https://doi.org/10.29296/25877305-2020-05-04

Особенности репродуктивной функции женщин с ревматоидным артритом

Б.Т. Турмухамбетова, кандидат медицинских наук,
Л.К. Козлова, доктор медицинских наук, профессор,
А.Б. Джуламанова,
Е.Н. Никонова, кандидат медицинских наук
Оренбургский государственный медицинский университет
E-mail: lilikon@list.ru

Оценивается состояние репродуктивной системы женщин с ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. *Обследовано 27 женщин с РА в возрасте 37,65±8,76 года и давностью заболевания 7,01±4,23 года. Контрольную группу составила 21 практически здоровая женщина в возрасте 36,8±8,3 года. Иммуноферментным методом всем определяли уровень фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, эстрадиола (Е2), пролактина (ПрЛ), общего тестостерона, кортизола, свободного тироксина, тиреотропного гормонов (ТТГ) и антител к тиреоидной пероксидазе. Проводилось УЗИ органов малого таза и допплерография кровотока в яичниковых артериях.*

Результаты. *Нарушения менструального цикла были у 14 (51,85%) женщин с РА. Чаще всего диагностирован гипоменструальный синдром. Средний возраст наступления менопаузы у больных РА был 36,54±1,09 года. В структуре причин бесплодия превалировал эндокринный фактор (66,66%). У женщин с РА уровень ЛГ, ФСГ, Е2, ПрЛ и ТТГ был статистически достоверно выше, чем в контрольной группе. По данным УЗИ органов малого таза и допплерометрии яичниковых артерий при РА выявлено достоверное снижение числа антральных фолликулов и повышение индекса резистентности и систолодиастолического соотношения по сравнению с контрольной группой. Показатели активности РА прямо коррелировали с уровнем Е2, ПрЛ и ТТГ, а клиническая стадия – с уровнем ФСГ. Обнаружена обратная корреляция объема яичников и количества антральных фолликулов с клинической стадией РА. Таким образом, показатели репродуктивной функции женщин с РА отличаются от таковых в здоровой популяции. Это подтверждает концепцию о влиянии гормонального фона на течение аутоиммунных процессов, в то же время не исключается, что РА вносит существенный вклад в развитие эндокринных расстройств, в том числе отражаясь на показателях репродуктивной функции.*

Ключевые слова: ревматология, гинекология, ревматоидный артрит, нарушение менструального цикла, репродуктивная функция.

Для цитирования: Турмухамбетова Б.Т., Козлова Л.К., Джуламанова А.Б. и др. Особенности репродуктивной функции женщин с ревматоидным артритом. Врач. 2020; 31 (5): 18–22. https://doi.org/10.29296/25877305-2020-05-04

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризуемое хроническим эрозивным артритом с системным поражением внутренних органов. Среди факторов, способствующих возникновению и прогрессированию РА, существенную роль играет эндокринная перестройка организма. Зачастую эндокринная дисфункция, возникающая в период полового созревания, климакса, беременности, родов, абортов, служит фоном для развития РА [1, 2]. Изменение нейроэндокринного статуса – неотъемлемая составляющая прогрессирования ревматических заболеваний [3, 4].

Особенно отчетливым гормональным сдвигам подвержены щитовидная железа, кора надпочечников и половые железы [5, 6]. Поражение РА женщин репродуктивного возраста (соотношение числа больных женщин и мужчин – 3:1) нацеливает на поиск закономерностей влияния половых гормонов на эту патологию. Данные литературы на этом счет весьма противоречивы, что, вероятно, обусловлено неоднородностью выборки больных, разными методологическими подходами [7, 8]. Однако не вызывает сомнения, что иммунологическая реакция при РА во многом определяется ролью половых гормонов [9].

Нашей целью явилась оценка состояния репродуктивной системы женщин с РА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное обследование 27 женщин репродуктивного возраста с РА. Диагноз РА ставили на основании критериев Американской ревматологической ассоциации (APA, 1987) и классификационных критериев раннего РА (ACR/EULAR, 2010) [10]. В исследование включили женщин в возрасте от 35 до 40 лет, давших добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями невключения в исследование были тяжелая соматическая патология; беременность; прием препаратов (в том числе глюкокортикостероидов и цитостатических препаратов), влияющих на обмен гормонов и нарушающих их всасывание, не менее чем за 6 мес до поступления в стационар; ранее перенесенные операции на органах малого таза. Средний возраст женщин составил 37,65±8,76 года, давность заболевания – 7,01±4,23 года. У всех пациенток диагностирована высокая степень активности РА, которую оценивали путем подсчета индекса DAS28 (2006, 2010). У 17 (62,96%) женщин наблюдались системные проявления РА (табл. 1). У 16 (59,26%) выявлен ревматоидный фактор. Ранняя клиническая стадия заболевания диагностирована у 11,11% пациенток, развернутая – у 48,15%, поздняя – у 40,74%.

