

Патогенетическое обоснование назначения менопаузальной гормонотерапии при системной склеродермии

Т.С. Паневин, Л.П. Ананьева

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34a

Контакты: Паневин Тарас Сергеевич, tarasel@list.ru
Contacts: Taras Panevin, tarasel@list.ru

Поступила 10.01.2022
Принята 13.09.2022

Системная склеродермия (ССД) характеризуется дисрегуляцией врожденной и адаптивной иммунной системы, васкулопатией и генерализованным фиброзом. Как и при большинстве аутоиммунных заболеваний, среди пациентов преобладают женщины, которые заболевают в 3–14 раз чаще, чем мужчины. Предполагается, что гендерные различия и модуляция половых гормонов имеют существенное значение в патогенезе ССД. Эстрогены способны влиять на иммунный ответ, оказывать сосудорасширяющее действие и стимулировать синтез коллагена в коже. Развитие ССД приводит к значимому снижению качества жизни, психологическим нарушениям, ассоциированным с изменением внешности, а также к необходимости пожизненного приема препаратов с нередким развитием неблагоприятных реакций. Возрастной дефицит эстрогенов, ассоциированный с наступлением менопаузы, сопровождается снижением качества жизни и в ряде случаев изменением клинических проявлений соматических заболеваний. В данном обзоре рассмотрено влияние менопаузы и менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на течение и клинические проявления ССД. Отмечено, что ССД в ряде случаев сопровождается ранним наступлением менопаузы. Применение МГТ не ассоциируется с прогрессированием кожного фиброза и может уменьшать сосудистые проявления ССД.

Ключевые слова: системная склеродермия, синдром Рейно, легочная гипертензия, эстрогены, менопауза, менопаузальная гормонотерапия

Для цитирования: Паневин ТС, Ананьева ЛП. Патогенетическое обоснование назначения менопаузальной гормонотерапии при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):538–545.

PATHOGENETIC RATIONALE FOR PRESCRIBING MENOPAUSAL HORMONE THERAPY FOR SYSTEMIC SCLEROSIS

Taras S. Panevin, Lidia P. Ananyeva

Systemic sclerosis (SS) is characterized by dysregulation of the innate and adaptive immune systems, vasculopathy, and generalized fibrosis. As with most autoimmune diseases, women predominate among patients, who get sick 3–14 times more often than men. It is assumed that gender differences and modulation of sex hormones are essential in the pathogenesis of SS. Estrogens are able to influence the immune response, have a vasodilating effect and stimulate the synthesis of collagen in the skin. The development of SS leads to a significant decrease in the quality of life, psychological disorders associated with changes in appearance, as well as the need for lifelong medication with the frequent development of side effects. Age-related estrogen deficiency associated with the onset of menopause is accompanied by a decrease in the quality of life and, in some cases, a change in the clinical manifestations of somatic diseases. This review considers the impact of menopause and menopausal hormone therapy (MHT) on the course and clinical manifestations of systemic sclerosis. It is noted that SS in some cases is accompanied by an early onset of menopause. The use of MHT is not associated with the progression of cutaneous fibrosis, and may also improve the vascular manifestations of SS.

Key words: systemic sclerosis, Raynaud's phenomenon, pulmonary hypertension, estrogens, menopause, menopausal hormone therapy

For citation: Panevin TS, Ananyeva LP. Pathogenetic rationale for prescribing menopausal hormone therapy for systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):538–545 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2022-538-545

Введение

Системная склеродермия (ССД) — редкое аутоиммунное заболевание соединительной ткани, характеризующееся дисрегуляцией врожденной и адаптивной иммунной системы, васкулопатией и генерализованным фиброзом. Показан вклад в развитие заболевания генетических, экологических и профессиональных факторов [1, 2]. В основе патогенеза ССД лежат иммунные нарушения, инициирующие воспаление, а также облитерирующая васкулопатия с нарушениями микроциркуляции, которые приводят к усиленному фиброзообразованию в коже и внутренних органах. Первичная заболеваемость колеблется от 3,7 до 20,0 на 1 млн населения в год.

Как и при большинстве аутоиммунных заболеваний, среди пациентов преобладают женщины, которые заболевают в 3–14 раз чаще, чем мужчины [1]. В возрасте 30–50 лет соотношение мужчин и женщин составляет 1:7. Показаны различия в клинических проявлениях и иммунологических нарушениях между мужчинами и женщинами. Так, мужчины имеют более тяжелый фенотип болезни и более худший прогноз, чем у женщин [3]. Этим наблюдениям соответствуют данные по влиянию пола на степень тяжести экспериментального дермального фиброза у мышей Balb/C, C57BL/6, DBA/2, которые показали, что у самцов развивался более выраженный фиброз, чем у самок [4].

Полагают, что гендерные различия и модуляция половых гормонов имеют существенное значение в патогенезе ССД [5]. Важнейшими половыми гормонами у женщин являются эстрогены с преобладанием эстрадиола (Е2) и эстрона соответственно до и после менопаузы, в то время как у мужчин тестостерон является основным андрогеном. Эстрогены — группа плеiotропных стероидных гормонов, обладающих разнообразными механизмами действия в различных физиологических системах. Эндогенные эстрогены и их рецепторы играют важнейшую роль как в процессах репродукции, так и вне репродуктивной системы.

В рамках патогенеза ССД эстрогены способны влиять на иммунный ответ (например, стимулировать выработку аутоантител), оказывать сосудорасширяющее действие и стимулировать синтез коллагена в коже. В некоторых исследованиях отмечены относительно более высокие концентрации эстрадиола у пациентов с ССД [6]. Эстрогены могут влиять на развитие аутоиммунных заболеваний, оказывая свое влияние через эстрогенные рецепторы, экспрессируемые практически всеми клетками организма [7]. При обследовании 71 пациента с ССД антитела к эстрогеновому рецептору ER α были выявлены в 42% случаев (в основном при диффузной форме) [8]. Описано несколько случаев дебюта ССД у трансгендеров, сменивших мужской пол на женский после начала эстроген-содержащей заместительной терапии [9]. Лишь в одном случае отмечена установка силиконовых имплантов, что могло являться самостоятельным фактором развития аутоиммунного заболевания.

