

Менопауза и преждевременная недостаточность яичников при ревматических заболеваниях

Т.С. Паневин^{✉1,2}, А.В. Ледина³⁻⁵, Е.Г. Зоткин¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

⁴Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация по генитальным инфекциям и неоплазии», Москва, Россия;

⁵Клинический госпиталь Лапино «Мать и дитя», д. Лапино, Россия

Аннотация

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) – это клинический синдром, определяемый как потеря функции яичников в возрасте до 40 лет. Среди причин ПНЯ – генетические, обменные нарушения, а также инфекционный или ятрогенный факторы, однако в ряде случаев точную причину установить не удастся. Учитывая возможную ассоциацию недостаточности яичников с аутоиммунными нарушениями, а также обнаружение антител к нормальной ткани яичников в сыворотке крови пациенток с ПНЯ, предполагается, что аутоиммунный механизм является значимой причиной синдрома. Принимая во внимание взаимосвязь между ПНЯ и аутоиммунными заболеваниями, представляется актуальным освещение вопросов взаимовлияния овариальной функции женщин с ПНЯ и ревматических заболеваний (в частности, системной красной волчанки, ревматоидного артрита и системной склеродермии), что представлено в обзоре. Заместительная гормональная терапия может быть рекомендована женщинам с ПНЯ для повышения качества их жизни.

Ключевые слова: преждевременная недостаточность яичников, менопауза, антиовариальные антитела, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, системная склеродермия, ревматические заболевания, заместительная гормональная терапия

Для цитирования: Паневин Т.С., Ледина А.В., Зоткин Е.Г. Менопауза и преждевременная недостаточность яичников при ревматических заболеваниях. Гинекология. 2023;25(4):428–434. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202366

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Menopause and premature ovarian insufficiency in rheumatic diseases: A review

Taras S. Panevin^{✉1,2}, Antonina V. Ledina³⁻⁵, Evgeniy G. Zotkin¹

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Far-East State Medical University, Khabarovsk, Russia;

³People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

⁴Russian Association of Genital Infections and Neoplasia, Moscow, Russia;

⁵Lapino Clinical Hospital "Mother and Child", Lapino, Russia

Abstract

Premature ovarian insufficiency (POI) is a clinical syndrome defined as loss of ovarian function before the age of 40 years. Among the causes of POI are genetic, metabolic disorders, as well as infectious or iatrogenic factors, but in some cases the exact cause cannot be established. Given the possible association of ovarian failure with autoimmune disorders, as well as the detection of antibodies to normal ovarian tissue in the serum of patients with POI, it is assumed that an autoimmune mechanism is a significant cause of the syndrome. Taking into account the relationship between POI and autoimmune diseases, it seems relevant to address the issues of mutual influence of the ovarian function of women with POI and rheumatic diseases (in particular, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and systemic scleroderma), which is presented in this review. Hormone replacement therapy may be recommended for women with POI to improve their quality of life.

Keywords: premature ovarian insufficiency, menopause, anti-ovarian antibodies, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, systemic scleroderma, rheumatic diseases, hormone replacement therapy

For citation: Panevin TS, Ledina AV, Zotkin EG. Menopause and premature ovarian insufficiency in rheumatic diseases: A review. Gynecology. 2023;25(4):428–434. DOI: 10.26442/20795696.2023.4.202366

Введение

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) – это клинический синдром, определяемый как потеря функции яичников в возрасте до 40 лет [1–3]. ПНЯ ассоцииро-

вана с преждевременным истощением фолликулярного аппарата яичников, снижением уровня эстрогенов, что приводит к гипергонадотропинемии, нарушению менструального цикла, аменорее, бесплодию, снижению качества жизни.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Паневин Тарас Сергеевич – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. воспалительных заболеваний суставов, врач-эндокринолог ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», ассистент каф. факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: tarasel@list.ru; ORCID: 0000-0002-5290-156X

Ледина Антонина Виталиевна – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО РУДН, вице-президент Общероссийской общественной организации «РАГИН», врач Клинического госпиталя Лапино «Мать и дитя». E-mail: antoninaledina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6354-0475

Зоткин Евгений Германович – д-р мед. наук, 1-й зам. дир. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». E-mail: ezotkin@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4579-2836

[✉]Taras S. Panevin – Cand. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology, Far-East State Medical University. E-mail: tarasel@list.ru; ORCID: 0000-0002-5290-156X

Antonina V. Ledina – D. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University), Russian Association of Genital Infections and Neoplasia, Lapino Clinical Hospital "Mother and Child". E-mail: antoninaledina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6354-0475

Evgeniy G. Zotkin – D. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology. E-mail: ezotkin@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4579-2836

ни [4]. Диагноз основывается на критериях Европейского общества репродукции человека и эмбриологии, включая в себя аменорею или олигоменорею в течение не менее 4 мес, повышенный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) >25 МЕ/л при двукратной оценке с интервалом 4 нед и низкий уровень эстрадиола [1, 2].