Для сравнительной оценки состояния овариального резерва обследована 21 практически здоровая женщина в возрасте от 35 до 40 лет (36,8±8,3 года) с сохраненной репродуктивной функцией (контрольная группа).

Для оценки функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-яичниковой, надпочечниковой и тиреоидной систем на 2–4-й день менструального цикла (МЦ), а при отсутствии менструации – в день поступления – у всех пациенток определяли уровни фолликуло-

стимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина (ПрЛ), общего тестостерона (Т), кортизола, свободного тироксина ($T4_{св.}$), тиреотропного гормона (ТТГ) и антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) с помощью наборов реагентов «Алкор Био» (Санкт-Петербург). Уровень эстрадиола (Е2) исследовался методом твердофазного иммуноферментного анализа на аппарате Multiscan (Финляндия) с использованием реактивов DRG diagnostics (США).

УЗИ органов малого таза выполняли у женщин с признаками циклической активности яичников в фолликулиновую фазу (на 2–4-й день спонтанной менструации), а при отсутствии цикличности – в любой день на аппарате Logic 5 (США) с использованием трансвагинального датчика с частотой 7,5 МГц. Изучались объем овариальной ткани (V), количество антральных фолликулов диаметром 2–10 мм и допплерометрическим методом – кровоток в яичниковых артериях, который оценивали по индексу резистентности (ИР) и систолодиастолическому соотношению (С/Д), измеряемым в безразмерных единицах.

Для статистической обработки полученных данных использовали пакет Statistica 6.0 (StatSoft, 2001) и программу Biostatistica 4.03 (S. Glantz, McGraw Hill, перевод на русский язык – «Практика», 1998). Количественные значения в тексте и таблицах приведены в виде среднего значения (М), среднеквадратичного отклонения (SD), качественные данные – в виде частоты (%). Применялись также непараметрические методы: тест Манна–Уитни и корреляционный анализ Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 81,5% случаев РА начинался с полиартрита, ухудшения общего состояния, субфебрильной температуры, лимфоаденопатии. Интермиттирующее течение (периодически возникающая полная или частичная ремиссия, сменяющаяся обострением) наблюдалось в 25,93% случаев, прогрессирующее – в 59,26% и быстропрогрессирующее (постоянно высокая активность заболевания, тяжелые внесуставные проявления) – в 14,81%.

Анализ особенностей нарушения МЦ (НМЦ) показал, что до развития РА подавляющее большинство (88,88%) женщин отмечали своевременное становление менархе (13,14±3,41 года), регулярный ритм менструаций и нормальную длительность МЦ и менструального кровотечения.

У 14 (51,85%) женщин диагностированы расстройства МЦ (табл. 2). В структуре нарушений превалировали олиго- (29,63%) и гипоменорея (25,93%). У 4 (14,81%) женщин (средний возраст – 38,75±1,06 года) была менопауза, которая началась в 36,54±1,09 года, что значительно ниже популяционных показателей. По данным литературы, средний возраст наступления менопаузы в России [11] колеблется от 49 лет до 51 года.

Средний возраст женщин с НМЦ был статистически достоверно выше аналогичного показателя у пациенток без НМЦ. Средняя длительность заболевания в группах не различалась (см. табл. 2). Таким образом, наличие НМЦ обусловлено в большей степени возрастным фактором и наличием РА, а не его длительностью.