Развитие ССД приводит к значимому снижению качества жизни, психологическим нарушениям, ассоциированным с изменением внешности, а также к необходимости пожизненного приема препаратов с нередким развитием неблагоприятных реакций. Современные тренды развития человечества направлены на длительное сохранение трудоспособности и попытки максимального продления молодости. С увеличением средней продолжительности жизни женщины увеличивается время ее пребывания в постменопаузе — состоянии, характеризующемся хроническим дефицитом эстрогенов. Вместе с тем аутоиммунные заболевания более часто сопровождаются наступлением ранней (до 45 лет) и преждевременной (до 40 лет) менопаузы.

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) наиболее часто бывает связана с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, что подтверждается частым присутствием аутоантител к стероидным клеткам яичников и выявлением лимфоцитарных инфильтратов при биопсии яичников, а также наличием антиэстроидных антител в структурах, окружающих ооциты [10].

У пациентов с ПНЯ встречаются также органонеспецифические аутоантитела, включая антинуклеарные антитела (АНА) и ревматоидный фактор (РФ). М. Mignot и соавт. при обследовании 24 пациентов с ПНЯ обнаружили АНА в 42% случаев, антитела к ДНК — в 25%, РФ — в 41%, антитела к гладкой мускулатуре — в 53%. В целом 92% пациентов имели одно или несколько аутоантител без клинических признаков соответствующих заболеваний [11].

В исследовании, включавшем 150 бразильянок с ССД, у 72 пациенток в постменопаузе (61 — с лимитированной, 11 — с диффузной формой) средний возраст наступления менопаузы составил 45 лет и не отличался от такового в нормальной популяции. Однако следует отметить,

что данный показатель соответствует нижней границе нормального диапазона наступления менопаузы [12]. Еще в одной работе, включающей 60 женщин с ССД, 44% (по сравнению с 6% в общей популяции) сообщили о ранней менопаузе (в возрасте менее 45 лет) [13].

При обследовании 90 пациенток с ССД без нарушения почечной функции и кальций-фосфорного обмена и 90 здоровых женщин контрольной группы в группе ССД отмечена более высокая, чем в контроле, доля женщин в постменопаузе (51 из 90 (56,7%) против 34 из 90 (37,8%); $p < 0,02$), а также более раннее наступление менопаузы ($45,7 \pm 0,75$ против $49,9 \pm 0,4$ года; $p < 0,001$) [14].

При сравнении 27 женщин с ССД и 27 здоровых женщин (с длительностью постменопаузы не менее 1 года) отмечено статистически значимое снижение уровней тестостерона, дегидроэпиандростерона и андростендиона у пациентов с ССД; данный эффект не зависел от применения глюкокортикоидов (ГК; до 2 таб./сут.). Никто из исследуемых не получал менопаузальной гормональной терапии (МГТ) [15].

Дебют ССД в возрасте, сопоставимом с наступлением периода менопаузального перехода, повышенная распространенность ранней менопаузы, развитие эндотелиальной дисфункции, а также повышенный риск развития остеопороза и частое назначение ГК для лечения ССД ставят вопрос о возможности применения МГТ при данном заболевании в период пери- и постменопаузы.

МГТ успешно используется с целью купирования симптомов климактерического синдрома при раннем и преждевременном наступлении менопаузы, а также с целью профилактики остеопороза [16]. Наступление менопаузы ассоциируется с развитием или ухудшением течения ряда соматических заболеваний у женщин, в первую очередь патологии сердечно-сосудистой системы и метаболических нарушений. В то же время отмечено, что применение МГТ может улучшать течение заболеваний сердечно-сосудистой системы, снижать инсулинорезистентность и риск развития сахарного диабета [17]. Однако частота назначения МГТ несколько уменьшилась после появления результатов исследования WHI (Women's Health Initiative), опубликованных в 2002 г. В этой работе отмечалось увеличение риска развития макрососудистых осложнений и рака молочной железы (РМЖ) на фоне применения МГТ [18]. Пересмотр результатов данного исследования показал важность персонализированного подхода к назначению МГТ и необходимость использования современных препаратов. Так, наиболее оптимальным считается назначение МГТ в период «безопасного окна» — не позднее 10 лет после наступления менопаузы и в возрасте не старше 60 лет, — что обусловлено лучшим сохранением чувствительности эстрогенных рецепторов и более низким сердечно-сосудистым риском [19]. Выбор современных препаратов для МГТ обусловлен влиянием гестагенового компонента МГТ на риск развития РМЖ. В исследовании WHI в качестве прогестерона использовался медроксипрогестерона ацетат, применение которого действительно ассоциировано с увеличением риска РМЖ, в то время как гестагены, используемые в современной МГТ (микронизированный прогестерон, дидрогестерон, дроспиренон), не вызывают его повышения [19]. Согласно шкале риска тромбозов PADUA, наличие ревматического заболевания является фактором риска развития тромботических осложнений [16], что может ставить

под сомнение безопасность применения МГТ у пациенток с ССД, однако следует отметить, что при повышенном риске тромбообразования возможно использование трансдермальных форм эстрогенов, которые не подвергаются печеночному метаболизму и не увеличивают синтез факторов свертывания крови. Влияние же эстрогенов на эндотелий сосудистой стенки характеризуется снижением антитромбогенной активности [20–22].

Настоящий обзор посвящен изучению влияния менопаузы и МГТ на ССД.

Влияние на кожу

ССД характеризуется повышенной продукцией коллагена, а также отложением его и других компонентов межклеточного матрикса (ламинина, фибронектина) в коже и внутренних органах. Утолщение кожи является определяющим признаком ССД. В настоящее время для лечения кожного фиброза рекомендуются метотрексат и циклофосфамид [23], которые могут способствовать развитию ранней менопаузы.

Имеющиеся данные о роли эстрогенов в развитии фиброза немногочисленны и неоднородны, особенно при изучении разных тканей. Так, в некоторых работах показано, что эстрогены индуцируют дисфункцию фибробластов и увеличение производства белков внеклеточного матрикса, в то время как в других исследованиях сообщалось о снижении выработки коллагена при лечении эстрадиолом [24–26].

По-видимому, эстрогены могут дифференцированно модулировать фиброз в разных органах, и неоднородность результатов свидетельствует о тканевой специфичности эстрогенов и половых гормонов при фиброзе.

