

Менопауза и ревматоидный артрит. Что мы знаем на сегодняшний день?

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России 680000, Российская Федерация, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35
³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Академика Опарина, 4

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²Far Eastern State Medical University 680000, Russian Federation, Khabarovsk, Muravyova-Amurskogo str., 35
³National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov 117997, Russian Federation, Moscow, Akademika Oparina str., 4

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

Поступила 30.05.2024
Принята 29.04.2025

Т.С. Паневин^{1,2}, А.А. Сметник³, Е.Г. Зоткин¹, Е.Л. Насонов¹

Ревматоидным артритом (РА) наиболее часто страдают женщины, а дебют РА часто приходится на средний возраст наступления менопаузы. РА у женщин в сравнении с мужчинами протекает тяжелее, характеризуется трудностями достижения ремиссии и более негативным прогнозом. Результаты исследований говорят о наличии взаимосвязи между менопаузой, уровнем эстрогенов и РА. Раннее наступление менопаузы характеризуется увеличением риска развития РА, а также трудностями достижения ремиссии и более низким качеством жизни. Менопаузальная гормонотерапия (МГТ) может оказывать влияние как на риск развития РА, так и на его течение. С учетом взаимосвязи менопаузы и других состояний, таких как ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз и фибромиалгия, назначение МГТ, согласно зарегистрированным показаниям, может быть одним из возможных путей преодоления резистентности к терапии РА.
Ключевые слова: ревматоидный артрит, менопауза, климактерический синдром, резистентность
Для цитирования: Паневин ТС, Сметник АА, Зоткин ЕГ, Насонов ЕЛ. Менопауза и ревматоидный артрит. Что мы знаем на сегодняшний день? *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(3):246–252.

MENOPAUSE AND RHEUMATOID ARTHRITIS (UP TO DATE)

Taras S. Panevin^{1,2}, Antonina A. Smetnik³, Evgeniy G. Zotkin¹, Evgeny L. Nasonov¹

Rheumatoid arthritis (RA) most often affects women, and the onset of RA often occurs around the middle age of menopause. RA in women, compared to men, is more severe, characterized by difficulties in achieving remission and a more negative prognosis. Research results indicate a relationship between menopause, estrogen levels and RA. Early menopause is characterized by an increased risk of developing RA, as well as difficulty achieving remission and a lower quality of life. Menopausal hormone therapy (MHT) may influence both the risk of developing RA and its course. Given the relationship between menopause and other conditions such as obesity, cardiovascular disease, osteoporosis and fibromyalgia, off-label MHT may be one of the possible ways to overcome treatment resistance in RA.
Key words: rheumatoid arthritis, menopause, menopausal syndrome, resistance
For citation: Panevin TS, Smetnik AA, Zotkin EG, Nasonov EL. Menopause and rheumatoid arthritis (up to date). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(3):246–252 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2025-246-252

Введение
Ревматоидный артрит (РА) является хроническим иммуновоспалительным ревматическим заболеванием, характеризующимся преимущественным поражением суставов и в отсутствии адекватного лечения приводящим к их деструкции и функциональной недостаточности [1]. С учетом появления в последнее десятилетие широкого спектра новых генно-инженерных биологических препаратов, а также ингибиторов Янус-киназ число больных РА, у которых возможно достижение значимого снижения активности

или ремиссии болезни, существенно возросло, однако по-прежнему у части пациентов сохраняются клинические признаки обострения, что послужило основой для выделения отдельного фенотипа — трудно поддающегося лечению РА (D2T PA, difficult-to-treat PA) [2–4].
РА страдают преимущественно женщины, а пик дебюта заболевания приходится на возраст 45–55 лет, что в рамках клинко-гормональной классификации стадий репродуктивного старения женщины STRAW+10 (STages of Reproductive Aging Workshop; рис. 1) соответствует периодам перименопаузы и ранней постменопаузы, открывая вопрос

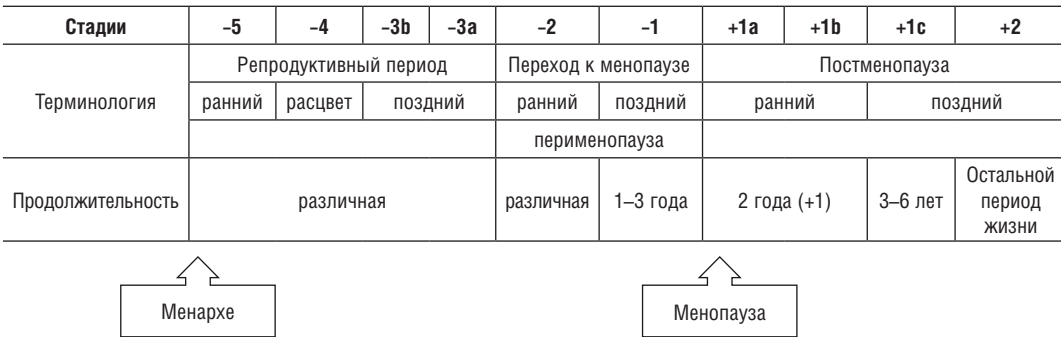


Рис. 1. Клинко-гормональная классификация стадий репродуктивного старения женщины STRAW+10 (в сокращенном виде)