Пациенток с бесплодием было 9 (33,33%) из них у 2 (7,4%) оно было первичным. У 2 (22,22%) пациенток из 9 диагностировано нарушение овуляции; трубно-

Таблица 1

Частота выявления некоторых системных проявлений и осложнений РА

Table 1

The detection rate of certain systemic manifestations and complications of rheumatoid arthritis

Показатели	Частота; n (%)
Кожный васкулит	1 (3,7)
Ревматоидные узелки	5 (18,52)
Полинейропатия	13 (48,15)
Перикардит	2 (7,4)
Нефрит	1(3,7)
Синдром Рейно	2 (7,4)
Остеопороз	8 (29,63)
Туннельный синдром	1 (3,7)

Таблица 2

Структура НМЦ и некоторые клинические характеристики женщин с РА

Table 2

The pattern of menstrual irregularities and some clinical characteristics of women with rheumatoid arthritis

Показатель	Число больных; n (%)	Средний возраст (годы, M±SD)	Средняя длительность РА (годы, M±SD)	Средняя длительность НМЦ (годы, M±SD)
НМЦ:				
олигоменорея	8 (29,63)	38,21±8,55	7,90±7,19	4,38±8,56
гипоменорея	7 (25,93)	36,79±4,76	7,24±7,63	7,13±8,76
гиперменорея	1 (3,71)	39	13	7
менопауза	4 (14,81)	38,75±1,06	7,25±1,09	2,21±1,09
Число больных с НМЦ	14 (51,85)	38,65±8,04*	7,34±6,19	5,70±8,04
Число больных без НМЦ	13 (48,15)	35,77±8,83*	6,37±4,61	–
Всего больных РА	27	37,65±8,76	7,01±4,23	–
Контрольная группа	21	36,8±8,3	–	–

Примечание. * – различия между сравниваемыми группами достоверны при p=0,035.

перитонеальный фактор выявлен у 1 (11,11%) женщины, сочетание трубно-перитонеального и эндокринного факторов – у 4 (44,44%), наружный генитальный эндометриоз – у 1 (11,11%). У 1 женщины не удалось установить причину бесплодия. Таким образом, частота и структура причин бесплодия у женщин с РА практически не отличались от данных, приводимых в эпидемиологических исследованиях [12]. Несмотря на значительное влияние РА на репродуктивную функцию, это заболевание существенно не влияет на фертильность, что согласуется с данными литературы [13].

У 25 (92,6%) женщин в анамнезе были беременности. Среднее число беременностей в этой группе (1,46±2,74) достоверно не отличалось от такового в контроле (1,31±0,45). На фоне РА беременность (в среднем – 1,39±0,29) наступила у 7 (25,93%) женщин в возрасте 26,4±4,5 года с длительностью заболевания 1,60±0,41 года. В единичных работах говорится о связи между снижением фертильности (способность к рождению детей) и заболеваемостью РА, что противоречит нашим данным.

Таблица 3

Уровень гормонов в крови больных РА и женщин контрольной группы (M±SD)

Table 3

The blood level of hormones in patients with rheumatoid arthritis and in women of the control group (M±SD)

Показатель	Основная группа (n=27)	Контрольная группа (n=21)	p
ЛГ, МЕ/л	9,61±8,9	3,81±2,5	**0,013**
ФСГ, МЕ/л	11,12±4,5	5,71±3,15	**0,021**
Е2, пкмоль/л	136,9±37,9	91,9±13,9	**0,045**
Т, нмоль/л	2,81±0,9	2,14±0,9	0,192
ПрЛ, мМе/л	425,7±36,3	261,8±54,3	**0,029**
Кортизол, нмоль/л	262,5±57,3	213,5±43,6	0,389
ТТГ, мЕд/л	2,85±0,41	1,5±0,9	**0,041**
$T4_{св.}$, пмоль/л	12,57±2,3	15,79±3,7	0,486

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5 различия между группами достоверны при p<0,05.

Таблица 4

Эхографическая характеристика яичников в сравниваемых группах (M±SD)

Table 4

Ovarian echographic characteristics in the compared groups (M±SD)

Показатель	Основная группа (n=27)	Контрольная группа (n=21)	p
Объем яичников, см^3	6,78±3,27	6,30±2,75	0,115
Число антральных фолликулов диаметром 2–10 мм	4,37±2,44	6,74±2,97	0,038
ИР	0,92±0,06	0,44±0,06	0,017
С/Д	2,49±0,61	1,67±0,27	0,027

У 4 (16%) женщин отмечен самопроизвольный выкидыш, из них у 1 (4%) – в период заболевания. Во время беременности подавляющее большинство женщин (71,43%) отмечали ремиссию РА, что согласуется с мнением ряда авторов о защитном влиянии беременности на развитие РА [14].