В эксперименте на культурах фибробластов кожи больных ССД было показано, что эстрогены увеличивают синтез белков внеклеточного матрикса: фибронектина, коллагена I типа и ламинина. Более того, ингибитор эстрогеновых рецепторов тамоксифен индуцировал статистически значимое снижение содержания данных белков внеклеточного матрикса в культурах фибробластов кожи больных ССД [26].

В одной из последних работ, изучавших в эксперименте влияние эстрогенов на развитие кожного фиброза у мышей и на активацию кожных фибробластов, индуцированную трансформирующим фактором роста $\beta 1$ (ТФР- $\beta 1$), являющимся важным профибротическим фактором, было показано, что воздействие 17β -эстрадиола на кожные фибробласты значительно снижало стимулирующее действие ТФР- $\beta 1$ на синтез коллагена и дифференцировку миофибробластов, уменьшало активацию канонической передачи сигналов ТФР- β и экспрессию генов-мишеней ТФР- β . Тамоксифен восстанавливал ингибирующее действие эстрогенов и усиливал профибротические эффекты ТФР- β . Таким образом, эстрогены угнетают ТФР- $\beta 1$ -зависимую активацию кожных фибробластов, а ингибирование эстрогенов приводит к увеличению тяжести экспериментального дермального фиброза. Эти результаты продемонстрировали позитивное влияние эстрогенов на кожный фиброз на модели ССД и хорошо согласуются с частым выявлением ССД у женщин в постменопаузе и большей тяжестью заболевания у мужчин [27].

Известно, что эстрогенный статус влияет на толщину и эластические свойства кожи. Постменопауза, характеризующаяся низким уровнем эстрогенов, связана с истончени-

ем кожи из-за снижения отложения фибробластами белков внеклеточного матрикса. Истончение дермы часто сопровождается естественным процессом старения, однако большинство исследований предполагают, что потеря коллагена в большей степени связана с постменопаузой, чем с возрастными изменениями [28]. Сообщается о среднем снижении количества кожного коллагена примерно на 1–2% в год после наступления менопаузы [29]. Было показано, что применение МГТ у женщин в постменопаузе увеличивает толщину кожи за счет увеличения содержания в ней коллагена [30].

В исследовании É. Vinet и соавт. [31] проведена ретроспективная оценка 1070 пациенток из канадского проспективного исследования больных ССД (CSRG, Canadian Security Research Group). У 65% из них была лимитированная форма, у 35% — диффузная. 72% обследованных были в постменопаузе, средний возраст наступления менопаузы составлял $55,5 \pm 11,7$ года, средняя продолжительность — $11,2 \pm 9,6$ года. Отмечено, что женщины с диффузной ССД в постменопаузе имели более низкие средние модифицированные значения кожного счета по Rodnan в сравнении с женщинами в пременопаузальном статусе (–2,62 единицы кожного счета). Эффект был менее выраженным, но также статистически значимым у пациенток с лимитированной формой (–0,58 единицы кожного счета). В многофакторном анализе, в который включались женщины с небольшой продолжительностью ССД (менее 5 лет), отмечено большее влияние постменопаузального статуса на среднее снижение кожного счета по сравнению с пременопаузальным статусом у женщин как с диффузной (–3,36 единицы; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): –5,87; –0,85), так и с лимитированной формой ССД (–1,45; 95% ДИ: –3,21; 0,31).

Различия в степени постменопаузального снижения плотности кожи у женщин с диффузной и лимитированной формой могут быть связаны с исходно различной толщиной кожи. Известно, что при диффузной форме после быстрого и значительного нарастания плотности кожи в первые 5 лет заболевания начинается медленное обратное развитие процесса с достижением плато после 10 лет эволюции. При лимитированной форме исходно развившееся незначительное утолщение кожи много лет медленно регрессирует, хотя и не до прежнего уровня [32]. Эти различия в естественном течении разных форм заболевания могут частично объяснять полученные результаты вышеуказанного исследования.

Интересно, что в данной работе среди женщин, получавших МГТ, отмечено меньшее утолщение кожи, чем при отсутствии такого лечения, хотя эти различия не были статистически значимы.

Влияние на костную ткань

Длительное течение ССД ассоциируется с повышенным риском развития остеопороза. В систематическом обзоре М.А. Omai и соавт. [33] на основании 15 контролируемых исследований пациентов с ССД изучена распространенность снижения МПК и остеопороза. Более чем в двух третях исследований размер выборки составлял менее 50 пациентов. От 45,9 до 100% пациенток находились в постменопаузе, и распространенность низкой МПК и остеопороза составляла 3–51,1%. В 10 публикациях сообщалось о статистически значимо более низкой МПК у пациенток с ССД по сравнению с контролем, тогда как в двух

не было обнаружено различий. Частота переломов колебалась от 0 до 38%. Среди возможных факторов риска авторы отмечают хроническое воспаление, раннюю менопаузу, сниженную физическую активность, диффузную форму, низкий индекс массы тела, наличие поражения внутренних органов, низкий уровень витамина D и кальциноз, а также более часто встречающийся гипотиреоз. Однако в целом исследования, подтверждающие эти факторы, противоречивы. Поскольку ССД является гетерогенным заболеванием, гетерогенность может влиять на результаты разных исследований.

Кроме того, при поражении пищевода в рамках ССД может быть ограничен прием пероральной формы бисфосфонатов. Это ограничение наряду с отмечавшимся в одной из работ повышенным уровнем растворимой молекулы RANKL [34] позволяет говорить о целесообразности применения деносуема у таких пациентов.

В одномоментном сравнительном исследовании изучалась потеря костной массы у 43 пациенток с ССД (18 — с диффузной формой, 20 — с лимитированной, 2 — с overlap-синдромом) и 38 больных ревматоидным артритом (РА) [35]. При ССД отмечались статистически значимо меньшие показатели МПК и Т-критерия в бедре, а также статистически значимая положительная корреляция между величиной кожного счета по Rodnan, индексом тяжести Medsger и МПК в бедре даже несмотря на то, что никто из больных ССД не получал ежедневную терапию ГК, в то время как при РА 63,2% пациентов получали ГК в дозе менее 1,5 таблетки в сутки. Длительность ревматических заболеваний в обеих группах была сопоставима, продолжительность постменопаузы также существенно не различалась и составила $10,9 \pm 7,1$ года при ССД против $10,2 \pm 7,1$ года при РА.