Распространенность ПНЯ достигает 1–2% до 40 лет [1, 5], встречается у 1 из 1 тыс. женщин в возрасте до 30 лет и у 1 из 10 тыс. женщин в возрасте до 20 лет [3, 6]. Среди причин предполагаются генетические и обменные нарушения, инфекционные или ятрогенные факторы, однако в ряде случаев точную причину установить не удается (идиопатическая ПНЯ) [6, 7]. В развитии ПНЯ значимую роль играет аутоиммунный компонент, что подтверждается ассоциацией ПНЯ с различными аутоиммунными нарушениями, обнаружением антител к нормальной ткани яичников в сыворотке крови пациенток с этим заболеванием [8, 9]. Возможность аутоиммунного механизма в некоторых случаях основывается на клинических и терапевтических наблюдениях, а также на иммунологических и гистологических результатах [10–12]. В то же время потенциальная патогенетическая роль антиовариальных антител остается не до конца ясной.

Отмечено, что до 20–30% пациенток с ПНЯ имеют сопутствующие экстрагенитальные аутоиммунные заболевания, такие как гипотиреоз и тиреоидит Хашимото, болезнь Аддисона, системная красная волчанка (СКВ), болезнь Шегрена (БШ), аутоиммунный полигландулярный синдром, болезнь Грейвса и др. [11, 13, 14]. X. Zhen и соавт. (2014 г.) выявили у женщин с ПНЯ повышение уровней сывороточных анти-Jo1 антител и антител к протеиназе-3, которые обнаруживаются у больных системными заболеваниями соединительной ткани и системными васкулитами [15]. У пациентов с ПНЯ обнаруживаются и другие органонеспецифичные антитела, что описано M. Mignot и соавт. (1989 г.). При обследовании 24 женщин положительные антиядерные антитела обнаружены у 42%, антитела против ДНК – у 25%, ревматоидный фактор (РФ) – у 41% и антитела к гладкой мускулатуре – у 53%, а в целом 92% пациентов имели одно или несколько аутоантител без соответствующих клинических признаков аутоиммунного заболевания [16]. Поскольку аутоиммунные заболевания могут длиться в течение значительного времени без каких-либо клинических симптомов, их изучение, иммунологический скрининг и последующее наблюдение за пациентами позволят улучшить подходы к ведению.

В связи с этим особую важность и чрезвычайную актуальность приобретает изучение ПНЯ у женщин с ревматическими заболеваниями (РЗ). Недостаточность овариальной функции встречается у женщин молодого возраста, что может отрицательно влиять на их репродуктивные планы, а позже, при отсутствии заместительной гормональной терапии, приводит к тяжелым отдаленным последствиям. В отечественной литературе изучению менопаузы и влияния РЗ на возраст ее наступления посвящены отдельные публикации, посвященные преимущественно оценке показателей овариального резерва при ревматоидном артрите (РА) и СКВ, а также особенностям репродуктивного статуса при данных заболеваниях [17–19].

В обзоре рассмотрены результаты исследований ПНЯ при трех РЗ: СКВ, РА и системной склеродермии (ССД).

Овариальный резерв и антиовариальные антитела

Ассоциация РЗ и лабораторных отклонений при ПНЯ изучена в ряде исследований, представленных ниже. Так В. Grossmann и соавт. (2020 г.) обследовали 52 женщины с ПНЯ (у 48 – вторичная), из них у 21 (40,4%) пациентки от-

мечено как минимум одно аутоиммунное заболевание: у 17 выявлен аутоиммунный тиреоидит, по 2 пациентки страдали РА, псориатическим артритом и СКВ [20]. При ПНЯ наиболее частым морфологическим субстратом заболевания оказались лимфоцитарный оофорит, а также воздействие овариальных антител на различные компоненты яичника: оплазму, блестящую оболочку, клетки гранулезы, 3β -гидроксистероиддегидрогеназу и рецепторы гонадотропинов [2]. В ретроспективном исследовании 2007 г. показано, что из 37 женщин с БШ у 27% обнаружены антиовариальные антитела (методами иммуноферментного анализа, ELISA), мишенью для которых являлись клетки гранулезы и фолликула, эндотелиальные клетки и фибробласты желтого тела. В группе контроля антител не выявлено, что может свидетельствовать об аутоиммунном оофорите (клиническом или субклиническом) у женщин с БШ [14]. Уже задолго до этого S. Pasoto и соавт. (1999 г.) обнаружили антитела к желтому телу, выявленные у 22% пациенток с СКВ, причем наличие этих антител в возрасте <40 лет коррелировало с повышенным уровнем ФСГ в сыворотке крови, что позволило сделать предположение о начальных ранних изменениях функции яичников у пациенток с СКВ [21].

Одним из важных показателей, отражающих овариальный резерв и прогноз наступления менопаузы, является антимюллеров гормон (АМГ), который относится к семейству трансформирующих факторов роста β и продуцируется клетками гранулезы в фолликулах на ранней стадии их развития, а уровень АМГ имеет относительно постоянные значения вне зависимости от фазы менструального цикла. В исследовании, включившем 24 женщины (средний возраст $34,1 \pm 5,1$ года) с БШ, отмечено достоверное снижение уровня АМГ, числа антральных фолликулов ($p=0,001$), повышение уровня лютеинизирующего гормона ($p=0,019$) по сравнению с аналогичными показателями у 25 здоровых женщин при сопоставимых показателях ФСГ и пролактина. Важно отметить, что по сравнению со здоровыми женщинами у пациенток с БШ продолжительность менструального цикла оказалась значимо короче ($p=0,043$), что является клиническим подтверждением снижения овариальной функции [22].