Гормональные параметры, отражающие функциональное состояние системы гипоталамус–гипофиз–периферические железы, представлены в табл. 3. В группе женщин с РА были достоверно выше уровень ЛГ, ФСГ, Е2, ПрЛ и ТТГ, что подтверждается данными литературы [15]. Уровень же $T4_{св.}$ был у них ниже, чем в контроле, однако достоверных различий не наблюдалось. Подобная тенденция отмечена также в ряде исследований [16, 17].

Фактически повышенный уровень Е2 в раннюю фолликулиновую фазу является предиктором слабого ответа на контролируемую гиперстимуляцию яичников, что позволяет предположить наличие тенденции к снижению овариального резерва у обследованных женщин [18]. С другой стороны, существует большое количество экспериментальных и клинических данных, подтверждающих влияние Е2 на активность гуморального звена иммунитета при РА, что объясняет более частое возникновение РА у женщин [19, 20].

Подобные изменения уровней гонадотропных гормонов и эстрадиола у женщин с РА были выявлены Н.М. Кошелевой и соавт. [1]. Напротив, Е.Н. Александрова и соавт. установили снижение уровня основных половых гормонов у женщин с РА, особенно суммарных эстрогенов, за счет фракции эстрадиола [19].

Абсолютные величины ПрЛ и ТТГ также оказались существенно выше у женщин с РА, чем в контрольной группе, что объясняет высокую частоту НМЦ на фоне РА. Это подтверждают и данные литературы [21]. Повышение уровня ПрЛ расценивается как неблагоприятный предиктор аутоиммунного воспаления [22]. ПрЛ рассматривается в качестве одного из основных иммунорегуляторных гормонов, стимулирующих клеточное и гуморальное звенья иммунитета [23]. Не исключено, что секреция ПрЛ усиливается под влиянием цитокинов; в то же время эффекты ПрЛ напоминают эффекты цитокинов [24].

Среднее количество антральных фолликулов диаметром 2–10 мм по данным эхографии яичников (табл. 4) в исследуемой группе было достоверно ниже, чем в группе контроля. Средний объем яичников у пациенток с РА был несколько ниже, чем в контроле, но значимо не отличался от него. Допплерометрия внутрияичникового кровотока показала, что ИР и С/Д в группе лиц с РА были достоверно выше, чем в группе контроля. Эти данные убедительно демонстрируют тенденцию к снижению всех параметров овариального резерва у пациенток, страдающих РА.

При определении корреляции между параметрами репродуктивной функции и показателями активности и клинической стадии РА выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнями Е2, ПрЛ, ТТГ и показателями активности РА (табл. 5). Наши данные согласуются с результатами других исследований, в которых выявлено повышение активности РА при манифестном и субклиническом гипотиреозе [25, 26]. Однако есть и противоположные данные, показывающие, что у больных молодого и среднего возраста ревматоидный процесс имел злокачественные черты при эутиреоидном состоянии щитовидной железы, а в климактерическом периоде, а также у лиц не моложе 55 лет более прогрессирующее течение РА ассоциировалось с избытком тиреоидных гормонов [27, 28].

Уровень ФСГ прямо коррелировал с клинической стадией заболевания (см. табл. 5). В то же время объем яичников и количество антральных фолликулов имело обратную корреляцию со стадией РА.

Полученные данные подтверждают концепцию о влиянии гормонального фона на течение аутоиммунных процессов. В то же время не исключено, что РА вносит существенный вклад в развитие эндокринных расстройств, в том числе отражаясь на показателях репродуктивной функции. Об этом свидетельствуют и ряд исследований [7, 29].

Таким образом, частота НМЦ у женщин с РА составляет 51,85%. В структуре нарушений превалирует гипоменструальный синдром. Среди причин бесплодия при РА преобладает эндокринный фактор (66,66%). Выявлена прямая корреляционная связь между показателями активности РА и уровнем Е2, ПрЛ и ТТГ, а также между клинической стадией РА и уровнем ФСГ. Клиническая стадия процесса обратно коррелировала с объемом яичников и количеством антральных фолликулов. Согласно данным об уровнях гормонов и УЗИ яичников, для РА характерно достоверное снижение показателей овариального резерва.

