

Менопаузальная гормонотерапия при системной красной волчанке: pro et contra

Т.С. Паневин¹, Т.В. Попкова¹, Т.М. Решетняк¹, Н.М. Кошелева¹, А.В. Ледина²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» 117198, Российская Федерация, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²People's Friendship University of Russia 117198, Russian Federation, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6

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

Поступила 07.02.2022
Принята 12.01.2023

Появление современных методов лечения системной красной волчанки (СКВ) привело к увеличению продолжительности и качества жизни пациентов с этим заболеванием. Вместе с тем большинство больных с СКВ — это женщины, и хорошо известно, что женские половые гормоны — эстрогены — могут оказывать влияние на активность системных аутоиммунных заболеваний, включая СКВ. Увеличение продолжительности жизни означает увеличение длительности пребывания женщины в постменопаузе с возможностью появления классических климактерических нарушений, развития или усугубления коморбидной патологии, в первую очередь остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний, а также необходимость повышения качества жизни женщин с этими заболеваниями. В настоящем обзоре собраны и проанализированы данные о риске и пользе применения менопаузальной гормональной терапии при СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка, менопауза, эстрогены, менопаузальная гормонотерапия
Для цитирования: Паневин ТС, Попкова ТВ, Решетняк ТМ, Кошелева НМ, Ледина АВ. Менопаузальная гормонотерапия при системной красной волчанке: pro et contra. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):70–76.

MENOPAUSAL HORMONE THERAPY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: PRO ET CONTRA

Taras S. Panevin¹, Tatiana V. Popkova¹, Tatiana M. Reshetnyak¹, Nadezhda M. Kosheleva¹, Antonina V. Ledina²

The emergence of modern methods of treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) has led to an increase in the duration and quality of life of patients with this disease. However, the majority of patients with SLE are women, and it is well known that the female sex hormone estrogen can influence the activity of systemic autoimmune diseases, including SLE. An increase in life expectancy means an increase in the length of a postmenopausal woman's stay, with the possibility of the appearance of classic menopausal disorders, and the development or aggravation of comorbid pathologies, primarily osteoporosis and cardiovascular diseases, as well as the need to improve the quality of life for women with these diseases. This review collects and analyzes data on the risks and benefits of using menopausal hormone therapy for SLE.

Key words: systemic lupus erythematosus, menopause, estrogens, menopausal hormone therapy

For citation: Panevin TS, Popkova TV, Reshetnyak TM, Kosheleva NM, Ledina AV. Menopausal hormone therapy in systemic lupus erythematosus: Pro et contra. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):70–76 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-70-76

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) является классической моделью аутоиммунного заболевания и в основном поражает женщин репродуктивного возраста (половое соотношение достигает 1:10) [1]. Редкость дебюта СКВ как до полового созревания, так и после менопаузы, а также склонность к ухудшению течения во время беременности позволяют предполагать, что в патогенезе данного заболевания могут участвовать эстрогены [2]. О взаимосвязи эстрогенов и патогенеза СКВ косвенно говорят исследования, посвященные изучению генетических особенностей эстрогенных рецепторов. Так, в исследовании греческой популяции полиморфизм генов рецепторов к эстрогенам (ER, кодон 594) был ассоциирован с развитием СКВ в более раннем возрасте, а также с более вероятным наличием кожных проявлений, язвенного поражения слизистой ротовой полости и воспалением других слизистых [3]. В другом исследовании среди шведских женщин показано, что редкое сочетание аллелей PvuII C и XbaI G ассоциировано с более поздним началом СКВ, поражением кожи и менее тяжелым течением заболевания [4].

Одним из актуальных вопросов является влияние менопаузы на риск развития и клиническое течение СКВ. Так, отмечено, что при дебюте СКВ после 50 лет отмечается менее выраженное поражение внутренних органов, а также более редкие обострения [5]. Кроме того, в постменопаузе реже встречаются такие проявления СКВ, как артрит, эритема в «зоне бабочки» и нефрит, однако чаще наблюдаются серозит, поражение легких и синдром Шегрена [6–8]. Продольное многонациональное исследование LUMINA (LUpus in MInorities, NAture versus nurture) с длительностью наблюдения 35,7±33,7 месяца, включившее 518 женщин с СКВ, из них 436 (84,2%) в пременопаузе и 82 (15,8%) — в постменопаузе, показало меньшую частоту поражения почек у женщин в постменопаузе, но большее количество сосудистых артериальных событий и статистически не значимо большее число случаев венозных тромбозов и синдрома Рейно. Отмечено, что период постменопаузы сам по себе был связан со снижением активности СКВ [9]. В другом исследовании на протяжении не менее 3 лет также сравнивались женщины с диагностированной СКВ до и после наступления менопаузы ($n=190$ и $n=55$ соответственно).