M. Henes и соавт. (2015 г.) констатировали аналогичные результаты у пациенток с РА (33 пациентки), спондилоартритом (32), болезнью Бехчета (30) без анамнеза использования цитостатиков со средней продолжительностью заболевания 6–7 лет. Во всех 3 группах отмечены более низкие показатели АМГ по сравнению с группой здоровых женщин. Наличие HLA-B27 ассоциировалось с негативным влиянием на овариальный резерв у пациенток, в то время как положительные HLA-B51, РФ и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) не оказывали такого влияния [23].

У 209 женщин с РА, манифестировавшим во время беременности (Pregnancy-Induced Amelioration of Rheumatoid Arthritis – PARA), средний возраст которых составлял $32,1 \pm 3,9$ года (45% – «субфертильны»), медиана АМГ оказалась значимо ($p<0,001$) ниже в сравнении со здоровой контрольной группой и составила 2,5 нг/л (межквартильный диапазон 1,5–4,6), причем у 17% пациентов уровни – ниже 10-го перцентиля, характерного для соответствующего возраста. Уровень АМГ отрицательно коррелировал с уровнем АЦЦП ($p=0,009$) [24].

В исследовании A. Eudy и соавт. (2019 г.) у 75 женщин с РА (средний возраст 32 года) отмечены более низкие уровни АМГ по сравнению с 75 женщинами группы контроля ($-1,05$; 95% доверительный интервал – ДИ $1,09$ – $-0,005$), при этом применение метотрексата (МТ) при РА сопровождалось несколько более низким уровнем АМГ ($p=0,08$) [25].

В то же время в метаанализе, проведенном S. Giambalvo и соавт. (2022 г.), касающемся СКВ, клиническими факторами,

связанными с развитием ПНЯ, отмечены более старший возраст на момент начала терапии и более старший возраст при первичной манифестации аутоиммунного заболевания, при этом на функцию гонад в большей степени влияла кумулятивная доза циклофосфида (ЦФ), вызывая аменорею. Показатели уровней АМГ и антител к желтому телу как индикаторы овариального резерва оказались противоречивыми [26].

При этом изучение уровней антител и АМГ необходимо, поскольку представляются как важные показатели доклинической диагностики ПНЯ у женщин репродуктивного возраста, включающей ультразвуковое исследование яичников и определение уровня АМГ в сыворотке крови. На основании полученных данных вычисляется коэффициент P , рассчитываемый как соотношение F (число антральных фолликулов на 5–7-й день менструального цикла) $\times G$ (концентрация АМГ в абсолютных единицах) к V (возраст женщины в годах). При $P=0,33$ и менее диагностируют преждевременное истощение яичников, что позволяет репродуктологам своевременно рекомендовать определенной категории женщин реализацию репродуктивных планов.

В целом представленные нами и другие опубликованные результаты исследований констатируют снижение овариального резерва и фертильности у женщин с системными аутоиммунными заболеваниями, что подтверждается клиническими, лабораторными и инструментальными данными и может обуславливаться как спецификой заболевания, так и фактом лечебного воздействия.

Системная красная волчанка

СКВ является классической моделью аутоиммунного заболевания и в основном поражает женщин репродуктивного возраста (половое соотношение достигает 1:10) [27]. Редкость дебюта СКВ как до полового созревания, так и после менопаузы, а также склонность к ухудшению течения во время беременности подтверждают предположение, что эстрогены участвуют в патогенезе данного заболевания [28].

Актуальным вопросом остается влияние менопаузы на риск развития и клиническое течение СКВ. Еще в 2005 г. М. Fernández и соавт. констатировали факт, что период постменопаузы связан со снижением активности СКВ [29]. J. Boddaert и соавт. (2004 г.) годом ранее описали, что дебют заболевания после 50 лет связан с менее выраженным поражением внутренних органов и менее тяжелым течением, а также более редкими обострениями системного заболевания [30]. А. Tomić-Lucić и соавт. (2013 г.) подтверждают ранее опубликованные выводы о том, что в постменопаузе реже встречаются такие проявления СКВ, как артрит, эритема в «зоне бабочки» и нефрит, однако, по данным исследователей, у этих пациенток чаще отмечаются серозит, поражение легких и синдром Шегрена [31].

Серьезной проблемой для пациенток с РЗ является преждевременная или ранняя менопауза вследствие возникновения тяжелых осложнений и отдаленных последствий [32]. Так J. Sanches-Guerrero и соавт. (1999 г.) оценили возраст наступления менопаузы у 57 женщин с СКВ: средний возраст составил 41 год, а возраст преждевременной нехирургической менопаузы – 33,3 года [33]. В то же время большинство исследований не связывают снижение овариальной функции только с аутоиммунным заболеванием. В исследовании С. Mok и соавт. (1998 г.) включены 320 больных СКВ, среди них – 34 женщины в постменопаузе с дебютом СКВ до 50 лет. Лечение ЦФ получали 62% женщин, а средний возраст менопаузы у них составил 40,7 года (нижняя граница ранней менопаузы), в то время как у женщин без терапии цитостатиками ПНЯ в возрасте до 35 лет наблюдалась лишь у 6% [34].

По результатам исследования LUMINA (США) у 37 из 316 женщин отмечена преждевременная менопауза. В многофакторном регрессионном анализе возраст начала терапии ЦФ, высокая активность заболевания и техасско-латиноамериканское происхождение стали независимыми факторами ПНЯ [35].

Многие более поздние исследования подтверждают, что ПНЯ в большей степени связана с лечением ЦФ, при этом уровни АМГ и овариального резерва при СКВ показывают расхождения в результатах анализов, однако все подтверждают уменьшение уровня АМГ у женщин, получающих иммунодепрессанты [36, 37].