Таблица 5

Корреляционная зависимость между параметрами, характеризующими стадию и активность РА, и показателями, отражающими состояние репродуктивной системы

Table 5

Correlation between the parameters characterizing the stage and activity of rheumatoid arthritis and those reflecting the state of the reproductive system

Показатель	Клиническая стадия РА		Активность РА (DAS28)	
	R	p	R	p
ЛГ	0,149	0,074	0,039	0,87
ФСГ	0,415	0,046	0,080	0,49
Е2	0,311	0,142	0,640	0,049
Т	0,211	0,235	0,480	0,142
ПрЛ	0,070	0,326	0,360	0,041
К	0,340	0,237	0,220	0,29
ДГА-С	0,110	0,74	0,110	0,52
ТТГ	0,450	0,573	0,750	0,003
$T4_{св.}$	-0,310	0,47	-0,650	0,06
Объем яичников	-0,503	0,02	0,150	0,82
Число антральных фолликулов	-0,387	0,007	0,23	0,28

Примечание. R – коэффициент ранговой корреляции Спирмена; ДГА-С – дегидроэпиандростерон-сульфат.

* * *

Конфликт интересов не заявлен.

Литература/Reference

1. Кошелева Н.М., Матьянова Е.В. Ревматоидный артрит и беременность. *Научно-практическая ревматология.* 2014; 52 (6): 589–99 [Kosheleva N.M, Matyanova E.V. Rheumatoid arthritis and pregnancy. *Rheumatology Science and Practice.* 2014; 52 (6): 589–99 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-589-599

2. Матьянова Е.В., Кошелева Н.М., Алекберова З.С. и др. Влияние беременности на активность ревматоидного артрита и его терапию по данным проспективного наблюдения. *Научно-практическая ревматология.* 2015; 53 (3): 266–73 [Matyanova E.V, Kosheleva N.M, Alekberova Z.S. et al. Impact of pregnancy on the activity of rheumatoid arthritis and its therapy according to prospective follow-up data. *Rheumatology Science and Practice.* 2013; 53 (3): 266–73 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-266-273

3. Валеева Ф.В., Киселева Т.А., Ахунова Г.Р. Проблемы взаимосвязи патологии щитовидной железы и ревматологических заболеваний. *Сибирский мед. журн.* 2011; 26 (4, Вып. 2): 22–8 [Valeeva F.V., Kiseleva T.A., Ahunova G.R. Problems of relationship between thyroid disease and rheymatological diseases. *Siberian medical journal.* 2011; 26 (4, Issue 2): 22–8 (in Russ.)].

4. Cardenas Roldan J., Amaya-Amaya J., Castellanos-de la Hoz J. et al. Autoimmune thyroid disease in rheumatoid arthritis: a global perspective. *Arthritis.* 2012; 2012: 864907. DOI: 10.1155/2012/864907

5. Кондратьева Л.В., Попкова Т.В. Аутоиммунные заболевания и дисфункция щитовидной железы при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2017; 55 (2): 211–7 [Kondratyeva L.V., Popkova T.V. Autoimmune diseases and thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice.* 2017; 55 (2): 211–7 (in Russ.)]. DOI: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-211-217

6. Ngo S., Steyn F., McCombe P. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol.* 2014; 35 (3): 347–69. DOI: 10.1016/j.yfrne.2014.04.004

7. Hezarkhani S., Sedighi S., Aghaei M. et al. Rheumatologic manifestations in Iranian patients with autoimmune thyroid diseases. *Clin. Diagn. Res.* 2014; 8 (10): MC06-8. DOI: 10.7860/JCDR/2014/7974.4981

8. Raterman H., Voskuyl A., Simsek S. et al. Increased progression of carotid intima media thickness in thyroid peroxidase antibodies-positive rheumatoid arthritis patients. *Eur. J. Endocrinol.* 2013; 169 (6): 751–7. DOI: 10.1530/EJE-13-0394

9. Волкова М.В., Кундер Е.В., Генералов И.И. и др. Гетерогенность нуклеазной активности поликлональных иммуноглобулинов при ревматоидном и реактивном артритах. *Мед. иммунол.* 2017; 19 (6): 771–8 [Volkova M.V., Kunder E.V., Generalov I.I. et al. Heterogeneity of nuclease activity of polyclonal immunoglobulins in rheumatoid and reactive arthritis. *Med. Immunol.* 2017; 19 (6): 771–8 (in Russ.)] DOI: 10.15789/1563-0625-2017-6-771-778

10. Каратеев Д.Е., Олюнин Ю.А., Лучихина Е.Л. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 – шаг вперед к ранней диагностике. *Научно-практическая ревматология.* 2011; 49 (1): 10–5 [Karateev D.E., Olyunin Y.A., Luchikhina E.L. New ACR/EULAR 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis: a step forward in its early diagnosis. *Rheumatology Science and Practice.* 2011; 49 (1): 10–5 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2011-861