о возможной взаимосвязи развития РА с возрастным дефицитом половых гормонов [5, 6]. Показано, что женщины с РА в сравнении с мужчинами имели более высокие показатели активности заболевания, относительно негативный прогноз и реже достигали ремиссии [4, 7]. В то же время среди пациенток с ранним РА женщины в постменопаузе имели более высокую активность заболевания и большую функциональную недостаточность, что сопровождалось выраженными эрозивными изменениями по данным рентгенографии [8]. Кроме того, женщины с РА в пременопаузе в сравнении с женщинами в постменопаузе на фоне инициации терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) отмечали более выраженную позитивную динамику функционального статуса, который оценивался по HAQ (Health Assessment Questionnaire) [9].

Репродуктивные факторы у женщин могут оказывать влияние на риск развития и течение РА (табл. 1) [10]. Взаимосвязь между менопаузой и РА может быть обусловлена снижением иммуномодулирующего эффекта эстрогенов [11]. В отличие от противовоспалительного эффекта андрогенов, влияние эстрогенов на иммунную систему носит более сложный характер и зависит от того типа клеток, на которые оказывается воздействие, а также от их концентрации [12]. Эстрогены через эстрогеновые рецепторы (в основном ER α (estrogen receptor α)) влияют на Т- и В-клеточное звено, оказывая активирующее действие на В-клетки и ингибирующее — на Т-клетки. Особенно выраженный эффект проявляется при высоком уровне эстрогенов, что сопровождается ингибированием Th1 (T helper) и Th17. Низкое содержание эндогенных эстрогенов в организме повышает в первую очередь риск Т-опосредованных аутоиммунных заболеваний [10]. И наоборот, стимуляция В-клеточного звена эстрогенами может индуцировать развитие таких аутоиммунных заболеваний, как системная красная волчанка [11]. Эстрогены также подавляют функцию нейтрофилов, активность NK (natural killers) клеток и моноцитов, участвующих в развитии аутовоспаления [13]. Наступление менопаузы ассоциировано с более высокими уровнями таких цитокинов, как интерлейкин (ИЛ) 6 и фактор некроза опухоли α (ФНО- α) [14].

Таблица 1. Влияние различных гинекологических факторов на развитие и течение ревматоидного артрита [10]

Состояние	Влияние на ревматоидный артрит
До наступления менопаузы	
Раннее менархе (до 9 лет)	Увеличивает риск развития
Применение комбинированных оральных контрацептивов	Не изменяет риск развития
Беременность	Сопровождается снижением активности
Послеродовое грудное вскармливание	Сопровождается увеличением активности
Число беременностей	Не изменяет риск развития
После наступления менопаузы	
Ранняя менопауза (до 45 лет)	Увеличивает риск развития
Постменопауза	Увеличивает риск развития или активности
Менопаузальная гормональная терапия	Может увеличивать риск развития РА? После развития РА не приводит к увеличению активности; возможно, приводит к уменьшению

Примечание: РА — ревматоидный артрит

Менопауза, характеризующаяся естественным выраженным снижением уровня эстрогенов, сопровождается провоспалительными изменениями. Показано, что снижение уровня 17 β -эстрадиола в постменопаузе сопровождается увеличением содержания таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α [15]. В 2018 г. С. Engdahl и соавт. [16] предположили наличие возможного механизма влияния эстрогенов на иммунную систему, в частности, показав, что эстрогены могут активировать сиамирование Fc-фрагмента иммуноглобулина G (IgG) путем увеличения экспрессии гена *St6gal-1*, ответственного за синтез фермента β -галактозид- α 2,6-сиалилтрансферазы-1 в плазмобластах, в то время как менопауза сопровождается угнетением процессов сиамирования. РА также ассоциирован со снижением активности процессов сиамирования в синовиальных фибробластах, что нарушает взаимодействие с галектином-3 и приводит к провоспалительному фенотипированию клеток [17]. В то же время показано, что применение эстрогенов характеризуется ингибированием процессов галактозилирования IgG, активация которых, напротив, приводит к увеличению иммунологической активности антител через лектиновый путь [18].

Менопауза сопровождается изменением уровня половых гормонов: характерно устойчивое повышение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и снижение уровня эстрадиола. В этом контексте интересны результаты недавнего исследования 79 пациенток с РА и 50 сопоставимых по возрасту женщин из группы контроля. При РА авторы наблюдали более высокий уровень ФСГ, чем в контроле (в среднем $57,6 \pm 15,9$ и $43,1 \pm 19,5$ Ед/л соответственно; $p=0,025$) [19], а женщины, которые оказались в наивысшем квартиле по уровню ФСГ, имели более высокие показатели скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и индексов активности DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с определением С-реактивного белка) и DAS28-СОЭ в сравнении с наименьшим кварталем. На основании полученных результатов авторы предположили, что ФСГ может независимо оказывать провоспалительный эффект за счет увеличения экспрессии Толл-подобных рецепторов 4-го типа (ТПР-4), что приводит к увеличению выработки ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α [20].