В поперечном исследовании среди 961 больной СКВ средний возраст наступления менопаузы составлял 46,4 года, а после поправки на курение, терапию цитостатиками значимо не отличался от общей популяции. Ранний возраст наступления менопаузы обусловлен более молодым возрастом манифестации СКВ [38].

Факторы, не связанные с ЦФ, также могут влиять на овариальный резерв у этой группы пациенток. В исследовании В. Lawrenzi соавт. (2011 г.) среди 33 женщин в пременопаузе с СКВ без анамнеза применения ЦФ и 33 здоровых женщин соответствующего возраста обнаружен более низкий средний уровень АМГ, что, по мнению исследователей, может быть признаком негативного влияния СКВ на овариальный резерв [39]. Другое исследование также показало разницу в уровнях АМГ, и отмечен более низкий уровень АМГ при СКВ, который, как и риск невозможности забеременеть, обусловлен возрастом пациенток и воздействием ЦФ [40]. В то же время фармакологическое подавление функции яичников агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона может иметь протективный эффект в отношении ПНЯ [41]. Это еще раз подтверждает важность корректного выбора лечения и своевременной реализации репродуктивных планов женщинами с СКВ.

Таким образом, менопауза при СКВ характеризуется в целом более ранним возрастом наступления по сравнению с общей популяцией. В основе ее развития основное значение имеет анамнез приема ЦФ, кумулятивная доза препарата, а также возраст пациентки на момент его применения. При начале терапии в возрасте до 40 лет и кумулятивной дозе до 10 г ЦФ, по-видимому, не развивается ЦФ-индуцированная ПНЯ [42].

Ревматоидный артрит

РА является распространенным и социально значимым заболеванием, приводящим при отсутствии адекватного лечения к выраженной функциональной недостаточности, значительному снижению качества жизни пациентов. Несмотря на успехи современной медицины, заболеваемость РА растет даже в высокоразвитых странах [43]. РА поражает 0,5–2% взрослого населения и примерно в 2–4 раза чаще встречается у женщин [44, 45]. Более высокая распространенность РА среди женщин отмечается во всех возрастных группах, пик дебюта приходится на возраст 55–64 лет, что практически соответствует периоду пери- и постменопаузы. Средний возраст появления первых клинических симптомов РА – 45 лет, что относительно позже, чем при других аутоиммунных заболеваниях, и позволяет предположить возможную роль дефицита эстрогенов в патогенезе и особенностях течения данного заболевания.

Так, в исследовании, в которое включены 72 женщины в возрасте от 18 до 42 лет с недавним дебютом РА и 509 здоровых пациентов группы контроля, уровень АМГ достоверно не различался и не связан с РФ, АЦЦП, С-реактивным бел-

ком, наличием и количеством эрозий, а также с индексом активности DAS28. По заключению авторов, применение МТ в течение 6 мес наблюдения не оказывало влияния на уровень АМГ и на снижение фертильности в этой группе пациенток [46].

В ряде исследований отмечают более ранний возраст естественной менопаузы у женщин с РА, а также некоторые закономерности в тяжести РА в зависимости от возраста его манифестации [47–49]. В исследовании, проведенном Т. Vanas и соавт., из 749 женщин с РА в постменопаузе заболевание выявлено у 342 – в пременопаузальном периоде, у 407 – в постменопаузе (418 здоровых женщин составили группу контроля). Авторами показано, что у тех женщин, у которых РА манифестировал с пременопаузой, отмечен достоверно более ранний возраст наступления менопаузы ($48,7 \pm 3,87$ года) по сравнению со здоровыми ($51,2 \pm 3,07$ года; $p < 0,001$) и при развитии РА в постменопаузе ($49,99 \pm 2,47$, $p < 0,001$), т.е. возраст менопаузы достоверно коррелировал с возрастом постановки диагноза РА ($R = 0,51$; $p < 0,001$) при манифестации его в периоде менопаузального перехода, но не зависел от возраста менархе, количества беременностей или терапии МТ ($15\text{--}25$ мг/нед). При дебюте РА ≤ 35 лет риск преждевременной менопаузы оказался в 9 раз выше (относительный риск – ОР 9,2, 95% ДИ 1,8–46,9; $p = 0,008$), и отношение шансов – ОШ 9,541, 95% ДИ 1,8–49,8; $p = 0,008$), чем у здоровых женщин, чего не наблюдалось при дебюте РА в возрасте старше 35 лет [48]. Другое исследование: из 134 пациенток с РА (средняя длительность РА $10,1 \pm 3,5$ года; 71,2% пациенток серопозитивны по РФ), у которых менопауза наступила ранее 45 лет, системное заболевание ассоциировалось с мягким/умеренным РФ-негативным фенотипом, т.е. ранняя менопауза связана с более легкой формой РА [49]. Исследования L. Merlino и соавт. (2003 г.) дополнили понимание потенциального вклада гормональных факторов в причину РА, в том числе у пожилых женщин. Результаты исследования показали, что у женщин с возрастом менопаузы в возрасте до 51 года оказался снижен (скорректированный ОР 0,64, 95% ДИ 0,41–1,00) риск развития РА по сравнению с женщинами, у которых менопауза наступила в возрасте до 45 лет, то время как синдром поликистозных яичников в анамнезе (ОР 2,58, 95% ДИ 1,06–6,30) и некоторые другие гормонально-ассоциированные состояния положительно связаны с РА [50].