Скорректированное среднее значение индекса активности SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) было статистически значимо выше в группе с дебютом в менопаузе (преимущественно за счет васкулита, протеинурии, кожных проявлений, перикардита и уровня анти-ds-ДНК). В то же время более низкие показатели активности СКВ в постменопаузе, вероятно, могут быть связаны с длительной терапией заболевания, а не со стадией репродуктивного старения [10].

Важным аспектом остается соотношение риска и пользы применения эстроген-содержащей гормональной терапии пациентками с СКВ. Фактическое использование менопаузальной гормональной терапии (МГТ) при СКВ было и остается чрезвычайно низким. Согласно отечественным клиническим рекомендациям по менопаузальной гормональной терапии и сохранению здоровья женщин в зрелом возрасте, термин «менопаузальная гормонотерапия» следует использовать вместо термина «заместительная гормональная терапия» (ЗГТ), т. к. ЗГТ назначается при гипопункции или «выключении» любой железы внутренней секреции [11]. Ранее считалось, что применение МГТ у больных СКВ и больных с проявлениями климактерического синдрома противопоказано, несмотря на то, что МГТ является доказанным эффективным методом коррекции климактерических нарушений. В исследовании SELENA (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus – National Assessment) в 1994 г. только 9% (13/142) пациенток с СКВ в постменопаузе использовали МГТ до начала исследования [12]. Основным опасением в использовании МГТ при СКВ считался риск обострения основного заболевания, а также возможность возникновения других побочных эффектов, в первую очередь – повышения риска тромбозов. Это актуально преимущественно для пациенток с сопутствующим антифосфолипидным синдромом, поскольку экзогенные эстрогены, особенно в составе комбинированных оральных контрацептивов (КОК), могут иметь негативный эффект на активность СКВ. Однако в других исследованиях показано, что применение эстрогенов в составе МГТ относительно безопасно [13], поскольку низкие дозы натурального эстрадиола имеют силу эффекта, составляющую лишь 1/6 от таковой у низкодозированных КОК [14].

Климактерические нарушения и формирующиеся после наступления менопаузы так называемые «болезни старости» остаются серьезной проблемой для женщин. Несмотря на наличие негормональных препаратов для купирования приливов и поддержания здоровья женщин старшей возрастной группы, именно натуральный эстрадиол оказывает наиболее выраженные разносторонние положительные эффекты на организм. Так, традиционная МГТ успешно используется с целью лечения вазомоторных симптомов, профилактики остеопороза, а также рекомендована к применению при преждевременной менопаузе и ряде других состояний [15]. Кардиоваскулярные и остеопоротические риски у женщин с аутоиммунными ревматическими заболеваниями значительно повышены за счет воспалительной активности, а также опосредованно – из-за длительного применения глюкокортикоидов. Системные заболевания могут приводить преждевременному угасанию функции яичников вследствие их аутоиммунного поражения, а также применения цитостатиков, в первую очередь циклофосфида, обладающего овариотоксическим эффектом, что осложняет течение климактерического синдрома и требует углубленного изучения проблемы.

Может ли МГТ способствовать развитию СКВ?

Эстрогены реализуют свои эффекты посредством эстрогеновых рецепторов (ER α и ER β), расположенных практически по всем органам и тканям, в том числе в иммунной системе [16]. Они стимулируют активность Т-хелперов, угнетают Т- и В-клеточный лимфопозез, однако активируют созревание и выработку антител (в том числе аутоантител) В-лимфоцитами [17]. Эстрогены угнетают активность макрофагов, нейтрофилов и НК-клеток, а также ингибируют выработку провоспалительных цитокинов, в первую очередь интерлейкинов-1 и -6, а также фактора некроза опухолей [18].

По данным ряда исследований, женщины, принимающие МГТ, вероятно, более подвержены риску развития СКВ. В исследовании J. Sanches-Guerrero и соавт. скорректированный по возрасту относительный риск развития СКВ в когорте медсестер, получавших МГТ, составил 2,1 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,1–4,0) [19]. В ретроспективном исследовании «случай-контроль» C.R. Meier и соавт. риск развития системной и дискоидной красной волчанки среди женщин, принимавших на момент обследования МГТ в течение 2 лет или более, составил 2,8 (95% ДИ: 1,3–5,8) [20]. Данная тенденция имела место как в группе комбинированной МГТ, так и при монотерапии эстрогенами. Схожие результаты были получены и в исследовании Nurses' Health Study: после поправки на возраст относительный риск развития СКВ для принимавших МГТ на момент исследования составил 1,7 (95% ДИ: 1,0–2,9), а для тех, кто получал МГТ в прошлом – 2,4 (95% ДИ: 1,3–4,2) [21]. Риск развития СКВ сохраняется до 5 лет после отмены МГТ [16].