Уровень 25(ОН)D3 был статистически значимо ниже в группе ССД ($23,1 \pm 7,9$ нг/мл против $34,5 \pm 19,6$ нг/мл при РА; $p=0,01$), что может быть обусловлено нарушением образования активной формы витамина D3 в пораженной коже. Авторы подчеркивают ингибирующее влияние витамина D3 на продукцию ТФР- β , что также может объяснять корреляцию с увеличением модифицированного кожного счета по Rodnan. Дополнительное влияние на костную трофику может оказывать снижение костной микроциркуляции при ССД, что усугубляется постменопаузой.

По данным О. В. Добровольской и соавт. [36], которые наблюдали 190 пациенток с ССД (55% — в постменопаузе) и 140 здоровых женщин контрольной группы, частота приема ГК при ССД достигала 85%. Сниженная МПК при ССД наблюдалась статистически значимо чаще, ее распространенность у этих больных составила 69% ($p=0,0392$) и коррелировала с кумулятивной дозой ГК. В другом исследовании этой же группы авторов среди 103 женщин с ССД в постменопаузе получен схожий показатель потребления ГК (83%), а потребность в назначении антиостеопоротической терапии составила 85% [37].

Влияние на урогенитальный тракт

ССД может сопровождаться полиорганными висцеральными проявлениями. К сожалению, поражению мочевыводящих путей (МВП) при данной патологии не всегда уделяется достаточно внимания [38]. Симптомы поражения дистальных отделов МВП обнаруживаются более чем у 90% пациентов, и в одной трети случаев эти

симптомы бывают тяжелыми [39]. Эпидемиологические показатели поражения МВП при ССД отличаются от таковых в общей популяции в худшую сторону [40, 41].

Менопауза влияет на эпителий дистальных отделов МВП, тонус мышц, регулирующих мочеиспускание, а также на биоценоз влагалища, что может предрасполагать к раннему появлению дизурических нарушений, обычно возникающих в более позднем возрасте. Кроме того, эпидемиологические исследования обнаружили появление дизурических симптомов и у мужчин [39]. Функциональное ограничение, связанное с ригидностью суставов и кожи, является предрасполагающим фактором поражения МВП при ССД, однако распространенность недержания мочи выше при лимитированной форме ССД с меньшим вовлечением внутренних органов и меньшими функциональными ограничениями [42, 43].

Системное увеличение количества интерстициального коллагена может снизить эластичность и сократимость мочевого пузыря (МП), нарушая плотное соединение между мышечными клетками, что может ослабить нормальный механизм деполяризации, необходимый для развития мышечного сокращения [44]. Однако интерстициальный фиброз МП — неспецифическая находка на конечной стадии многих патологических процессов [45]. Кроме того, несмотря на высокую частоту поражения МВП, встречаемость фиброза МП в разных исследованиях варьирует от 78% [46] до менее чем 1% [47]. По данным R. Minervini и соавт. [46], у 23 пациентов отсутствовала корреляция между тяжестью фиброза МП и урогенитальными симптомами.

Другой механизм развития поражения МВП может быть ассоциирован с патологией периферической вегетативной нервной системы (ВНС) [46]. Вовлечение ВНС не коррелирует с аномалиями соединительной ткани, и вегетативную дисфункцию можно увидеть на ранней стадии (изменение сократимости пищевода или сосудистого тонуса) или позже (например, изменения перистальтики желудочно-кишечного тракта или нарушения ритма сердца) [48].

Уродинамические и морфологические изменения у пациентов с ССД могут быть аналогичны тем, что наблюдаются в различных нейрогенных МП. Кроме того, отсутствие адекватной эфферентной иннервации МП может постепенно приводить к развитию фиброза [49]. Аналогичный механизм может иметь место при недержании кала у пациентов с ССД [50]. Поражение ВНС также развивается более часто при лимитированной форме по сравнению с диффузной [46].

Аутоиммунный механизм также может вносить вклад в развитие поражения МВП. Антитела против мускариновых рецепторов были обнаружены в сыворотке пациентов с ССД. J. Singh и соавт. [51] продемонстрировали, что добавление сыворотки от пациентов с ССД, но не от нормальных добровольцев к гладкомышечным клеткам, выделенным из внутреннего анального сфинктера мышей, привело к обратимому дозозависимому ингибированию активации мускаринового рецептора M3. Они также идентифицировали присутствие комплексов рецептора IgG-M3 на этих клетках. Рецепторы M3 также обнаруживаются в мочевом пузыре и, возможно, являются наиболее важными рецепторами сокращения детрузора у человека [52].

Одним из показаний к назначению МГТ являются постменопаузальные генитоуринарные нарушения,

причем для терапии могут быть использованы как системная МГТ, так и локальные формы эстриола. К сожалению, исследования по оценке эффективности данной терапии у пациенток с ССД отсутствуют.

Влияние на синдром Рейно

Наряду с фиброзом васкулопатия является важным признаком ССД, а сосудистые проявления наблюдаются уже на ранней стадии. Влияние эстрогенов на эндотелиальную дисфункцию у пациенток с феноменом Рейно изучалось в двух исследованиях, проведенных J. Lekakis и соавт. [53, 54] на 12 и 9 пациентках, получавших соответственно краткосрочную и долгосрочную МГТ в сравнении со здоровыми пациентками из группы контроля. В первом исследовании базальная вазодилаторная реакция плечевой артерии оценивалась с помощью эхо-доплеровского ультразвукового исследования (УЗИ) с высоким разрешением, а у женщин в постменопаузе оценка повторялась на следующий день после внутривенного введения конъюгированного эстрогена [53]. Назначение высоких доз эстрогенов привело к быстрому улучшению эндотелиальной функции. Во втором исследовании 9 пациенток в постменопаузе были рандомизированы на 4 недели приема плацебо или пероральных конъюгированных эстрогенов с избыточным дизайном после 4 недель вымывания [54]. Исследования вазореактивности плечевой артерии проводились с помощью доплер-УЗИ высокого разрешения для измерения вазодилатации на исходном уровне и через каждые 4 недели. Длительное применение конъюгированных эстрогенов значительно улучшило опосредованную кровотоком вазодилатацию по сравнению с плацебо. В обоих исследованиях авторы предположили, что эстроген, вводимый остро или хронически, усиливает релаксацию эндотелия.