В то же время в исследовании 534 женщин с РА с преждевременной, ранней и своевременной менопаузой (средний возраст наступления менопаузы $38,5 \pm 6,5$ года): при ранней менопаузе отмечены значимо более высокие показатели боли по оценке Визуальной аналоговой шкалы, более частая серопозитивность РА (ОШ 2,2, 95% ДИ 1,3–3,8) и выраженное снижение качества жизни. При этом важно, что женщины с ранней менопаузой чаще курили (33,3% vs 20,9%; $p = 0,01$) и принимали менопаузальную гормональную терапию (21,1% vs 8,4%; $p < 0,001$), очевидно, эти факты повлияли на течение заболевания [51].

Наблюдение за 600 женщинами с РА и из них за 79 с ранней менопаузой при среднем возрасте ее наступления $40,9 \pm 5,0$ года также показало умеренное по тяжести течение аутоиммунного процесса при ранней менопаузе, более частое выявление ревматоидных узелков в первый год наблюдения (24% vs 13%) и более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 1,59, 95% ДИ 1,08–2,26) [52].

Оценка результатов ретроспективного исследования «случай-контроль» на основе шведского исследования MDSCS (включены 136 женщин с РА, медиана длительности РА – 5,5 года) показала, что ранняя менопауза (≤ 45 лет) – независимый фактор риска развития серонегативного РА по-

сле поправки на курение, уровень образования и длительность грудного вскармливания (ОШ 1,92, 95% ДИ 1,02–3,64). Для серопозитивного РА получены схожие, но статистически незначимые тенденции [53]. Вторичный анализ исследования NHANES III, проведенный среди 182 пациенток с РА, также показал, что преждевременная менопауза ассоциирована с большим шансом развития РА (ОШ 2,53, 95% ДИ 1,41–4,53) [54].

Важное значение в сохранении здоровья и качества жизни пациентов играет правильно подобранное и своевременно начатое лечение. Согласно Российской клинической рекомендациям [45], рекомендациям Американской коллегии ревматологов [55] и Европейской антиревматической лиги [56] МТ является одним из наиболее эффективных базисных противовоспалительных препаратов для лечения РА, обладающих относительно низкой токсичностью и хорошей переносимостью. В российской практике МТ рекомендуется всем пациентам с диагнозом РА как препарат 1-й линии терапии. Результаты исследований констатируют, что не только высокие дозы МТ, обычно используемые в рамках химиотерапии онкологических заболеваний, увеличивают риск нарушения функции яичников [57], но и раннее начало терапии МТ неблагоприятно влияет на овариальный резерв [58]. Важно отметить, что в настоящее время для лечения РА и других РЗ используют малые дозы МТ в течение ограниченного времени, что, по мнению большинства ученых, является безопасным в отношении репродуктивной функции, овариального резерва и здоровья пациентов в целом [46, 48].

Таким образом, большинство исследований подтверждают связь возраста наступления менопаузы с дебютом РА, а особенности течения последнего зависят от возраста выключения менструальной функции. Результаты исследований констатируют более ранний средний возраст наступления менопаузы у женщин с РА, в то время как ранняя и преждевременная менопауза увеличивают риск развития РА, хотя, возможно, и ассоциируются с более мягким течением.

Системная склеродермия

ССД – это редкое прогрессирующее аутоиммунное заболевание соединительной ткани, характеризующееся дисрегуляцией врожденного и адаптивного иммунитета, васкулопатией и генерализованным фиброзом, повышенной выработкой внеклеточного матрикса (коллагена) [59]. В основе патогенеза ССД лежат иммунные нарушения, инициирующие воспаление, а также облитерирующая васкулопатия с нарушениями микроциркуляции. Прогрессирующее течение ССД приводит к развитию фиброзных изменений кожи и внутренних органов, вызывающих нарушения их функции, к значимому снижению качества жизни, психологическим нарушениям, ассоциированным с изменением внешности, что обуславливает необходимость пожизненного приема препаратов с нередким развитием побочных эффектов [60].

Как и большинство аутоиммунных заболеваний, склеродермия гораздо чаще встречается у женщин, чем у мужчин: соотношение заболеваемости в мире у женщин и мужчин колеблется от 3:1 до 8:1 [61]. Недавние сообщения показывают, что распространенность ССД во всем мире среди мужчин составляет 6,0 на 100 тыс. человек, а среди женщин – 28,0 на 100 тыс. человек [62, 63]. Иными словами, как и при большинстве аутоиммунных заболеваний, среди пациентов преобладают женщины, причем у них, как и при других РЗ, отмечен более ранний возраст наступления менопаузы.

Так, при наблюдении за 150 бразильянками с ССД, из них 72 пациентки находились в постменопаузе (61 – с лимити-

рованной и 11 – с диффузной формой), выявлено, что средний возраст наступления менопаузы у них составил 45 лет [64], что в целом не отличается от популяции женщин без РЗ. Однако следует добавить, что данный показатель соответствует нижней границе наступления своевременной менопаузы [65]. Также нужно отметить высокий уровень диспареунии (37%) среди женщин в ССД, что может указывать на низкий уровень эстрогенов у пациенток с этим заболеванием.

