) проявлений РА, при этом у мужчин наблюдается более частое поражение легких и периферической нервной системы, а исключительно в женской группе — синдром Шегрена и изменения со стороны центральной нервной системы, что отражает дополнительные гендерные особенности течения патологического процесса.

3. У больных РА в сыворотке крови изменяются показатели костного метаболизма, к тому же у больных остеопорозом имеют место общность и гендерные отличия концентраций остеоассоциированных гормонов и химических элементов, что требует учета практическими врачами в контексте проводимой диагностики патологического процесса у мужчин и женщин, а также контроля эффективности лечебных мероприятий.

Список литературы

1. Barragan-Martinez C. Gender differences in Latin-American patients with rheumatoid arthritis / C. Barragan-Martinez, J. Amaya-Amaya, R. Pineda-Tamayo [et al.] // *Gend. Med.* — 2012. — Vol. 9, № 6. — P. 490-510.
2. Camacho E.M. Association between socioeconomic status, learned helplessness, and disease outcome in patients with inflammatory polyarthritis / E.M. Camacho, S.M. Verstappen, D.P. Symmons // *Arthritis Care. Res.* — 2012. — Vol. 64, № 8. — P. 1225-1232.
3. Da Cunha V.R. Metabolic syndrome prevalence is increased in rheumatoid arthritis patients and is associated with disease activity / V.R. Da Cunha, C.V. Brenol, J.C. Brenol [et al.] // *Scand. J. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 41, № 3. — P. 186-191.
4. Eriksson J.K. Incidence of rheumatoid arthritis in Sweden — a nationwide population-based assessment of incidence, its determinants, and treatment penetration / J.K. Eriksson, M. Neovius, S. Ernestam [et al.] // *Arthritis Care. Res.* — 2012. — Vol. 19, № 12. — P. 167-169.
5. Hagel S. Trends in the first decade of 21st century healthcare utilisation in a rheumatoid arthritis cohort compared with the general population / S. Hagel, I.F. Pettersson, A. Bremander [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2012. — Vol. 18, № 12. — P. 246-249.
6. Kim S.C. The risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis / S.C. Kim, S. Schneeweiss, J. Liu, D.H. Solomon // *Arthritis Care. Res.* — 2013. — Vol. 50, № 5. — P. 145-148.
7. Kobelt G. Rheumatoid arthritis and sexuality: a patient survey in France / G. Kobelt, B. Texier-Richard, S. Mimoun [et al.] // *BMC Musculoskelet. Disord.* — 2012. — Vol. 13, № 10. — P. 170-174.

8. Makino T. Lumbar scoliosis in rheumatoid arthritis: epidemiological research with a DXA cohort / N. Makino, T. Kaito, H. Fujiwara, K. Yonenobu // *Spine.* — 2013. — Vol. 38, № 6. — P. 339-343.
9. Morgacheva O. Women are from venus, men are from Mars: do gender differences also apply to rheumatoid arthritis activity and treatment responses? / O. Morgacheva, D.E. Furst // *J. Clin. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 18, № 5. — P. 259-260.
10. Otsa K. The prevalence of rheumatoid arthritis in Estonia: an estimate based on rheumatology patients' database / K. Otsa, M. Tammara, S. Vorobjov [et al.] // *Rheumatol. Int.* — 2013. — Vol. 33, № 4. — P. 955-958.
11. Rodriguez-Henriquez P. Sternoclavicular joint involvement in rheumatoid arthritis: Clinical and ultrasound findings of a neglected joint / P. Rodriguez-Henriquez, C. Solano, A. Peia [et al.] // *Arthritis Care Res.* — 2013. — Vol. 17, № 1. — P. 221-224.
12. Hoenfeld Y. Sex gender and autoimmunity / Y. Hoenfeld, A. Tincani, M.E. Gershwin // *J. Autoimmun.* — 2012. — Vol. 38, № 2-3. — P. 71-73.
13. Stanmore E.K. Fall incidence and outcomes of falls in a prospective study of adults with rheumatoid arthritis / E.K. Stanmore, J. Oldham, D.A. Skelton [et al.] // *Arthritis Care. Res.* — 2013. — Vol. 65, № 5. — P. 737-744.
14. Zohal M.A. Small airways involvement in patients with rheumatoid arthritis / M.A. Zohal, Z. Yazdi, A.P. Ghaemi, M. Abbasi // *Glob. J. Health Sci.* — 2012. — Vol. 5, № 2. — P. 166-170.

Получено 28.05.13 ■

Гончар Г.А.
*Донецький національний медичний університет
імені М. Горького*

Гендерні особливості перебігу ревматоїдного артриту

Резюме. Ревматоїдний артрит у жінок відрізняється більш тяжким перебігом патологічного процесу, причому від статі хворих залежить ураження окремих суглобів (у чоловіків частіше відзначаються зміни крижово-клубових зчленувань, розвиток тендовагінітів, внутрішньосуглобових тіл Гоффа, а у жінок — проксимальних міжфалангових суглобів пальців верхніх та нижніх кінцівок, верхньощелепних та колінних суглобів). Існує статевий диморфізм інтегральних екстраартикулярних (системних) проявів ревматоїдного артриту, при цьому у чоловіків спостерігається частіше ураження легенів й периферійної нервової системи, а виключно в жіночій групі — синдром Шегрена і зміни з боку центральної нервової системи. У хворих на ревматоїдний артрит у сироватці крові змінюються показники кісткового метаболізму, до того ж у хворих на остеопороз мають місце спільність та гендерні відмінності концентрацій остеосасційованих гормонів і хімічних елементів.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, перебіг, чоловіки, жінки.

Gonchar G.A.
*Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Donetsk, Ukraine*

Gender Peculiarities of Rheumatoid Arthritis Course

Summary. Rheumatoid arthritis in women differs by more clinical course of pathologic process, and injury of certain joints depends on patient's gender (changes of sacroiliac joints, development of tendovaginitis, intraarticular Hoffa bodies are more often being detected in men, whereas in women — proximal interphalangeal joints of fingers and toes, supramaxillary and knee joints). There is sexual dimorphism of the integral extraarticular (systemic) manifestations of rheumatoid arthritis, in this case more frequent damage of lungs and peripheral nervous system is attributable to men, and Sjogren syndrome and changes in central nervous system are observed only in women's group. Indicators of bone metabolism change in blood serum of patients with rheumatoid arthritis, besides patients with osteoporosis have the commonality and gender differences in concentrations of osteoassociated hormones and chemical elements.

Key words: rheumatoid arthritis, course, men, women.