W. Naenggi и соавт. [55] у 105 здоровых женщин, получавших комбинированную МГТ трансдермально или перорально 17 β -эстрадиол по 2 мг + дидрогестерон по 10 мг, либо тиболон, оценивали динамику капилляроскопической картины через 3–6–9–12 месяцев. В первой части исследования было проведено сравнение пациенток в пре- и постменопаузе. Отмечалось статистически значимое снижение скорости кровотока. Через 12 месяцев после назначения МГТ скорость кровотока во всех трех группах существенно увеличилась, в то время как морфологическая картина сосудистого русла статистически значимо не изменилась.

Влияние на развитие легочной гипертензии

Среди сосудистых осложнений ССД изолированная легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), хотя встречается относительно редко и в основном поражает пациентов с лимитированной формой, характеризуется тяжелым быстропрогрессирующим течением, а также высокими показателями смертности, несмотря на появление современных препаратов для лечения ЛАГ (антагонистов рецепторов эндотелина, стимуляторов гуанилатциклазы риоцигуата и др.) [56]. Одним из открытых вопросов остается профилактика развития ЛАГ.

В ретроспективное исследование L. Beretta и соавт. [57] был включен 61 пациент с лимитированной формой ССД и исходно нормальным структурно-функциональным состоянием легких. У 20 пациенток, получавших МГТ,

не выявлено ни одного случая ЛАГ после $7,2 \pm 3,5$ года наблюдения, в то время как в контрольной группе из 41 человека, встречаемость ЛАГ за $7,5 \pm 3,9$ года наблюдения составила 19,5% ($p=0,032$). Средняя продолжительность применения МГТ составляла $6,7 \pm 3,7$ года. У 3 из 20 пациенток проводилась монотерапия этинилэстрадиолом по 50 мкг/сут., еще 3 пациента получали комбинацию с норэтистерона ацетатом, остальные 14 — с медроксипрогестерона ацетатом. Во всех случаях использовался трансдермальный способ доставки эстрогена.

В итальянское ретроспективное исследование было включено 189 пациенток с эхографическими признаками ЛАГ и рентгенологическими признаками фиброза. У 63 (33,3%) из них в последующем развилась ЛАГ. При этом постменопауза сама по себе, а также в сочетании с HLA-B35 или CREST-синдромом увеличивала относительный риск (ОР) развития ЛАГ, который в постменопаузальном периоде составил 5,2 ($p<0,001$). Для постменопаузы с HLA-B35 ОР=15,2 ($p<0,001$), при сочетании с CREST-синдромом — 14,1 ($p<0,001$) [58].

Механизмы, с помощью которых МГТ может предотвратить развитие ЛАГ, вероятно, связаны с эстрогенным компонентом. Эстрогены уменьшали синтез эндотелина-1 и вазоспастические реакции в экспериментах на животных. Они также способны снижать концентрацию эндотелина-1 у здоровых женщин в постменопаузе, уменьшать пролиферацию и тонус гладких миоцитов сосудов, увеличивать доступность оксида азота (NO) и стимулировать продукцию простагличина [57].

Риск развития рака молочной железы при системной склеродермии

По имеющимся литературным данным, заболеваемость РМЖ у пациенток с ССД вариабельна, что может быть связано с использованием различных методов исследования и неоднородностью исследуемых популяций [59]. Причинно-следственная связь между ССД и РМЖ может быть обоюдной. Так, ССД может развиваться в рамках паранеопластического синдрома. Отмечено, что носительство аутоантител к РНК-полимеразе III может быть ассоциировано с повышенным риском РМЖ. В ядрышках опухолевых клеток РМЖ у таких пациенток отмечается повышенная экспрессия данного антигена [60].

Итальянские авторы, которые обследовали 466 больных ССД, выявили РМЖ у 7 (43,8%) из 16 пациенток, серопозитивных по антителам к RNP III (анти-RNP III), причем у 3 из них диагноз ССД и РМЖ был установлен в пределах 18 месяцев (не раньше чем за 6 месяцев до и не позже чем через 12 месяцев после дебюта ССД) [61].

Судя по некоторым данным, повышенный риск развития РМЖ при ССД может быть связан с применением блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) в рамках терапии синдрома Рейно [62]. Отмечено, что длительное применение БМКК (более 10 лет) было ассоциировано с большим риском дуктального РМЖ (отношение шансов (ОШ) — 2,3 [95% ДИ: 1,2; 4,9]) и лобулярной карциномы (ОШ=2,6 [95% ДИ: 1,3; 5,3]) [63].

В австралийском ретроспективном исследовании, в которое были включены 389 пациенток с ССД и 48 женщин контрольной группы, РМЖ статистически значимо чаще встречался при ССД (у 21 (5,4%) женщины; $p=0,04$) [64]. Средний возраст выявления РМЖ был схож с таковым

в общей популяции и составил 60,5 года. Среднее время от появления первого симптома ССД до установления диагноза РМЖ (ССД была диагностирована ранее РМЖ у 76,2%) составило 22,3 года. Кроме того, в большинстве случаев РМЖ+ССД наблюдался отягощенный семейный анамнез по РМЖ. Пациентки с РМЖ+ССД статистически значимо реже получали МПГ ($p=0,0026$), однако данный результат трудно интерпретировать, учитывая малый объем выборки, а также в связи с тем, что у части больных РМЖ предшествовал ССД, и его наличие является абсолютным противопоказанием к назначению МПГ. Отдельно следует отметить, что никто из пациенток с РМЖ не получал терапию цитостатиками. Авторы исследования предполагают, что фактором, увеличивающим риск развития РМЖ у пациенток с ССД, может быть гиперпродукция ТФР- β .

На сегодняшний день индивидуальные принципы скрининга РМЖ у пациенток с ССД не разработаны и, вероятно, соответствуют таковым в общей популяции. Особенно важно в данной ситуации перед назначением МГТ определять анти-RNP III, особенно у пациенток с диффузной формой ССД [65].