G. La Montagna и соавт. (1991 г.) при обследовании 90 женщин с ССД и 90 здоровых пациенток выявили достоверно более высокий процент пациенток в менопаузе в группе с ССД ($p < 0,001$), достоверно более ранее ее наступление, чем в контроле ($p < 0,001$). При этом (у пациенток с ССД по сравнению с показателями контрольной группы) обнаружено значительное снижение содержания минеральных веществ в костной ткани, минеральной плотности костной ткани при отсутствии изменений в метаболизме кальция и связи остеопении со степенью поражения кожи или внутренних органов, что может обуславливаться более ранним наступлением гипоестрогенного состояния и играть определенную роль в индукции остеопении при системном склерозе [66].

В исследовании, проведенном S. Bhaduria и соавт. (1995 г.), также у большинства пациенток с ССД отмечены нарушения менструального цикла, включая преждевременную и раннюю (в 29, 38 и 43 года) менопаузу, сухость во влагалище (71%), изъязвления (23%) и диспареунию (56%) [67].

Таким образом, хотя в большинстве исследований не показано значимой разницы в среднем возрасте наступления менопаузы по сравнению с контрольной группой, показатель соответствовал нижней границе своевременного наступления менопаузы, а у многих пациенток отмечено преждевременное прекращение менструаций. ПНЯ, нарушение синтеза витамина D, а также длительная терапия глюкокортикоидами и ингибиторами протонной помпы при ССД увеличивают риск развития остеопороза и актуализируют применение менопаузальной гормонотерапии при данном заболевании. Заместительная гормональная терапия рекомендуется женщинам с ПНЯ по многим причинам: она облегчает вазомоторные и мочеполовые симптомы и предотвращает потерю костной массы и сердечно-сосудистые заболевания [6].

Заключение

В представленном обзоре на основании различных исследований отмечается более раннее наступление менопаузы у женщин с различными аутоиммунными РЗ в сравнении с общей популяцией. Отмечено, что дефицит половых гормонов может изменять течение РЗ, а также являться дополнительным фактором риска остеопороза. Генез ПНЯ при РЗ может быть обусловлен как аутоиммунным компонентом, так и цитотоксической терапией.

Связанные с менопаузой сердечно-сосудистые риски и риск остеопороза демонстрируют острую необходимость дополнительных исследований для определения типов, сроков лечения, необходимых для снижения частоты и тяжести этих осложнений. Важно уточнение целесообразности и безопасности назначения менопаузальной (заместительной) гормональной терапии женщинам с системными аутоиммунными заболеваниями. Что касается женщин с ПНЯ и РЗ, как представленными в обзоре, так и другими (спондилоартриты, БШ и болезнь Бехчета), важным является дальнейшее углубленное изучение менструальной, репродуктивной функции для понимания характера изменений, происходящих в организме женщин, и их закономерностей для своевременной реали-

зации репродуктивных планов, сохранения качества жизни. Всем женщинам с ПНЯ должен быть предложен скрининг на аутоиммунные заболевания [2].

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа выполнена в рамках фундаментальной научной тематики ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»: «Разработка персонализированной программы лечения рефрактерного ревматоидного артрита на основе изучения молекулярно-генетических и молекулярно-биологических предикторов. Создание и апробация регистра пациентов с ревматоидным артритом, резистентных к базисной противовоспалительной терапии» №1021051503137-7.

Funding source. The research and analysis were carried out within the fundamental research project of Nasonova Institute of Rheumatology "Development of a personalized program for the treatment of refractory rheumatoid arthritis based on the study of molecular genetic and molecular biological predictors. Development and testing of a register of patients with rheumatoid arthritis resistant to basic anti-inflammatory therapy"; №1021051503137-7.

Литература/References

1. European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI; Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016;31(5):926-37. DOI:10.1093/humrep/dew027
2. Адамян Л.В., Пивазян Л.Г., Антонова А.А. Преждевременная недостаточность яичников и аутоиммунитет: есть ли взаимосвязь? *Проблемы репродукции.* 2022;28(6):116-24 [Adamyant LV, Pivazyant LG, Antonova AA. Autoimmunity and premature ovarian insufficiency – up-to-date. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2022;28(6):116-24 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20222806116
3. Chon SJ, Umair Z, Yoon MS. Premature Ovarian Insufficiency: Past, Present, and Future. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:672890. DOI:10.3389/fcell.2021.672890
4. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В., и др. Аменорея и олигоменорея. Клинические рекомендации. М.: Российское общество акушеров-гинекологов, 2021 [Adamyant LV, Andreeva EN, Artyumuk NV, et al. Amenoreia i oligomenoreia. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov, 2021 (in Russian)].
5. Кравченко Е.Н., Воронцова М.С. Преждевременная недостаточность яичников, современный взгляд на проблему. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2022;88(1):4-10 [Kravchenko EN, Vorontsova MS. Premature ovarian insufficiency: modern view of the problem. *Mat' i ditia v Kuzbasse.* 2022;88(1):4-10 (in Russian)]. DOI:10.24412/2686-7338-2022-1-4-10