Кроме того, наступление менопаузы связано с развитием соматических заболеваний, ассоциированных с метаболическими нарушениями, таких как ожирение, сахарный диабет 2-го типа, подагра и др., а также с фибромиалгией, что может затруднять достижение ремиссии при назначении противоревматических препаратов [2]. Увеличение веса является одним из характерных сопутствующих состояний в период постменопаузы и в некоторых случаях развивается еще до прекращения менструаций (менопаузальный метаболический синдром) [21]. Фибромиалгия характеризуется развитием распространенных болей, ассоциированных с нарушением восприятия болевого импульса, и развивается у женщин значительно чаще, чем у мужчин, зачастую дебютируя после наступления менопаузы [22]. При иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, к которым относится РА, фибромиалгия развивается значимо чаще за счет так называемого феномена «центральной сенситизации» [23, 24]. В то же время можно предположить наличие анальгетического эффекта эстрогенов, связанного с их взаимодействием через рецепторы в центральной нервной системе, что косвенно подтверждается развитием артралгий, особенно при стремительном

снижении уровня эстрогенов в менопаузе, при использовании ингибиторов ароматазы, после проведения пангистерэктомии, а также на фоне отмены менопаузальной гормонотерапии (МГТ) [25].

Наконец, как менопауза, так и РА сопровождаются повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, причем этот риск связан с частотой и выраженностью приливов [26, 27]. В недавнем отечественном исследовании было показано, что раннее наступление менопаузы в 2,1 раза увеличивало риск развития атеросклероза у пациентов с РА наряду с такими факторами, как прием преднизолона и наличие артериальной гипертензии [28]. Также известно влияние эстрогенов на мышечную ткань, что важно в контексте развития саркопении и отражено в ряде исследований. Так, на большом клиническом материале ($n=277$) было показано, что менопауза являлась значимым фактором риска снижения мышечной массы и мышечной силы у больных РА (отношение шансов (ОШ) — 4,45; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,86–10,64), не ответивших на БПВП [29].

За последние 5 лет вышел ряд крупных работ, посвященных оценке роли менопаузы и МГТ в развитии РА, что послужило поводом для подготовки настоящего обзора.

Целью обзора является актуализация имеющихся данных о влиянии менопаузы и менопаузальной гормонотерапии на ревматоидный артрит.

Ранняя менопауза и ее влияние на ревматоидный артрит

Ранней менопаузой называют прекращение менструаций до достижения возраста 45 лет [30]. Частота раннего прекращения менструаций в общей популяции составляет 5%, однако в ряде работ указывается на тот факт, что женщины с РА чаще имели раннюю менопаузу [31]. В связи с этим проводились исследования, оценивавшие показатели овариального резерва (антимюллерового гормона (АМГ)) среди женщин с РА с сохраненным циклом в сравнении со здоровыми женщинами, однако однозначных результатов получено не было: в двух исследованиях средний уровень АМГ при РА был статистически значимо ниже, еще в одном исследовании статистически значимых различий выявлено не было. При этом следует отметить, что взаимосвязь между уровнем АМГ и применением метотрексата в дозах 10–25 мг/нед. отсутствовала [32–34].

Результаты имеющихся исследований говорят о том, что ранняя менопауза ассоциируется с увеличением риска развития РА, а у женщин с установленным РА ранняя менопауза сопровождается более высокой активностью, стойкой болью и низким качеством жизни.

Так, по результатам проспективного когортного исследования 223,5 тыс. женщин, включенных в биобанк Великобритании и наблюдавшихся в среднем 12,4 года, у 3313 из них в последующем развился РА. Ранняя менопауза была ассоциирована с более высоким риском развития РА в сравнении с группой со своевременным возрастом ее наступления (относительный риск (ОР) — 1,46; 95% ДИ: 1,27–1,67) [35]. Проведение гистерэктомии или оофорэктомии также ассоциировалось с более высоким риском развития РА в данном исследовании.

При ретроспективном анализе результатов крупного исследования NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) также было показано, что преждевре-

менная менопауза (до 40 лет) была ассоциирована с более высоким риском развития РА в постменопаузе (ОШ=2,53; 95% ДИ: 1,41–4,53). В группу сравнения вошли женщины, у которых возраст наступления менопаузы составил 50 лет и старше [36].

Еще один ретроспективный анализ, в который были включены 749 женщин с РА в постменопаузе, показал, что развитие РА до менопаузы ассоциировано с более ранним возрастом ее наступления. При этом дебют РА до 35 лет был ассоциирован с увеличением риска преждевременного прекращения менструаций (до 40 лет) более чем в 9 раз [37].