Онкологическая настороженность при использовании МГТ обусловлена результатами исследования WHI [18], опубликованными в 2002 г., которые были в последующем пересмотрены и в которых было отмечено негативное влияние медроксипрогестерона ацетата в отношении риска РМЖ, в то время как современные препараты МГТ содержат гестагенные компоненты, не увеличивающие риск РМЖ (прогестерон, дидрогестерон, дроспиренон) [19].

Заключение

Рецепторы к эстрогенам присутствуют практически во всех тканях организма, в том числе в фибробластах, что обуславливает потенциальное влияние эстрогенов на течение ССД. Эстрогены при этом заболевании обладают сосудорасширяющим эффектом.

Влияние эстрогенов на процессы фиброобразования может быть различным. Последние экспериментальные данные свидетельствуют о том, что эстрогены угнетают ТФР- β -зависимую активацию кожных фибробластов, препятствуя фиброзу. С учетом приведенных выше данных, можно полагать, что наилучшими кандидатами для назначения МГТ будут пациентки с лимитированной формой ССД. Для получения более достоверных данных по безопасности и эффективности применения МГТ при ССД необходимы дальнейшие проспективные исследования с достаточным объемом выборок.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med*. 2009;360(19):1989–2003. doi: 10.1056/NEJMra0806188
- Marie I, Gehanno JF. Environmental risk factors of systemic sclerosis. *Semin Immunopathol*. 2015;37(5):463–473. doi: 10.1007/s00281-015-0507-3
- Elhai M, Avouac J, Walker UA, Matucci-Cerinic M, Riemekasten G, Airo P, et al.; EUSTAR co-authors. A gender gap in primary and secondary heart dysfunctions in systemic sclerosis: A EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):163–169. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206386
- Ruzehaji N, Avouac J, Elhai M, Frechet M, Frantz C, Ruiz B, et al. Combined effect of genetic background and gender in a mouse model of bleomycin-induced skin fibrosis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):145. doi: 10.1186/s13075-015-0659-5
- D'Amico F, Skarmoutsou E, Mazzarino MC. The sex bias in systemic sclerosis: On the possible mechanisms underlying the female disease preponderance. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;47(3):334–343. doi: 10.1007/s12016-013-8392-9
- Ciaffi J, van Leeuwen NM, Schoones JW, Huizinga TWJ, de Vries-Bouwstra JK. Sex hormones and sex hormone-targeting therapies in systemic sclerosis: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(1):140–148. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.07.007
- Ascenzi P, Bocedi A, Marino M. Structure-function relationship of estrogen receptor alpha and beta: Impact on human health. *Mol Aspects Med*. 2006;27(4):299–402. doi: 10.1016/j.mam.2006.07.001
- Giovannetti A, Maselli A, Colasanti T, Rosato E, Salsano F, Pisari S, et al. Autoantibodies to estrogen receptor α in systemic sclerosis (SSc) as pathogenetic determinants and markers of progression. *PLoS One*. 2013;8(9):e74332. doi: 10.1371/journal.pone.0074332
- Campochiaro C, Host LV, Ong VH, Denton CP. Development of systemic sclerosis in transgender females: a case series and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;113(4 Suppl 36):50–52.
- Kauffman RP, Castracane VD. Premature ovarian failure associated with autoimmune polyglandular syndrome: Pathophysiological mechanisms and future fertility. *J Womens Health (Larchmt)*. 2003;12(5):513–520. doi: 10.1089/154099903766651649
- Mignot MH, Schoemaker J, Kleingeld M, Rao BR, Drexhage HA. Premature ovarian failure. I: The association with autoimmunity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1989;30(1):59–66. doi: 10.1016/0028-2243(89)90094-4
- Sampaio-Barros PD, Samara AM, Marques Neto JF. Gynaecologic history in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2000;19(3):184–187. doi: 10.1007/s100670050152
- La Montagna G, Vatti M, Valentini G, Tirri G. Osteopenia in systemic sclerosis. Evidence of a participating role of earlier menopause. *Clin Rheumatol*. 1991;10(1):18–22. doi: 10.1007/BF02208027
- Bhadoria S, Moser DK, Clements PJ, Singh RR, Lachenbruch PA, Pitkin RM, et al. Genital tract abnormalities and female sexual function impairment in systemic sclerosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(2 Pt 1):580–587. doi: 10.1016/0002-9378(95)90576-6
- Perković D, Martinović Kaliterna D, Jurišić Z, Lalovac M, Radić M. Androgens in post-menopausal patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(4):744–746. doi: 10.1093/rheumatology/keu432
- Российское общество акушеров-гинекологов. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. М.;2021. [Russian Society of Obstetricians and Gynaecologists. Menopause and menopausal condition in a woman. Clinical guidelines. Moscow;2021 (In Russ.)].
- Мадьянов ИВ, Мадьянова ТС. Менопаузальная гормональная терапия: что должен знать врач-терапевт? *Лечащий врач*. 2017;3:44–47. [Madyanov IV, Madyanova TS. Menopausal hormonal therapy: What a physician must know? *Lechaschi vrach*. 2017;3:44–47 (In Russ.)].

18. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al.; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-333. doi: 10.1001/jama.288.3.321
19. Балан ВЕ, Андреева ЕН, Юренина СВ, Ткачева ОН, Илюхин ЕА. Риск и польза менопаузальной гормональной терапии. *Акушерство и гинекология*. 2020;3:33-41. [Balan VE, Andreeva EN, Yureneva SV, Tkacheva ON, Ilyukhin EA. Risk and benefits of menopausal hormonal therapy. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;3:33-41 (In Russ.)]. doi: 10.18565/aig.2020.3.33-41
20. Крюков ЕВ, Паневин ТС. Антитромбогенная активность сосудистой стенки в период пери- и постменопаузы у женщин с климактерической миокардиодистрофией. *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2020;15(2):67-70. [Kryukov EV, Panevin TS. Antithrombogenic vessel wall activity in women with climacteric myocardiodystrophy during the period of peri- and postmenopause. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2020;15(2):67-70 (In Russ.)]. doi: 10.25881/BPNMSC.2020.26.26.010
21. Крюков ЕВ, Паневин ТС, Попова ЛВ. Возрастные изменения системы гемостаза. *Клиническая медицина*. 2020;98(1):9-12. [Kryukov EV, Panevin TS, Popova LV. Age-related changes in the hemostasis system. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2020;98(1):9-12 (In Russ.)]. doi: 10.34651/0023-2149-2020-98-1-9-12
22. Крюков ЕВ, Попова ЛВ, Васильев СВ, Паневин ТС, Паневина АС, Стромская УА, и др. Ультранизкодозированная менопаузальная гормонотерапия с гидрогестероном: роль в профилактике развития и прогрессирования атеросклероза. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2021;1(73):9-14. [Kryukov EV, Popova LV, Vasiliev SV, Panevin TS, Panevina AS, Stromskaya UA, et al. Ultra-low dose estradiol plus hydrogesterone: A role in prevention of the development and progression of atherosclerosis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(1):9-14 (In Russ.)]. doi: 10.17816/bmama63562
23. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al.; EUSTAR Coauthors. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1327-1339. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909
24. Aida-Yasuoka K, Peoples C, Yasuoka H, Hershberger P, Thiel K, Cauley JA, et al. Estradiol promotes the development of a fibrotic phenotype and is increased in the serum of patients with systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):R10. doi: 10.1186/ar4140
25. Кашникова ЛН, Гроздова МД, Панасюк АФ. Значение эстрадиола в развитии фиброза при системной склеродермии (основы половой прерасположенности к заболеванию). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1991;111(4):365-367. [Kashnikova LN, Grozdova MD, Panasiuk AF. Significance of estradiol in the development of fibrosis in systemic scleroderma (bases of sexual predisposition to the disease). *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1991;111(4):365-367 (In Russ.)].
26. Soldano S, Montagna P, Brizzolara R, Sulli A, Parodi A, Seriole B, et al. Effects of estrogens on extracellular matrix synthesis in cultures of human normal and scleroderma skin fibroblasts. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1193:25-29. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05296.x
27. Avouac J, Pezet S, Gonzalez V, Baudoin L, Cauvet A, Ruiz B, et al. Estrogens counteract the profibrotic effects of TGF- β and their inhibition exacerbates experimental dermal fibrosis. *J Invest Dermatol*. 2020;140(3):593-601.e7. doi: 10.1016/j.jid.2019.07.719
28. Hall G, Phillips TJ. Estrogen and skin: the effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(4):555-568. doi: 10.1016/j.jaad.2004.08.039
29. Brincat M, Kabalan S, Studd JW, Moniz CF, de Trafford J, Montgomery J. A study of the decrease of skin collagen content, skin thickness, and bone mass in the postmenopausal woman. *Obstet Gynecol*. 1987;70(6):840-845.
30. Maheux R, Naud F, Rioux M, Grenier R, Lemay A, Guy J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of conjugated estrogens on skin thickness. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(2):642-649. doi: 10.1016/s0002-9378(94)70242-x
31. Vinet É, Bernatsky S, Hudson M, Pineau CA, Baron M; Canadian Scleroderma Research Group. Effect of menopause on the modified Rodnan skin score in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(3):R130. doi: 10.1186/ar4587
32. Medsger TA Jr. Natural history of systemic sclerosis and the assessment of disease activity, severity, functional status, and psychologic well-being. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003;29(2):255-273. doi: 10.1016/s0889-857x(03)00023-1
33. Omair MA, Pagnoux C, McDonald-Blumer H, Johnson SR. Low bone density in systemic sclerosis. A systematic review. *J Rheumatol*. 2013;40(11):1881-1890. doi: 10.3899/jrheum.130032
34. Dovio A, Data V, Carignola R, Calzolari G, Vitetta R, Ventura M, et al. Circulating osteoprotegerin and soluble RANK ligand in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2008;35(11):2206-2213. doi: 10.3899/jrheum.080192
35. Kilic G, Kilic E, Akgul O, Ozgocmen S. Increased risk for bone loss in women with systemic sclerosis: A comparative study with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(4):405-411. doi: 10.1111/1756-185X.12242
36. Добровольская ОВ, Демин НВ, Смирнов АВ, Гарзанова ЛА, Торопцова НВ, Алекперов РТ. Состояние минеральной плотности кости у пациентов с системной склеродермией. *Современная ревматология*. 2019;13(1):58-63. [Dobrovolskaya OV, Demin NV, Smirnov AV, Garzanova LA, Toropectsova NV, Alekperov RT. Bone mineral density in patients with systemic scleroderma. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):58-63 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-58-63
37. Добровольская ОВ, Демин НВ, Смирнов АВ, Торопцова НВ. Состояние минеральной плотности костной ткани и потребность в противоостеопоротической терапии у женщин в постменопаузе с системной склеродермией. *Медицинский совет*. 2019;(9):72-79. [Dobrovolskaya OV, Demin NV, Smirnov AV, Toropectsova NV. Bone mineral density status and the need for anti-osteoporotic therapy in postmenopausal women with systemic scleroderma. *Medical Council*. 2019;(9):72-79 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2019-9-72-79
38. John G. Systemic sclerosis and urinary symptoms: A complex pathophysiology. *Clin Rheumatol*. 2020;39(1):5-8. doi: 10.1007/s10067-019-04714-y
39. John G, Avouac J, Piantoni S, Polito P, Fredi M, Cozzi F, et al. Prevalence and disease-specific risk factors for lower urinary tract symptoms in systemic sclerosis: An international multicenter study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(8):1218-1227. doi: 10.1002/acr.23454
40. Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, Reilly K, Kopp Z, Herschorn S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: Results of the EPIC study. *Eur Urol*. 2006;50(6):1306-1314. doi: 10.1016/j.eururo.2006.09.019
41. Zigman JS, Yazdany J, Trinidad J, Yazdany T. Scleroderma and pelvic organ prolapse: A multidisciplinary approach to patient care and surgical planning. *J Gynecol Surg*. 2017;33(5):198-201. doi: 10.1089/gyn.2017.0014
42. John G, Allanore Y, Polito P, Piantoni S, Fredi M, Avouac J, et al. The limited cutaneous form of systemic sclerosis is associated with urinary incontinence: An international multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(11):1874-1883. doi: 10.1093/rheumatology/kex230
43. Motegi SI, Sekiguchi A, Sekine Y, Nakayama H, Suzuki K, Ishikawa O. Prevalence and clinical characteristics of overactive bladder in systemic sclerosis. *Mod Rheumatol*. 2020;30(2):327-331. doi: 10.1080/14397595.2019.1589913
44. Kucharz EJ, Jonderko G, Rubisz-Brzezinska J, Kořica A, Jarczyk R. Premictional volume and contractility of the urinary bladder in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 1996;15(2):118-120. doi: 10.1007/BF02230326