6. Ishizuka B. Current Understanding of the Etiology, Symptomatology, and Treatment Options in Premature Ovarian Insufficiency (POI). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:626924. DOI:10.3389/fendo.2021.626924.
7. Christin-Maitre S, Givony M, Albarel F, et al. Position statement on the diagnosis and management of premature/primary ovarian insufficiency (except Turner Syndrome). *Ann Endocrinol (Paris)*. 2021;82(6):555-71. DOI:10.1016/j.ando.2021.09.001.
8. Адамян Л.В., Пивазян Л.Г. Междисциплинарный подход и современное состояние вопроса о преждевременном старении яичников (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2023;29(1):94-103 [Adamyan LV, Pivazyan LG. Interdisciplinary approach and the current state of the issue of premature ovarian aging (literature review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2023;29(1):94-103 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20232901194
9. Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С., Ахматова Р.Р., и др. Преждевременная недостаточность яичников: от основ патогенеза к перспективам в лечении. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(5):100-7 [Andreeva EN, Absatarova YS, Akhmatova RR, et al. Primary ovarian insufficiency: from basis of pathogenesis to treatment perspectives. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2021;20(5):100-7 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2021-5-100-107
10. Forges T, Monnier-Barbarino P, Faure GC, Bénédicte MC. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology. *Hum Reprod Update*. 2004;10(2):163-75. DOI:10.1093/humupd/dmh014
11. Domniz N, Meirou D. Premature ovarian insufficiency and autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019;60:42-55. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2019.07.008.
12. Euthymiopoulou K, Aletras AJ, Ravazoula P, et al. Antiovarian antibodies in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatol Int*. 2007;27(12):1149-55. DOI:10.1007/s00296-007-0364-z
13. Szeliga A, Calik-Ksepka A, Maciejewska-Jeske M, et al. Autoimmune Diseases in Patients with Premature Ovarian Insufficiency – Our Current State of Knowledge. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2594. DOI:10.3390/ijms22052594
14. Паневин Т.С., Молашенко Н.В., Трошина Е.А., Головенко Е.Н. Аутоиммунный полиглангулярный синдром взрослых: современные представления о предикторах развития поражения миокарда и диагностика компонентов заболевания. *Клиническая и экспериментальная тиреологическая*. 2018;14(2):92-9 [Panevin TS, Molashenko NV, Troshina EA, Golovenko EN. Autoimmune polyglandular syndrome of adults: current ideas about predictors development of damage of a myocardium and diagnostics of components of a disease. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2018;14(2):92-9 (in Russian)]. DOI:10.14341/ket9641
15. Zhen X, Qiao J, Li R, et al. Serologic autoimmunologic parameters in women with primary ovarian insufficiency. *BMC Immunol*. 2014;15:11. DOI:10.1186/1471-2172-15-11
16. Mignot MH, Schoemaker J, Kleingeld M, et al. 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
17. Власова Г.А., Перминова С.Г., Кошелева Н.М., Веюкова М.А. Влияние терапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний на репродуктивную функцию. *Акушерство и гинекология*. 2021;7:53-60 [Vlasova GA, Perminova SG, Kosheleva NM, Veyukova MA. Impact of therapy for autoimmune rheumatic diseases on reproductive function. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;7:53-60 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2021.7.53-60
18. Перминова С.Г., Власова Г.А., Кошелева Н.М. Репродуктивная функция у женщин с ревматоидным артритом: влияние заболевания и терапии метотрексатом на уровень антимюллерова гормона. *Акушерство и гинекология*. 2020;4:104-10 [Perminova SG, Vlasova GA, Kosheleva NM. Reproductive function of women with rheumatoid arthritis: the effect of the disease and methotrexate therapy on the serum level of anti-Müllerian hormone. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;4:104-10 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2020.4.104-110
19. Алекберова З.С., Егорова О.Н., Голоева Р.Г., Черкасова М.В. Антимюллеров гормон при системной красной волчанке. *Современная ревматология*. 2021;15(1):105-10 [Alekbberova ZS, Egorova ON, Goloeva RG, et al. Anti-Müllerian hormone in systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):105-10 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2021-1-105-110
20. Grossmann B, Saur S, Rall K, et al. Prevalence of autoimmune disease in women with premature ovarian failure. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020;25(1):72-5. DOI:10.1080/13625187.2019.1702638
21. Pasoto SG, Viana VS, Mendonca BB, et al. Anti-corpus luteum antibody: a novel serological marker for ovarian dysfunction in systemic lupus erythematosus? *J Rheumatol*. 1999;26(5):1087-93.
22. Karakus S, Sahin A, Durmaz Y, et al. Evaluation of ovarian reserve using anti-müllerian hormone and antral follicle count in Sjögren's syndrome: Preliminary study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(2):303-7. DOI:10.1111/jog.13216
23. Henes M, Froeschlin J, Taran FA, et al. Ovarian reserve alterations in premenopausal women with chronic inflammatory rheumatic diseases: impact of rheumatoid arthritis, Behçet's disease and spondyloarthritis on anti-Müllerian hormone levels. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(9):1709-12. DOI:10.1093/rheumatology/kev124
24. Brouwer J, Dolhain RJ, Hazes JM, et al. Reduced Ovarian Function in Female Rheumatoid Arthritis Patients Trying to Conceive. *ACR Open Rheumatol*. 2019;1(5):327-35. DOI:10.1002/acr2.11043
25. Eudy AM, McDaniel G, Hurd WW, Clowse ME. Fertility and Ovarian Reserve among Women with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2019;46(5):455-9. DOI:10.3899/jrheum.180176
26. Giambalvo S, Garaffoni C, Silvagni E, et al. Factors associated with fertility abnormalities in women with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2022;21(4):103038. DOI:10.1016/j.autrev.2022.103038
27. Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, Gershwin ME. The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2010;9(5):A277-87. DOI:10.1016/j.autrev.2009.12.008
28. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Use of exogenous estrogens in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2001;30(6):426-35. DOI:10.1053/sarh.2001.22498
29. Fernández M, Calvo-Alén J, Alarcón GS, 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):1655-64. DOI:10.1002/art.21048
30. Boddaert J, Huong DLT, Amoura Z, et al. 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):348-59. DOI:10.1097/01.md.0000147737.57861.7c
31. Tomic-Lucic A, Petrovic R, Radak-Perovic M, et al. Late-onset systemic lupus erythematosus: clinical features, course, and prognosis. *Clin Rheumatol*. 2013;32(7):1053-8. DOI:10.1007/s10067-013-2238-y
32. Talsania M, Scofield RH. Menopause and Rheumatic Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(2):287-302. DOI:10.1016/j.rdc.2016.12.011
33. Sanches-Guerrero J, Romero-Diaz J, Mendoza-Fuentes A, et al. Menopause in systemic lupus erythematosus. Age at menopause and clinical characteristics. *Arthritis Rheum*. 1999;42 Suppl. 9:205.
34. Mok CC, Lau CS, Ho CT, et al. Safety of hormonal replacement therapy in postmenopausal patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 1998;27(5):342-6. DOI:10.1080/0300974985015435
35. González LA, Pons-Estel GJ, Zhang JS, et al. 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):184-6. DOI:10.1177/0961203308098988
36. Mayorga J, Alpizar-Rodríguez D, Prieto-Padilla J, et al. Prevalence of premature ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016;25(7):675-83. DOI:10.1177/0961203315622824
37. Di Mario C, Petricca L, Gigante MR, et al. Anti-Müllerian hormone serum levels in systemic lupus erythematosus patients: Influence of the disease severity and therapy on the ovarian reserve. *Endocrine*. 2019;63(2):369-75. DOI:10.1007/s12020-018-1783-1