Крупное национальное проспективное наблюдательное исследование, в которое вошли 2878 женщин с РА из корейской популяции, продемонстрировало, что женщины с ранним наступлением менопаузы ($n=437$; 15,2%) имели более высокую активность заболевания по индексам DAS28, SDAI (Simplified Disease Activity Index) и CDAI (Clinical Disease Activity Index). Кроме того, отмечалось статистически значимое увеличение данных индексов в течение 5-летнего периода наблюдения. Также женщины с ранней менопаузой имели более низкую оценку состояния своего здоровья, худшие показатели качества жизни, выраженную слабость и нарушения сна в сравнении с группой со своевременным наступлением менопаузы [38].

Схожие результаты были получены в исследовании канадской когорты женщин в постменопаузе с ранним РА ($n=534$), у которых раннее наступление менопаузы (у 17% исследуемых) ассоциировалось с более выраженной болью, а также с худшими показателями общей оценки своего здоровья [39].

Таким образом, результаты большинства исследований говорят о том, что раннее наступление менопаузы ассоциировано как с повышенным риском развития РА, так и с более активным его течением, приводящим к снижению качества жизни.

Менопаузальная гормонотерапия и ее влияние на ревматоидный артрит

МГТ является эффективным методом коррекции клинических нарушений и профилактики остеопороза, особенно при раннем и преждевременном наступлении менопаузы, однако исследования, посвященные изучению влияния эстрогенов на развитие и течение РА, немногочисленны и имеют разнонаправленный характер (табл. 2).

В исследовании французской когорты женщин в возрасте 40–64 лет на момент включения, находившихся в постменопаузе ($n=78\,391$), у 637 из которых развился РА, было показано, что применение какого-либо гормонального воздействия (комбинированных оральных контрацептивов (КОК) или МГТ) не сопровождалось увеличением риска развития РА [40]. В то же время наличие от 4 до 6 факторов, отражающих суммарное время воздействия эстрогенов за репродуктивный период (раннее менархе, более 3 беременностей, наличие гистерэктомии в анамнезе, применение КОК, применение МГТ, поздняя менопауза), сопровождалось снижением риска развития РА (ОР=0,37; 95% ДИ: 0,2–0,8). Контрольную группу составили женщины, которые имели не более 1 из указанных факторов. Примечательно, что ни один из данных факторов по отдельности не приводил к значимому снижению риска РА.

В ретроспективном анализе на основе крупнейшего исследования оценки безопасности и эффективности МГТ

Таблица 2. Результаты исследований о влиянии менопаузальной гормонотерапии на риск развития ревматоидного артрита

Исследование	Количество женщин (из них с РА; %)	Препарат	Риск развития РА
Французская когорта E3N [40]	78 391 (637; 0,81%)	Не указан	Не изменялся (числовые данные для МГТ не представлены)
WHI [41]	27 347 (105; 0,38%)	КЭЭ+МДПА	Не изменялся (ОР=0,74; 95% ДИ: 0,51–1,10)
KNHANES [42]	8 789	Не указан	Не изменялся (ОШ=0,8; 95% ДИ: 0,62–1,04)
EIRA [43]	1 584	Не указан	Снижался риск развития АЦЦП-позитивного РА (ОШ=0,6; 95% ДИ: 0,3–0,9)
NHIS [44]	138 424 (567; 0,41%)	Эстрадиола валерат, эстрадиола гемигидрат, тиболон, КЭЭ	– Не изменялся (ОР=1,12; 95% ДИ: 0,99–1,26) и не зависел от типа эстрогена и гестагена – При применении МГТ до 3 лет увеличивался (ОР=1,28; 95% ДИ: 1,13–1,45)
NHIS [45]	1 357 736 (6 056; 0,45%)	Не указан	Увеличивался (ОР=1,25; 95% ДИ: 1,09–1,44 через 5 лет применения)
UKB [46]	239 785 (2 320; 0,97%)	Не указан	– Увеличивался риск развития РА после 60 лет при применении МГТ в анамнезе (ОР=1,16; 95% ДИ: 1,06–1,26) – Текущее применение МГТ не увеличивало риск позднего РА (ОР=1,19; 95% ДИ: 0,88–1,63)

Примечание: РА – ревматоидный артрит; МГТ – менопаузальная гормонотерапия; КЭЭ – конъюгированный эквинный эстроген; МДПА – медроксипрогестерона ацетат; ОР – относительный риск; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ОШ – отношение шансов; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду

WHI (Women's Health Initiative) среди 27 347 женщин, из которых лишь 105 страдали РА (что значительно меньше в сравнении с общепопуляционными показателями), применение монотерапии эстрогенами или комбинированной терапии конъюгированными эквинными эстрогенами и медроксипрогестерона ацетатом не сопровождалось изменением риска развития РА (ОР=0,74; 95% ДИ: 0,51–1,10) [41]. В корейском исследовании KNHANES (Korea National Health and Nutrition Examination Survey) применение МГТ также сопровождалось статистически не значимым снижением риска развития РА (ОШ=0,8; 95% ДИ: 0,62–1,04) [42]. В ретроспективном исследовании на основе шведского исследования EIRA (Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis) среди 527 женщин с РА и 1057 здоровых женщин применение МГТ на момент исследования (комбинированной терапии, но не монотерапии эстрогенами) сопровождалось снижением риска развития позитивного по антителам к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (АЦЦП) РА (ОШ=0,6; 95% ДИ: 0,3–0,9) [43].