В то же время можно предположить, что применение МГТ может «демаскировать» уже существующую субклиническую СКВ. Кроме того, такие симптомы СКВ, как мышечные и суставные боли, могут быть изначально неверно интерпретированы как проявления постменопаузального синдрома и быть одной из причин назначения МГТ, тем самым искажая ее истинный вклад в риск развития СКВ. Проблема дебюта СКВ после назначения МГТ актуализирует вопрос о выделении групп риска, которым лучше воздержаться от назначения данной терапии. Однако такие рекомендации в настоящее время не разработаны. По мнению авторов данного обзора, следует с определенной степенью осторожности относиться к назначению МГТ женщинам, имеющим в семейном анамнезе системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ). Также большое значение имеет наличие в анамнезе анти-нуклеарных антител, в первую очередь положительного анти-нуклеарного фактора, хотя его выявление в таком случае требует исключения причин, не связанных с СЗСТ, например, наличия аутоиммунного тиреоидита, хронического активного гепатита, приема некоторых лекарственных препаратов и пр.

Насколько выражено влияние МГТ на течение СКВ?

В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) SELENA (Национальная оценка безопасности эстрогенов при СКВ) среди 351 женщины после 12 месяцев терапии традиционной комбинацией конъюгированных эстрогенов в дозе 0,625 мг/сут. и медроксипрогестерона

ацетата в дозе 2,5 мг/сут. не отмечено учащения случаев тяжелых обострений СКВ в группе МГТ, однако женщины данной группы чаще отмечали обострения легкой и умеренной степени тяжести (1,14 против 0,86 обострения на человека в год; $p=0,01$) [22].

Результаты другого исследования с аналогичным дизайном и схемой МГТ, которую в течение 24 мес. получали 106 мексиканских женщин с СКВ, находящихся в постменопаузе или менопаузальном переходе, выявили отсутствие статистически значимых различий в показателе индекса активности заболевания SLEDAI или в доле пациентов, у которых возникли обострения СКВ. Результаты сравнивали между группами пациентов, получавшими МГТ и плацебо (85% против 72%, преимущественно легкой или средней степени) [23]. Следует отметить высокую частоту некомплаентности в обоих исследованиях. Хотя истинные причины прекращения приема МГТ не были четко указаны, высокая частота выхода из исследования, вероятно, отражает тот факт, что режим МГТ был недостаточно эффективным, либо у участниц возникали побочные эффекты. Во-вторых, это может быть ассоциировано с частыми обострениями экстрагенитального заболевания, как это было в исследовании группы мексиканских женщин.

N. Arden и соавт. в ретроспективном исследовании также не показали статистически значимого увеличения обострений при применении МГТ ($n=60$) у женщин с СКВ [24]. В работе S. Kreidstein и соавт. также не отмечено статистически значимого увеличения частоты обострений среди 12 пациенток с СКВ, получавших МГТ в течение как минимум 12 месяцев, по сравнению с группой контроля [25]. Следует отметить, что в оба исследования не включались женщины с активной СКВ. Схожие результаты были получены С.С. Mok и соавт. и опубликованы в 1998 г. [26].

В целом результаты обзора литературных источников и недавнего метаанализа, включающего источники из баз данных MEDLINE, EMBASE, SciElo, BIREME и Cochrane Library с 1982 по 2012 г., оптимистичны, и можно отметить, что прием КОК или МГТ не приводит к клинически значимому увеличению активности СКВ [27]. Важным и открытым вопросом остается поиск предикторов возможного увеличения активности заболевания при назначении эстроген-содержащей терапии. К сожалению, в настоящее время отсутствуют исследования по данной проблеме. Одним из возможных путей решения может быть изучение полиморфизма генов рецепторов к эстрогенам.

Преждевременная менопауза при СКВ: аутоиммунный процесс или побочный эффект терапии?

Преждевременная и ранняя менопауза может быть серьезной проблемой для ряда пациенток с СКВ, как было показано в исследовании J. Sanches-Gueggo и соавт., включившем 57 больных СКВ в постменопаузе (средний возраст наступления менопаузы для всех пациенток составлял 41 год, а при преждевременной нехирургической менопаузе — 33,3 года) [28].