11. Юренева С.В., Ермакова Е.И. Оценка эффективности альтернативных методов лечения менопаузальных симптомов у женщин в постменопаузе. *Мед. совет.* 2017; 2: 76–80 [Yureneva S.V., Ermakova E.I. Evaluation of the effectiveness of alternative treatments for menopausal symptoms in postmenopausal women. *Medical recommendation.* 2017; 2: 76–80 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-2-76-80

12. Паскарь С.С., Боярский К.Ю. Эпидемиологические аспекты бесплодного брака (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2017; 23 (5): 23–6 [Paskar S.S., Boyarsky K.Y. The epidemiological aspects of infertile marriage (a review). *Reproduction problems*. 2017; 2: 76–80 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/repro201723523-26

13. Матьянова Е.В., Кошелева Н.М., Алекберова З.С. и др. Оценка активности ревматоидного артрита во время беременности и после родов. *Научно-практическая ревматология*. 2015; 53 (2): 155–61 [Matyanova E.V., Kosheleva N.M., Alekberova Z.S. et al. Assessment of rheumatoid arthritis activity during pregnancy and postpartum. *Rheumatology Science and Practice*. 2015; 53 (2): 155–61 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-155-162

14. Лабыгина А.В. Основные клинико-патогенетические варианты женского эндокринного бесплодия. *Международный эндокринологический журнал*. 2011; 3 (35): 140–8 [Labygina A.V. The main clinical and pathogenetic variants of female endocrine infertility. *Mezhdunarodnyi endokrinologicheskii zhurnal*. 2011; 3 (35): 140–8 (in Russ)].

15. Raterman H., Jamnitski A., Lems W. et al. Improvement of thyroid function in hypothyroid patients with rheumatoid arthritis after 6 months of adalimumab treatment: a pilot study. *J. Rheumatol*. 2011; 38 (2): 247–51. DOI: 10.3899/jrheum.100488

16. Kerola A., Nieminen T., Kauppi M. et al. Increased risk of levothyroxine-treated hypothyroidism preceding the diagnosis of rheumatoid arthritis: a nationwide registry study. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2014; 32 (4): 455–9.

17. Bengtsson C., Padyukov L., Källberg H. et al. Thyroxin substitution and the risk of developing rheumatoid arthritis; results from the Swedish population-based EIRA study. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73 (6): 1096–100. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203354

18. Воронина М.С., Шилкина Н.П., Виноградов А.А. Роль лабораторных методов исследования в диагностике и лечении ревматоидного артрита. *Терапевт*. 2013; 1: 34–8 [Voronina M.S., Shilkina N.P., Vinogradov A.A. The role of laboratory methods in the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis. *Journal of Therapeutics*. 2013; 1: 34–8 (in Russ.)].

19. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Роль биомаркеров в диагностике и прогнозировании эффективности современной терапии ревматоидного артрита. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013; 8: 3–13 [Alexandrova E.N., Novikov A.A., Nasonov E.L. The role of biomarkers in the diagnosis and prognosis of the effectiveness of modern therapy of rheumatoid arthritis. *Clinical laboratory diagnostics*. 2013; 8: 3–13 (in Russ.)].

20. Александрова Е.Н., Авдеева А.С., Лукина Г.В. и др. Клинико-иммунологические эффекты анти-В-клеточной терапии у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2012; 50 (1): 14–21 [Aleksandrova E.N., Avdeyeva A.S., Lukina G.V. et al. The clinical and immunological effects of anti-B-cell therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2012; 50 (1): 14–21 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/19954484-2012-498

21. Pan X., Gu J., Shan Z. Increased risk of thyroid autoimmu-nity in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2015; 50 (1): 79–86. DOI: 10.1007/s12020-015-0533-x

22. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А. Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований. *Научно-практическая ревматология*. 2015; 53 (3): 230–7 [Nasonov E.L., Aleksandrova E.N., Novikov A.A. Autoimmune rheumatic diseases: Results and prospects for researches. *Rheumatology Science and Practice*. 2013; 53 (3): 230–7 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-230-237

23. Ruggeri R., Saitta S., Cristani M. et al. Serum interleukin-23 (IL-23) is increased in Hashimoto's thyroiditis. *Endocr. J.* 2014; 61 (4): 359–63. DOI: 10.1507/endocrj.EJ13-0484

24. Mikos H., Mikos M., Obara-Moszynska M. et al. The role of the immune system and cytokines involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease (AITD). *Endokrynol. Pol*. 2014; 65 (2): 150–5. DOI: 10.5603/EP.2014.0021

25. Теплова Л.В., Еремеева А.В., Байкова О.А. и др. Ревматические проявления гипотиреоза. *Современная ревматология*. 2017; 1 (2): 47–53 [Teplova L.V., Eremeeva A.V., Baykova O.A. et al. Rheumatic manifestations of hypothyroidism. *Modern rheumatology*. 2017; 1 (2): 47–53 (in Russ.)].