С другой стороны, в корейском ретроспективном когортном исследовании по типу «случай-контроль» среди 138 424 женщин, получавших МГТ, РА развился в 567 случаях, что было сопоставимо с группой не получавших МГТ (ОР=1,12; 95% ДИ: 0,99–1,26). Данный эффект не зависел от типа применяемого эстрогена (эстрадиола валерат, эстрадиола гемигидрат или конъюгированный эквинный эстроген) и гестагена. Однако при меньшей длительности применения МГТ (менее 3 лет) риск развития РА в сравнении с теми, кто не принимал МГТ, становился статистически значимым (ОР=1,28; 95% ДИ: 1,13–1,45) [44]. При внутригрупповом анализе данный эффект имел место при назначении тиболона или комбинированной эстроген-гестагенной МГТ, в то время как для монотерапии эстрогенами статистически значимого повышения риска РА не отмечалось. Результаты данного исследования могут быть также связаны с наличием «накопительного эффекта» воздействия эстрогенов. С другой стороны, суставная боль, которая является основным симптомом наряду со скованностью при РА, может быть изначально воспринята как проявление менопаузальных симптомов и послужить одним из дополнительных факторов решения о назначении МГТ. Отдельного интереса

заслуживает факт отсутствия увеличения риска РА при использовании монотерапии эстрогенами даже в краткосрочной перспективе, что может быть связано с возможным влиянием на риск развития РА и гестагенного компонента МГТ.

В другом крупном анализе национального южнокорейского исследования среди 1,36 млн женщин в постменопаузе со средним периодом наблюдения 8,2 года было зарегистрировано 6056 случаев РА. Применение МГТ сопровождалось статистически значимым увеличением риска развития серопозитивного РА, при этом ОР возрастал по мере увеличения длительности МГТ и составил 1,25 (95% ДИ: 1,09–1,44) через 5 лет [45].

Ретроспективный анализ базы данных биобанка Великобритании (более 200 тыс. женщин) показал, что применение эстроген-содержащих КОК в анамнезе сопровождалось снижением риска развития РА после 60 лет (ОР=0,89; 95% ДИ: 0,82–0,96), при этом МГТ в анамнезе ассоциировалась с увеличением риска развития РА после 60 лет (ОР=1,16; 95% ДИ: 1,06–1,26) [46]. Интересно, что текущее применение МГТ на момент включения в исследование не сопровождалось статистически значимым увеличением риска развития позднего РА (ОР=1,19; 95% ДИ: 0,88–1,63).

В качестве дискуссии могут быть использованы следующие суждения. С одной стороны, пациентки, получавшие МГТ, могли иметь более тяжелое течение менопаузы, что потребовало назначения терапии. То есть, возможно, тяжесть климактерического синдрома, а не факт приема МГТ, является фактором риска развития РА, если взять за основу аналогию объяснений взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний с тяжестью приливов. Эта гипотеза может также объяснять, почему на фоне приема КОК не происходило увеличения риска РА. С другой стороны, влияние на риск может быть обусловлено разными дозами эстрогенов, входивших в состав МГТ и КОК. Еще одним важным моментом интерпретации результатов данного исследования может быть преобладание эстронов у женщин в постменопаузе, поскольку эстрон, в отличие от эстрадиола, обладает провоспалительным эффектом, что выражается в активации сигнального пути NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), который играет важную роль в патогенезе РА [47]. Женщины,

имеющие более выраженные проявления климактерического синдрома, могут иметь более низкие уровни эстрадиола и, соответственно, более высокие — эстрона. Интерпретация результатов данного исследования ограничена в связи с анамнестическим характером предоставленной информации относительно наличия РА. Кроме того, отсутствуют уточнения по составу МГТ как эстрогенного, так и гестагенного компонента, которые, возможно, могут иметь различное влияние на исследуемое событие.

Влияние МГТ при уже установленном РА на его клиническую картину и активность описано в ограниченном количестве исследований с небольшими выборками и в целом проявляется снижением СОЭ, индекса активности РА DAS28, а также улучшением субъективных показателей оценки боли и скованности [48].