В исследовании С.С. Mok et al. (1998) показано, что среди 320 больных СКВ, в том числе 34 женщин в постменопаузе, у которых заболевание началось в возрасте до 50 лет, средний возраст прекращения менструальной функции составил 40,7 года (диапазон — 24–52 года),

что соответствует нижней возрастной границе ранней менопаузы. Важно, что 21 (62%) женщине проводилась терапия циклофосфамидом, в то время как преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) в возрасте до 35 лет без терапии цитостатиками наблюдалась статистически значимо реже — у 2 (6%) пациенток [26], что подтверждает негативное влияние цитостатиков на овариальную функцию.

В то же время в поперечном исследовании, проведенном D. Alpízar-Rodríguez и соавт. (2014) среди 961 больной СКВ, средний возраст наступления менопаузы составил 46,4 года и после поправки на курение, терапию цитостатиками статистически значимо не отличался от такового в общей популяции. Ранний возраст наступления менопаузы был связан с более молодым возрастом выявления заболевания и постановки диагноза СКВ [29].

По результатам исследования LUMINA, в США у 37 из 316 женщин была констатирована преждевременная менопауза. В многофакторном регрессионном анализе возраст начала терапии циклофосфамидом, высокая активность заболевания и техасско-латиноамериканское происхождение были независимыми факторами ПНЯ [30].

В то же время, факторы, не связанные с лечением циклофосфамидом, также могут влиять на овариальный резерв пациенток с СКВ. Так, в исследовании, включившем 33 женщины в перименопаузе с СКВ без анамнеза применения циклофосфамида и 33 здоровых женщины соответствующего возраста, обнаружен более низкий средний уровень антимюллерового гормона (АМГ) — значимого маркера овариального резерва [31]; аналогичные результаты получены и В. Lawrenz и соавт. (2011) [32]. Важные данные получены W. Marder и соавт. (2012), показавшими протективный эффект гонадотропин-рилизинг-гормона в отношении овариального резерва женщин, получающих лечение циклофосфамидом по поводу СКВ [33].

Таким образом, менопауза при СКВ характеризуется в целом более ранним возрастом наступления по сравнению с общей популяцией. В основе ее развития лежат анамнез приема циклофосфамида (ЦФ), возраст пациентки на момент его применения, а также кумулятивная доза препарата: при старте терапии до 40 лет и кумулятивной дозе до 10 г ЦФ, по данным С.С. Mok и соавт. (1998), циклофосфамид-индуцированная ПНЯ не развивается [34].

Возможно ли избежать традиционных побочных эффектов МГТ, особенно актуальных для СКВ?

Наиболее значимым неблагоприятными эффектами при применении МГТ у пациенток с СКВ являются возможное увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, тромбозов, а также онкологические заболевания, в первую очередь эстроген-зависимые опухоли. В ряде исследований показано увеличение 10-летнего риска сердечно-сосудистых событий при СКВ в среднем на 13–15%, а ежегодная частота инфарктов миокарда при СКВ в 5–8 раз превышает таковую в общей популяции [35–37]. Потенциальные механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при СКВ могут включать системное воспаление, наличие и высокие титры антифосфолипидных антител, циркулирующих иммунных комплексов и активацию комплемента, а также длительное

применение глюкокортикоидов [38]. Интересно, что низкая минеральная плотность костной ткани отрицательно коррелирует с кальцификацией коронарных артерий, что является актуальным и для пациентов с СКВ [39].

В исследовании WHI (The Women's Health Initiative study) среди 16 603 здоровых женщин, получавших терапию комбинированными экинными эстрогенами (КЭЭ) и медпроксипрогестерона ацетатом (МПА), отмечено увеличение на 24% риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, который был наиболее выражен в первый год применения МГТ [40]. Однако в данное исследование включались женщины со средним возрастом 63,3 года, преимущественно не имеющие приливов (которые являются предикторами развития сердечно-сосудистых заболеваний), а длительность постменопаузы составляла в среднем 12 лет. В исследовании HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) также отмечено увеличение риска развития поражения коронарных артерий при применении КЭЭ + медпроксипрогестерона ацетат (МДПА), в основном в течение первого года терапии. Нужно отметить, что в это исследование были также включены женщины со средним возрастом 66,7 года, с анамнезом сердечно-сосудистой и другой экстрагенитальной патологии [41].