26. Helen Kemp E., Ajjan R., Metcalfe R. et al. IL-14 and IL-16 are expressed in the thyroid of patients with either Graves' disease or Hashimoto's thyroiditis. *Clin. Endocrinol. (Oxford)*. 2015; 83 (5): 726–32. DOI: 10.1111/cen.12810

27. Парамонова О.В., Русанова О.А., Гонтарь И.П. Взаимосвязь органоспецифической аутоиммунной патологии щитовидной железы с неорганическими аутоиммунными ревматическими заболеваниями. *Клин. и эксперим. тиреоидол*. 2012; 8 (1): 46–50 [Paramonova O.V., Rusanova O.A., Gontar I.P. Interrelation specific autoimmune pathologies of a thyroid gland with inorganic autoimmune rheumatic diseases. *Klinicheskaya i Eksperimental'naya Tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology*. 2012; 8 (1): 46–50 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/ket20128146-50

28. Tagoe C., Zezon A., Khattri S. et al. Rheumatic manifestations of euthyroid, anti-thyroid antibody-positive patients. *Rheumatol. Int*. 2013; 33 (7): 1745–52. DOI: 10.1007/s00296-012-2616-9

29. Bourji K., Gatto M., Cozzi F. et al. Rheumatic and autoimmune thyroid disorders: a causal or causal relationship? *Autoimmun. Rev*. 2015; 14 (1): 57–63. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.10.007

THE FEATURES OF REPRODUCTIVE FUNCTION IN WOMEN WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

***B. Turmukhambetova**, Candidate of Medical Sciences; Professor **L. Kozlova**, MD; **A. Dzhulamanova**; **E. Nikonova**, Candidate of Medical Sciences*
Orenburg State Medical University

Objective: *to evaluate the reproductive system of women with rheumatoid arthritis (RA).*
Subjects and methods. *Examinations were made in 27 women aged 37.65±8.76 years with RA and its duration of 7.01±4.23 years. A control group consisted of 21 apparently healthy women aged 36.8±8.3 years. Enzyme immunoassay was used in all to measure the levels of follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E2), prolactin (PRL), total testosterone, cortisol, free thyroxine, thyroid stimulating hormone (TSH) and anti-thyroid peroxidase antibodies. Pelvic ultrasonography and ovarian artery blood flow Doppler sonography were performed.*
Results. *Menstrual irregularities were present in 14 (51.85%) women with RA. Hypomenstrual syndrome was most frequently diagnosed. The average age of menopause onset was 36.54±1.09 years in patients with RA. The endocrine factor (66.66%) prevailed in the structure of the causes of infertility. The level of LH, FSH, E2, PRL, and TSH was statistically significantly higher in women with RA than in controls. Pelvic ultrasonography and ovarian artery blood flow Doppler sonography revealed a significant decline in the number of antral follicles and an increase in the resistance index and systolic/diastolic ratio in the patients with RA compared with the controls. RA disease activity parameters were directly correlated with the level of E2, PRL, and TSH, whereas the clinical stage was with the level of FSH. There was an inverse correlation of the volume of the ovaries and the number of antral follicles with the clinical stage of RA. Thus, the parameters of reproductive function in the women with RA differ from those in the healthy population. This confirms the concept of the impact of the hormonal background on the course of autoimmune processes, while it is not inconceivable that RA makes a considerable contribution to the development of endocrine disorders, inter alia, by affecting the indicators of reproductive function.*
Key words: *rheumatology, gynecology, rheumatoid arthritis, menstrual irregularities, reproductive function.*
For citation: *Turmukhambetova B., Kozlova L., Dzhulamanova A. et al. The features of reproductive function in women with rheumatoid arthritis. Vrach. 2020; 31 (5): 18–22. https://doi.org/10.29296/25877305-2020-05-04*