45. Kondo A, Susset JG. Viscoelastic properties of bladder. II. Comparative studies in normal and pathologic dogs. *Invest Urol.* 1974;11(6):459-465.
46. Minervini R, Morelli G, Minervini A, Pampaloni S, Tognetti A, Fiorentini L, et al. Bladder involvement in systemic sclerosis: Urodynamic and histological evaluation in 23 patients. *Eur Urol.* 1998;34(1):47-52. doi: 10.1159/000019678
47. Leinwand I, Duryee AW, Richter MN. Scleroderma; based on a study of over 150 cases. *Ann Intern Med.* 1954;41(5):1003-1041. doi: 10.7326/0003-4819-41-5-1003
48. Bertinotti L, Bracci S, Nacci F, Colangelo N, Del Rosso A, Casale R, et al. The autonomic nervous system in systemic sclerosis. A review. *Clin Rheumatol.* 2004;23(1):1-5. doi: 10.1007/s10067-003-0812-4
49. Compérat E, Reitz A, Delcourt A, Capron F, Denys P, Chartier-Kastler E. Histologic features in the urinary bladder wall affected from neurogenic overactivity — A comparison of inflammation, oedema and fibrosis with and without injection of botulinum toxin type A. *Eur Urol.* 2006;50(5):1058-1064. doi: 10.1016/j.eururo.2006.01.025
50. Thoua NM, Abdel-Halim M, Forbes A, Denton CP, Emmanuel AV. Fecal incontinence in systemic sclerosis is secondary to neuropathy. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(4):597-603. doi: 10.1038/ajg.2011.399
51. Singh J, Mehendiratta V, Del Galdo F, Jimenez SA, Cohen S, DiMarino AJ, et al. Immunoglobulins from scleroderma patients inhibit the muscarinic receptor activation in internal anal sphincter smooth muscle cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009;297(6):G1206-G1213. doi: 10.1152/ajpgi.00286.2009
52. Fetscher C, Fleischman M, Schmidt M, Krege S, Michel MC. M(3) muscarinic receptors mediate contraction of human urinary bladder. *Br J Pharmacol.* 2002;136(5):641-643. doi: 10.1038/sj.bjp.0704781
53. Lekakis J, Mavrikakis M, Papamichael C, Papazoglou S, Economou O, Scotiniotis I, et al. Short-term estrogen administration improves abnormal endothelial function in women with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *Am Heart J.* 1998;136(5):905-912. doi: 10.1016/s0002-8703(98)70137-1
54. Lekakis J, Papamichael C, Mavrikakis M, Voutsas A, Stamatelopoulou S. Effect of long-term estrogen therapy on brachial arterial endothelium-dependent vasodilation in women with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *Am J Cardiol.* 1998;82(12):1555-1557. doi: 10.1016/s0002-9149(98)00708-5
55. Haengggi W, Linder HR, Birkhaeuser MH, Schneider H. Microscopic findings of the nail-fold capillaries — dependence on menopausal status and hormone replacement therapy. *Maturitas.* 1995;22(1):37-46. doi: 10.1016/0378-5122(95)00911-4
56. Steen V, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum.* 2003;48(2):516-522. doi: 10.1002/art.10775
57. Beretta L, Caronni M, Origgi L, Ponti A, Santaniello A, Scorza R. Hormone replacement therapy may prevent the development of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Scand J Rheumatol.* 2006;35(6):468-471. doi: 10.1080/03009740600844498
58. Scorza R, Caronni M, Bazzi S, Nador F, Beretta L, Antonioli R, et al. Post-menopause is the main risk factor for developing isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;966:238-246. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04221.x
59. Maria ATJ, Partouche L, Goulabchand R, Rivière S, Rozier P, Bourcier C, et al. Intriguing relationships between cancer and systemic sclerosis: Role of the immune system and other contributors. *Front Immunol.* 2019;9:3112. doi: 10.3389/fimmu.2018.03112
60. Shah AA, Rosen A, Hummers L, Wigley F, Casciola-Rosen L. Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2787-2795. doi: 10.1002/art.27549
61. Airo' P, Ceribelli A, Cavazzana I, Taraborelli M, Zingarelli S, Franceschini F. Malignancies in Italian patients with systemic sclerosis positive for anti-RNA polymerase III antibodies. *J Rheumatol.* 2011;38(7):1329-1334. doi: 10.3899/jrheum.101144
62. Li CI, Daling JR, Tang MT, Haugen KL, Porter PL, Malone KE. Use of antihypertensive medications and breast cancer risk among women aged 55 to 74 years. *JAMA Intern Med.* 2013;173(17):1629-1637. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.9071
63. Gómez-Acebo I, Dierksen-Sotos T, Palazuelos C, Pérez-Gómez B, Lope V, Tusquets I, et al. The use of antihypertensive medication and the risk of breast cancer in a case-control study in a Spanish population: The MCC-spain study. *PLoS One.* 2016;11(8):e0159672. doi: 10.1371/journal.pone.0159672
64. Lu TY, Hill CL, Pontifex EK, Roberts-Thomson PJ. Breast cancer and systemic sclerosis: A clinical description of 21 patients in a population-based cohort study. *Rheumatol Int.* 2008;28(9):895-899. doi: 10.1007/s00296-008-0540-9
65. De Angelis R, Di Battista J, Smerilli G, Cipolletta E, Di Carlo M, Salaffi F. Association of silicone breast implants, breast cancer and anti-RNA polymerase III autoantibodies in systemic sclerosis: Case-based review. *Open Access Rheumatol.* 2020;12:207-213. doi: 10.2147/OARRR.S262428

Паневин Т.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>
 Анянueva Л.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3248-6426>