Своевременное назначение МГТ, в соответствии с текущими рекомендациями, приводит к уменьшению риска развития ишемической болезни сердца и ряда соматических заболеваний у женщин в пери- и постменопаузе [42]. Результаты исследований, опубликованные ранее учеными Торонто, которые провели многофакторный анализ результатов назначения препаратов для лечения СКВ и МГТ ($n=341$; 114 из которых принимали МГТ), показали, что менопаузальная терапия не является фактором повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (11,4% против 13,7%; $p = 0,5$) [43]. Следует отметить, что в данном исследовании 56% женщин МГТ назначалась в перименопаузе, а 44% — в среднем через 6,3 года после наступления менопаузы, что соответствует периоду «безопасного терапевтического окна» (инициация МГТ должна осуществляться не позже чем через 10 лет от наступления менопаузы и в возрасте не старше 60 лет), что обеспечивает эффективность терапии при уменьшении рисков.

При СКВ более чем у 25% пациенток встречается антифосфолипидный синдром [44], который является основной причиной тромбозов у них. Общеизвестно, что высокие дозы эстрогенов могут увеличивать риск тромбообразования, поэтому тромботические осложнения являются важнейшим сдерживающим фактором при назначении терапии эстрогенами при СКВ [45].

В то же время ряд исследований не показывают отрицательного влияния гормонотерапии на тромботический потенциал женщин с аутоиммунными заболеваниями. Так, в ретроспективном исследовании, включившем 60 женщин с СКВ, было показано отсутствие увеличения риска тромботических осложнений у женщин, принимавших МГТ в течение 12 месяцев, даже несмотря на то, что у 7 из них был положительный скрининг на тромбофилию, то есть при стабильной СКВ в постменопаузе менопаузальная гормональная терапия является хорошо переносимой и безопасной [24].

В исследовании J. Вуон и соавт. (2005) среди 351 женщины с СКВ [22] у принимавших МГТ отмечены 1 летальный исход, 1 нарушение мозгового кровообращения,

2 случая тромбоза глубоких вен, а также 1 случай тромбоза артерио-венозного шунта, в то время как в группе плацебо — лишь 1 случай тромбоза глубоких вен; однако межгрупповые различия в частоте любых тромбозов не были статистически значимы ($p=0,12$), что позволило сделать вывод о незначительном риске увеличения естественной частоты манифестации СКВ при проведении коротких курсов МГТ. При этом эпизоды СКВ носят легкий или умеренный характер, а преимущества МГТ уравнивают эти риски СКВ, не увеличивая частоты тяжелой формы волчанки по сравнению с плацебо [22].

Учитывая высокий риск тромбозов у пациентов с СКВ, вероятно, оптимальным вариантом применения МГТ при наличии показаний является трансдермальная форма эстрадиола, исключая печеночный метаболизм эстрогенов и, таким образом, не увеличивающая синтез факторов свертывания крови. Влияние же эстрадиола непосредственно на сосудистую стенку, по результатам ряда исследований, носит положительный характер, что проявляется улучшением функции эндотелия и увеличением антитромбогенной активности [46–48]. К сожалению, нам не удалось найти в доступных источниках исследования, рассматривающие безопасность применения трансдермальных эстрогенов при СКВ.

Важным является определение риска рака молочной железы (РМЖ) у пациенток с СКВ. Теоретически существует повышенный риск рака этой локализации у пациенток, принимающих иммунодепрессанты. Однако только одно исследование показало увеличение риска РМЖ у не принимающих МГТ (относительный риск — 2,9; 95% ДИ: 1,4–6,4) [49]. В то же время в крупном анализе здоровья 9 547 пациенток с СКВ риск РМЖ не увеличился [50]. Риск развития РМЖ при применении МГТ в большей степени обусловлен гестагенным, а не эстрогеновым компонентом, однако используемые в современных МГТ гестагены не приводят к увеличению риска развития РМЖ.

Официальная позиция международных ревматологических сообществ о возможности назначения МГТ при СКВ

В настоящее время существуют рекомендации по гинекологическим аспектам ведения пациенток с ревматическими заболеваниями Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) [51], а также рекомендации по ведению женщин с СКВ, разработанные Европейским альянсом ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) [52]. Рекомендации EULAR говорят о возможности назначения МГТ с целью лечения тяжелых проявлений климактерического синдрома — предпочтительно женщинам с низкой активностью СКВ в отсутствии обострения и с отрицательными антифосфолипидными антителами. У пациенток с положительными антифосфолипидными антителами следует тщательно оценить соотношение пользы и риска тромботических осложнений при назначении МГТ. В рекомендациях ACR также допускается возможность применения МГТ для лечения климактерического синдрома в отсутствии антифосфолипидных антител и стабильно низкой активности СКВ. Таким образом, обе ассоциации допускают назначение менопаузальной гормональной терапии у четко определенной группы пациенток.