Отдельно следует отметить результаты ретроспективного анализа 5 крупных клинических исследований (LITHE, AMBITION, TOWARD, FUNCTION и SUMMACTA), в которые были включены 4474 женщины (62,9% в постменопаузе, 9,2% в перименопаузе), получавшие традиционные БПВП либо их комбинацию с тоцилизумабом. Оказалось, что перименопаузальный статус ассоциировался с низкой вероятностью достижения ремиссии по SDAI и DAS28-СОЭ в сравнении с женщинами в пременопаузе (скорректированный ОР=0,78; 95% ДИ: 0,61–0,99), в то время как прием экзогенных эстрогенов (255 женщин в пременопаузе и 47 женщин в постменопаузе) на фоне или до назначения противоревматической терапии был связан с более частым достижением ремиссии (скорректированный ОР=1,20; 95% ДИ: 1,01–1,43) [49]. Результаты данного исследования могут свидетельствовать о возможном существовании «терапевтического окна» в менопаузальном переходе, когда экзогенное воздействие эстрогенов могло бы увеличить шансы достижения ремиссии РА с помощью БПВП и/или ГИБП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Källberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: Smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):38–46. doi: 10.1002/art.21575
- Nagy G, Roodenrys NMT, Welsing PM, Kedves M, Hamar A, van der Goes MC, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):31–35. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217344
- Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(4):409–419. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(4):409–419 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
- Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(3):263–271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: The problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(3):363–271 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
- Kvien TK, Uhlig T, Ødegård S, Heiberg MS. Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: The sex ratio. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1069:212–222. doi: 10.1196/annals.1351.019
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1159–1168. doi: 10.1210/jc.2011-3362
- Jawaheer D, Maranian P, Park G, Lahiff M, Amjadi SS, Paulus HE. Disease progression and treatment responses in a prospective DMARD-naïve seropositive early rheumatoid arthritis cohort: Does gender matter? *J Rheumatol.* 2010;37(12):2475–2485. doi: 10.3899/jrheum.091432
- Kuiper S, van Gestel AM, Swinkels HL, de Boo TM, da Silva JA, van Riel PL. Influence of sex, age, and menopausal state on the course of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2001;28(8):1809–1816.
- Alpizar-Rodriguez D, Förger F, Courvoisier DS, Gabay C, Finckh A. Role of reproductive and menopausal factors in functional and structural progression of rheumatoid arthritis: Results from the SCQM cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(3):432–440. doi: 10.1093/rheumatology/key311
- Cutolo M, Gotelli E. Complex role of oestrogens in the risk and severity of rheumatoid arthritis in menopause. *RMD Open.* 2023;9(2):e003176. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003176
- Cutolo M, Straub RH. Sex steroids and autoimmune rheumatic diseases: State of the art. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(11):628–644. doi: 10.1038/s41584-020-0503-4
- Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev.* 2007;28(5):521–574. doi: 10.1210/er.2007-0001
- Islander U, Jochems C, Lagerquist MK, Forsblad-d'Elia H, Carlsten H. Estrogens in rheumatoid arthritis; the immune system

Заключение

Настоящий анализ литературы посвящен изучению влияния эстрогенов и их дефицита в период перименопаузы и постменопаузы на развитие и течение РА. Актуальность проблемы связана с тем, что пик заболеваемости РА, по данным эпидемиологических исследований, в последние десятилетия стал смещаться в сторону старшего возраста [50]. При этом распространенность РА среди женщин существенно превышает аналогичные показатели у мужчин.

Представленные в литературе данные не позволяют получить однозначный ответ на вопрос о целесообразности коррекции дефицита эстрогенов в период менопаузального перехода для профилактики развития РА. Вместе с тем с учетом взаимосвязи менопаузы с такими состояниями, как ожирение, сердечно-сосудистая патология, остеопороз, фибромиалгия и другие нарушения, назначение МГТ по зарегистрированным показаниям может стать одним из возможных путей преодоления резистентности к терапии РА.