Заключение

СКВ является системным аутоиммунным заболеванием, может сопровождаться преждевременной менопаузой, а также характеризуется увеличением сердечно-сосудистых, метаболических и остеопоротических рисков. Назначение МГТ в период «безопасного терапевтического окна» позволяет уменьшить риск развития указанных состояний и их осложнений. Купирование климактерического синдрома не должно являться проблемой, которую женщина решает самостоятельно, однако наличие системной красной волчанки значительно снижает шансы получить адекватную терапию менопаузальных симптомов. Следует помнить о том, что в случае противопоказаний к МГТ существует широкий спектр негормональных препаратов, регулирующих механизмы реализации приливов (в первую очередь ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, фитопрепараты и др.). Безусловно, перед назначением МГТ женщина нуждается в тщательной оценке возможных рисков ее применения. Оптимальными в таком случае, по нашему мнению, будут: коллегиальное обсуждение, решение гинеколога, ревматолога и хорошая осведомленность о пользе и рисках предложенного лечения. С учетом имеющихся данных наиболее целесообразным видится применение низких доз трансдермального эстрадиола в комбинации с натуральным прогестероном или дидрогестероном, поскольку применение указанных комбинаций характеризуется наименьшим риском развития побочных эффектов.

Несмотря на наличие ряда исследований, показывающих влияние МГТ на течение СКВ, перспективным направлением является выявление предикторов, по которым можно было бы прогнозировать негативную иммунологическую реакцию на применение МГТ, проявляющуюся обострением СКВ. Решением данной задачи может быть изучение полиморфизма генов эстрогеновых рецепторов у женщин с СКВ. Другим важным направлением в данной области может быть изучение безопасности применения МГТ при СКВ, в первую очередь в плане риска тромбозов, поскольку в настоящий момент отсутствуют или являются единичными исследования, позволяющие достоверно оценить безопасность применения эстроген-содержащих препаратов, в том числе их влияние на сосудистую стенку.

Прозрачность исследования

Поисково-аналитическая работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования. 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

1. Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, Gershwin ME. The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2010;9(5):A277-A287. doi: 10.1016/j.autrev.2009.12.008
2. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Use of exogenous estrogens in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2001;30(6):426-435. doi: 10.1053/sarh.2001.22498
3. Stavrou I, Zois C, Ioannidis JP, Tsatsoulis A. Association of polymorphisms of the oestrogen receptor alpha gene with the age of menarche. *Hum Reprod.* 2002;17(4):1101-1105. doi: 10.1093/humrep/17.4.1101
4. Johansson M, Arlestig L, Möller B, Smedby T, Rantapää-Dahlqvist S. Oestrogen receptor {alpha} gene polymorphisms in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(11):1611-1617. doi: 10.1136/ard.2004.032425
5. Boddaert J, Huong DLT, Amoura Z, Wechsler B, Godeau P, Piette JC. Late-onset systemic lupus erythematosus: a personal series of 47 patients and pooled analysis of 714 cases in the literature. *Medicine (Baltimore).* 2004;83(6):348-359. doi: 10.1097/01.md.0000147737.57861.7c
6. Tomic-Lucic A, Petrovic R, Radak-Perovic M, Milovanovic D, Milovanovic J, Zivanovic S, et al. Late-onset systemic lupus erythematosus: Clinical features, course, and prognosis. *Clin Rheumatol.* 2013;32(7):1053-1058. doi: 10.1007/s10067-013-2238-y
7. Lalani S, Pope J, de Leon F, Peschken C; Members of CaNI-OS/1000 Faces of Lupus. Clinical features and prognosis of late-onset systemic lupus erythematosus: results from the 1000 faces of lupus study. *J Rheumatol.* 2010;37(1):38-44. doi: 10.3899/jrheum.080957
8. Кошелева НМ, Алекберова ЗС, Насонова ВА, Карабаева АС. Системная красная волчанка: начало у лиц в возрасте старше 45 лет. *Клиническая геронтология.* 2002;3:16-21. [Kosheleva NM, Alekberova ZS, Nasonova VA, Karabaeva AS. Systemic lupus erythematosus: Onset in people over 45 years of age. *Clinical Gerontology.* 2002;3:16-21 (In Russ.)].
9. Fernández M, Calvo-Alén J, Alarcón GS, Roseman JM, Bastian HM, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXI. Disease activity, damage accrual, and vascular events in pre- and postmenopausal women. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1655-1664. doi: 10.1002/art.21048
10. Urowitz MB, Ibañez D, Jerome D, Gladman DD. The effect of menopause on disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2006;33(11):2192-2198.
11. Сухих ГТ, Сметник ВП, Андреева ЕН, Балан ВЕ, Гависова АА, Григорян ОР, и др. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. *Проблемы репродукции.* 2018;24(S6):727-756. [Sukhikh GT, Smetnik VP, Andreeva EN, Balan VE, Gavisova AA, Grigoryan OR, et al. Menopausal hormone therapy and maintaining the health of women in adulthood. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2018;24(S6):727-756 (In Russ.)].
12. Sammaritano L, Patterson K, Lockshin M, et al. Current use of estrogen replacement therapy in postmenopausal systemic lupus erythematosus patients: increase since inception of the SELENA trial. *Arthritis Rheum.* 1999;42(Suppl 9):197.
13. Buyon JP, Kalunian KC, Skovron ML, Petri M, Lahita R, Merrill J, et al. Can women with systemic lupus erythematosus safely use exogenous estrogens? *J Clin Rheumatol.* 1995;1(4):205-212. doi: 10.1097/00124743-199508000-00002
14. Buyon JP, Wallace DL. The endocrine system, use of exogenous estrogens, and the urogenital tract. In: Wallace DJ, Hahn BJ (eds). *Dubois' lupus erythematosus*; 5th ed. Baltimore: William et Wilkins; 1997:817-834.
15. Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Аполихина ИА, Артымук НВ, Ашрафян ЛА, Балан ВЕ, и др. Менопауза и климактерическое состояние у женщины: клинические рекомендации. М.; 2021. [Adamyan LV, Andreeva EN, Apolikhina IA, Artyumuk NV, Ashrafyan LA, Balan VE, et al. Menopause and menopause in women: Clinical guidelines. Moscow; 2021 (In Russ.)].