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

Прозрачность исследования

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

- and bone. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;335(1):14-29. doi: 10.1016/j.mce.2010.05.018
14. Kim OY, Chae JS, Paik JK, Seo HS, Jang Y, Cavaillon JM, et al. Effects of aging and menopause on serum interleukin-6 levels and peripheral blood mononuclear cell cytokine production in healthy nonobese women. *Age (Dordr).* 2012;34(2):415-425. doi: 10.1007/s11357-011-9244-2
 15. Al-Salman H. 17 β -estradiol hormone and interleukin 1-beta change related to menopause in the women with rheumatoid arthritis. *Asian J Pharm.* 2019;13(02). doi: 10.22377/ajp.v13i02.31066
 16. Engdahl C, Bondt A, Harre U, Raufer J, Pfeifle R, Campone-schi A, et al. Estrogen induces St6gal1 expression and increases IgG sialylation in mice and patients with rheumatoid arthritis: A potential explanation for the increased risk of rheumatoid arthritis in postmenopausal women. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):84. doi: 10.1186/s13075-018-1586-z
 17. Ohmi Y, Ise W, Harazono A, Takakura D, Fukuyama H, Baba Y, et al. Sialylation converts arthritogenic IgG into inhibitors of collagen-induced arthritis. *Nat Commun.* 2016;7:11205. doi: 10.1038/ncomms11205
 18. Gupta P, Saghly T, Nordqvist J, Nilsson J, Carlsten H, Horkeby K, et al. Impact of estrogen on IgG glycosylation and serum protein glycosylation in a murine model of healthy postmenopause. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1243942. doi: 10.3389/fendo.2023.1243942
 19. Zhang X, Qiao P, Guo Q, Liang Z, Pan J, Wu F, et al. High follicle-stimulating hormone level associated with risk of rheumatoid arthritis and disease activity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:862849. doi: 10.3389/fendo.2022.862849
 20. Qian H, Jia J, Yang Y, Bian Z, Ji Y. A follicle-stimulating hormone exacerbates the progression of periapical inflammation through modulating the cytokine release in periodontal tissue. *Inflammation.* 2020;43(4):1572-1585. doi: 10.1007/s10753-020-01234-9
 21. Mumusoglu S, Yildiz BO. Metabolic syndrome during menopause. *Curr Vasc Pharmacol.* 2019;17(6):595-603. doi: 10.2174/1570161116666180904094149
 22. Pamuk ON, Dönmez S, Cakir N. Increased frequencies of hysterectomy and early menopause in fibromyalgia patients: A comparative study. *Clin Rheumatol.* 2009;28(5):561-564. doi: 10.1007/s10067-009-1087-1
 23. Eisenberger NI, Inagaki TK, Rameson LT, Mashal NM, Irwin MR. An fMRI study of cytokine-induced depressed mood and social pain: The role of sex differences. *Neuroimage.* 2009;47(3):881-890. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.04.040
 24. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ. Хроническая боль и центральная сенситизация при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: патогенез, клинические проявления, возможность применения таргетных базисных противовоспалительных препаратов. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(2):197-209 [Karateev AE, Nasonov EL. Chronic pain and central sensitization in immuno-inflammatory rheumatic diseases: Pathogenesis, clinical manifestations, the possibility of using targeted disease modifying antirheumatic drugs. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(2):197-209 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-197-209
 25. Паневин ТС, Бобкова АО, Каратеев АЕ, Зоткин ЕГ. Дефицит эндогенных эстрогенов и развитие хронической скелетно-мышечной боли. *Терапевтический архив.* 2022;94(5):683-688. [Panevin TS, Bobkova AO, Karateev AE, Zotkin EG. Endogenous estrogen deficiency and the development of chronic musculoskeletal pain: A review. *Terapevticheskii arkhiv.* 2022;94(5):683-688 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2022.05.201490
 26. Круглый ЛБ, Фомичева ОА, Карпов ЮА, Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Сердечно-сосудистые осложнения ревматоидного артрита: распространенность и патогенез. *Кардиология.* 2016;6:89-95. [Krougly LB, Fomicheva OA, Kar-pov YA, Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Cardiovascular complications of rheumatoid arthritis: Prevalence and pathogenesis. *Kardiologiya.* 2016;6:89-95 (In Russ.)]. doi: 10.18565/car-dio.2016.6.89-95
 27. Lee E, Anselmo M, Tahsin CT, Vanden Noven M, Stokes W, Carter JR, et al. Vasomotor symptoms of menopause, autonomic dysfunction, and cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2022;323(6):H1270-H1280. doi: 10.1152/ajpheart.00477.2022
 28. Осипова ИВ, Стародубова ЮН. Прогнозирование сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ревматоидным артритом. *Кардиология.* 2024;64(1):67-79. [Osipova IV, Starodubova YN. Prediction of cardiovascular diseases in women with rheumatoid arthritis. *Kardiologiya.* 2024;64(1):67-79 (In Russ.)]. doi: 10.18087/cardio.2024.1.n2616
 29. Gomez-Ramirez EE, Ramirez-Villafañá M, Gamez-Nava JI, Cons-Molina F, Rodriguez Jimenez NA, Saldaña-Cruz AM, et al. Risk factors of muscle wasting in women with rheumatoid arthritis: Relevance of the persistent failure of conventional combination therapy. *Health-care (Basel).* 2022;10(10):2004. doi: 10.3390/healthcare10102004
 30. Российское общество акушеров-гинекологов. Менопауза и климактерическое состояние у женщины: клинические рекомендации. М.;2021. [Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Menopause and climacteric state in women: Clinical guidelines. Moscow;2021 (In Russ.)].
 31. Паневин ТС, Ледина АВ, Зоткин ЕГ. Менопауза и преждевременная недостаточность яичников при ревматических заболеваниях. *Гинекология.* 2023;25(4):428-434. [Panevin TS, Ledina AV, Zotkin EG. Menopause and premature ovarian insufficiency in rheumatic diseases: A review. *Gynecology.* 2023;25(4):428-434 (In Russ.)]. doi: 10.26442/20795696.2023.4.202366
 32. Brouwer J, Laven JS, Hazes JM, Schipper I, Dolhain RJ. Levels of serum anti-Müllerian hormone, a marker for ovarian reserve, in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(9):1534-1538. doi: 10.1002/acr.22013
 33. Brouwer J, Dolhain RJEM, Hazes JMW, Visser JA, Laven JSE. Reduced ovarian function in female rheumatoid arthritis patients trying to conceive. *ACR Open Rheumatol.* 2019;1(5):327-335. doi: 10.1002/acr2.11043
 34. Eudy AM, McDaniel G, Hurd WW, Clowse MEB. Fertility and ovarian reserve among women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2019;46(5):455-459. doi: 10.3899/jrheum.180176
 35. Jiang LQ, Zhang RD, Musonye HA, Zhao HY, He YS, Zhao CN, et al. Hormonal and reproductive factors in relation to the risk of rheumatoid arthritis in women: A prospective cohort study with 223 526 participants. *RMD Open.* 2024;10(1):e003338. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003338
 36. Beydoun HA, el-Amin R, McNeal M, Perry C, Archer DF. Reproductive history and postmenopausal rheumatoid arthritis among women 60 years or older: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Menopause.* 2013;20(9):930-935. doi: 10.1097/GME.0b013e3182a14372
 37. Banas T, Hajdyla-Banas I, Pitynski K, Niewęgłowska D, Juszczak G, Ludwin A, et al. Age at natural menopause in women on long-term methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Menopause.* 2016;23(10):1130-1138. doi: 10.1097/GME.0000000000000674
 38. Park EH, Kang EH, Lee YJ, Ha YJ. Impact of early age at menopause on disease outcomes in postmenopausal women with rheumatoid arthritis: A large observational cohort study of Korean patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2023;9(1):e002722. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002722
 39. Wong LE, Huang WT, Pope JE, Haraoui B, Boire G, Thorne JC, et al. Effect of age at menopause on disease presentation in early rheumatoid arthritis: Results from the Canadian Early Arthritis Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(5):616-623. doi: 10.1002/acr.22494
 40. Salliot C, Nguyen Y, Gelot A, Mariette X, Boutron-Ruault MC, Seror R. Lifetime female hormonal exposure and risk of rheumatoid arthritis in postmenopausal women: Results from the French E3N cohort. *Joint Bone Spine.* 2022;89(5):105374. doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105374
 41. Walitt B, Pettinger M, Weinstein A, Katz J, Torner J, Wasko MC, et al. Effects of postmenopausal hormone therapy on rheumatoid arthritis: The women's health initiative randomized controlled trials. *Arthritis Rheum.* 2008;59(3):302-310. doi: 10.1002/art.23325