16. Holroyd CR, Edwards CJ. The effects of hormone replacement therapy on autoimmune disease: Rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Climacteric*. 2009;12(5):378-386. doi: 10.1080/13697130903025449
17. Gompel A. Systemic lupus erythematosus and menopause. *Climacteric*. 2020;23(2):109-115. doi: 10.1080/13697137.2019.1679113
18. Gompel A, Piette JC. Systemic lupus erythematosus and hormone replacement therapy. *Menopause Int*. 2007;13(2):65-70. doi: 10.1258/175404507780796433
19. Sánchez-Guerrero J, Liang MH, Karlson EW, Hunter DJ, Colditz GA. Postmenopausal estrogen therapy and the risk for developing systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1995;122(6):430-433. doi: 10.7326/0003-4819-122-6-199503150-00005
20. Meier CR, Sturkenboom MC, Cohen AS, Jick H. Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of developing systemic lupus erythematosus or discoid lupus. *J Rheumatol*. 1998;25(8):1515-1519.
21. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1251-1262. doi: 10.1002/art.22510
22. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;142(12 Pt 1):953-962. doi: 10.7326/0003-4819-142-12_part_1-200506210-00004
23. Sánchez-Guerrero J, González-Pérez M, Durand-Carbajal M, Lara-Reyes P, Jiménez-Santana L, Romero-Díaz J, et al. Menopause hormonal therapy in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;56(9):3070-3079. doi: 10.1002/art.22855
24. Arden NK, Lloyd ME, Spector TD, Hughes GR. Safety of hormone replacement therapy (HRT) in systemic lupus erythematosus (SLE). *Lupus*. 1994;3(1):11-13. doi: 10.1177/096120339400300104
25. Kreidstein S, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J. Hormone replacement therapy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1997;24(11):2149-2152.
26. Mok CC, Lau CS, Ho CT, Lee KW, Mok MY, Wong RW. Safety of hormonal replacement therapy in postmenopausal patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 1998;27(5):342-346. doi: 10.1080/03009749850154357
27. Rojas-Villarraga A, Torres-Gonzalez JV, Ruiz-Sternberg AM. Safety of hormonal replacement therapy and oral contraceptives in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(8):e104303. doi: 10.1371/journal.pone.0104303
28. Sanches-Guerrero J, Romero-Díaz J, Mendoza-Fuentes A, Mendoza-Peralta M, del Carmen Cravioto M. Menopause in systemic lupus erythematosus. Age at menopause and clinical characteristics. *Arthritis Rheum*. 1999;42(Suppl 9):205.
29. Alpizar-Rodríguez D, Romero-Díaz J, Sánchez-Guerrero J, Seuc AH, Cravioto Mdel C. Age at natural menopause among patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(11):2023-2029. doi: 10.1093/rheumatology/keu222
30. González LA, Pons-Estel GJ, Zhang JS, McGwin G Jr, Roseman J, Reveille JD, et al.; LUMINA Study Group. Effect of age, menopause and cyclophosphamide use on damage accrual in systemic lupus erythematosus patients from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LXIII). *Lupus*. 2009;18(2):184-186. doi: 10.1177/0961203308098988
31. Morel N, Bachelot A, Chakhtoura Z, Ghillani-Dalbin P, Amoura Z, Galicier L, et al.; PLUS group. Study of anti-Müllerian hormone and its relation to the subsequent probability of pregnancy in 112 patients with systemic lupus erythematosus, exposed or not to cyclophosphamide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(9):3785-3792. doi: 10.1210/jc.2013-1235
32. Lawrenz B, Henes J, Henes M, Neunhoffer E, Schmalzing M, Fehm T, et al. Impact of systemic lupus erythematosus on ovarian reserve in premenopausal women: Evaluation by using anti-Müllerian hormone. *Lupus*. 2011;20(11):1193-1197. doi: 10.1177/0961203311409272
33. Marder W, McCune WJ, Wang L, Wing JJ, Fisseha S, McConnell DS, et al. Adjunctive GnRH-a treatment attenuates depletion of ovarian reserve associated with cyclophosphamide therapy in premenopausal SLE patients. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(8):624-627. doi: 10.3109/09513590.2011.650752
34. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum*. 1998;41(5):831-837. doi: 10.1002/1529-0131(199805)41:5<831::AID-ART9>3.0.CO;2-1
35. Wajed J, Ahmad Y, Durrington PN, Bruce IN. Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus – Proposed guidelines for risk factor management. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(1):7-12. doi: 10.1093/rheumatology/keg436
36. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibañez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: The Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3159-3167. doi: 10.1002/art.11296
37. Попкова ТВ, Алекберова ЗС, Александрова ЕН, Булгакова ОВ, Насонов ЕЛ. Факторы риска кардиоваскулярных нарушений и атеросклероза при системной красной волчанке. *Научно-практическая ревматология*. 2004;42(4):10-14. [Popkova TV, Alekberova ZS, Aleksandrova EN, Bulgakova OK, Nasonov EL. Cardiovascular disturbances and atherosclerosis risk factors in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(4):10-14 (In Russ.)].
38. Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Turriel M, Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14(9):683-686. doi: 10.1191/0961203305lu2200oa
39. Ribeiro GG, Bonfá E, Sasdeli Neto R, Abe J, Caparbo VF, Borba EF, et al. Premature coronary artery calcification is associated with disease duration and bone mineral density in young female systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2010;19(1):27-33. doi: 10.1177/0961203309345778
40. 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
41. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998;280(7):605-613. doi: 10.1001/jama.280.7.605
42. Anagnostis P, Lambrinoudaki I, Stevenson JC, Goulis DG. Menopause-associated risk of cardiovascular disease. *Endocr Connect*. 2022;11(4):e210537. doi: 10.1530/EC-21-0537
43. Hochman J, Urowitz MB, Ibañez D, Gladman DD. Hormone replacement therapy in women with systemic lupus erythematosus and risk of cardiovascular disease. *Lupus*. 2009;18(4):313-317. doi: 10.1177/0961203308097475
44. Singh NK, Agrawal A, Singh MN, Kumar V, Godhra M, Gupta A, et al. Prevalence and pattern of antiphospholipid antibody syndrome in a hospital based longitudinal study of 193 patients of systemic lupus erythematosus. *J Assoc Physicians India*. 2013;61(9):623-626.
45. Gris JC, Bourguignon C, Bouvier S, Nouvellon É, Laurent J, Perez-Martin A, et al. Combined oral contraceptive-associated venous thromboembolism revealing an antiphospholipid syndrome: International retrospective study of outcomes. *Thromb Res*. 2022;219:102-108. doi: 10.1016/j.thromres.2022.09.013
46. 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 myocardiodys-

- trophy 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
47. Крюков ЕВ, Паневин ТС, Попова ЛВ. Возрастные изменения системы гемостаза. *Клиническая медицина*. 2020;98(1):9-1. [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
 48. 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 dydrogesterone: 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/brmma63562
 49. Ramsey-Goldman R, Mattai SA, Schilling E, Chiu YL, Alo CJ, Howe HL, et al. Increased risk of malignancy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Invest Med*. 1998;46(5):217-222.
 50. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2550-2557. doi: 10.1002/art.21955
 51. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(4):529-556. doi: 10.1002/art.41191
 52. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):476-485. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209770

Паневин Т.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>

Попкова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

Решетняк Т.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>

Кошелева Н.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6018-3895>

Ледина А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6354-0475>