42. Jeong HS, Hong SJ, Choi SJ, Kim JH, Song GG, Jung JH. Effects of oral contraceptives on rheumatoid arthritis in Korean menopausal women: A nationwide cross-sectional study. *Maturitas*. 2018;112:24-28. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.03.017
43. Orellana C, Saevardsdottir S, Klareskog L, Karlson EW, Alfredsson L, Bengtsson C. Postmenopausal hormone therapy and the risk of rheumatoid arthritis: Results from the Swedish EIRA population-based case-control study. *Eur J Epidemiol*. 2015;30(5):449-457. doi: 10.1007/s10654-015-0004-y
44. Yuk JS, Seo YS, Im YH, Kim JH. Menopausal hormone therapy and risk of seropositive rheumatoid arthritis: A nationwide cohort study in Korea. *Semin Arthritis Rheum*. 2023;63:152280. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152280
45. Eun Y, Jeon KH, Han K, Kim D, Kim H, Lee J, et al. Menopausal factors and risk of seropositive rheumatoid arthritis in postmenopausal women: A nationwide cohort study of 1.36 million women. *Sci Rep*. 2020;10(1):20793. doi: 10.1038/s41598-020-77841-1
46. Hadizadeh F, Johansson T, Johansson Å, Karlsson T, Ek WE. Effects of oral contraceptives and menopausal hormone therapy on the risk of rheumatoid arthritis: A prospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(8):2101-2108. doi: 10.1093/rheumatology/kead513
47. Diaz-Ruano AB, Martinez-Alarcon N, Perán M, Benabdellah K, Garcia-Martinez MLÁ, Preda O, et al. Estradiol and estrone have different biological functions to induce NF- κ B-driven inflammation, EMT and stemness in ER+ cancer cells. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1221. doi: 10.3390/ijms24021221
48. Паневин ТС, Юренева СВ, Зоткин ЕГ, Кошелева НМ. Менопаузальная гормонотерапия при ревматоидном артрите. *Проблемы репродукции*. 2022;28(1):149-158 [Panevin TS, Yurenova SV, Zotkin EG, Kosheleva NM. Morphological structure of the placenta as a result of its increment. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(1):149-158 (In Russ.)]. doi: 10.17116/repro20222801114
49. Daraghme DN, Hopkins AM, King C, Abuhelwa AY, Wechalekar MD, Proudman SM, et al. Female reproductive status and exogenous sex hormone use in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab and csDMARDs. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(2):583-595. doi: 10.1093/rheumatology/keac357
50. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: A systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1463-1471. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215920

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

Сметник А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0627-3902>

Зоткин Е.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>