38. Alpizar-Rodríguez D, Romero-Díaz J, Sánchez-Guerrero J, et al. Age at natural menopause among patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(11):2023-9. DOI:10.1093/rheumatology/keu222
39. Lawrenz B, Henes J, Henes M, et al. Impact of systemic lupus erythematosus on ovarian reserve in premenopausal women: evaluation by using anti-Muellerian hormone. *Lupus*. 2011;20(11):1193-7. DOI:10.1177/0961203311409272
40. Morel N, Bachelot A, Chakhtoura Z, et al. 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):3785-92. DOI:10.1210/jc.2013-1235
41. Marder W, McCune WJ, Wang L, et al. Adjunctive GnRH-a treatment attenuates depletion of ovarian reserve associated with cyclophosphamide therapy in premenopausal SLE patients. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(8):624-7. DOI:10.3109/09513590.2011.650752
42. 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):831-7. DOI:10.1002/1529-0131(199805)41:5<831::AID-ART9>3.0.CO;2-1
43. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, 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):1463-71. DOI:10.1136/annrheumdis-2019-215920
44. Prasad P, Verma S, Surbhi, et al. Rheumatoid arthritis: advances in treatment strategies. *Mol Cell Biochem*. 2023;478(1):69-88. DOI:10.1007/s11010-022-04492-3
45. Насонов Е.Л., Лила А.М., Каратеев Д.Е., и др. Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации. М.: Ассоциация ревматологов России, Российская ревматологическая ассоциация «Надежда», 2021 [Nasonov EL, Lila AM, Karateyev DE, et al. Revmatoidnyi artrit. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Assotsiatsiia revmatologov Rossii, Rossiiskaia revmatologicheskaiia assotsiatsiia "Nadezhda", 2021 (in Russian)].
46. Brouwer J, Laven JS, Hazes JM, et al. Levels of serum anti-Müllerian hormone, a marker for ovarian reserve, in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(9):1534-8. DOI:10.1002/acr.22013
47. Del Junco DJ, Annegers JF, Coulam CB, Luthra HS. The relationship between rheumatoid arthritis and reproductive function. *Br J Rheumatol*. 1989;28 Suppl. 1:33-45. DOI:10.1093/rheumatology/xxviii.suppl_1.33
48. Banas T, Hajdyla-Banas I, Pitynski K, et al. Age at natural menopause in women on long-term methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Menopause*. 2016;23(10):1130-8. DOI:10.1097/GME.0000000000000674
49. Pikwer M, Nilsson JÅ, Bergström U, et al. Early menopause and severity of rheumatoid arthritis in women older than 45 years. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(4):R190. DOI:10.1186/ar4021
50. Merlino LA, Cerhan JR, Criswell LA, et al. Estrogen and other female reproductive risk factors are not strongly associated with the development of rheumatoid arthritis in elderly women. *Semin Arthritis Rheum*. 2003;33(2):72-82. DOI:10.1016/s0049-0172(03)00084-2
51. Wong LE, Huang WT, Pope JE, 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):616-23. DOI:10.1002/acr.22494
52. Pfeifer EC, Crowson CS, Amin S, et al. The influence of early menopause on cardiovascular risk in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2014;41(7):1270-5. DOI:10.3899/jrheum.131234
53. Pikwer M, Bergström U, Nilsson JÅ, et al. Early menopause is an independent predictor of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):378-81. DOI:10.1136/ard.2011.200059
54. Beydoun HA, el-Amin R, McNeal M, et al. Reproductive history and postmenopausal rheumatoid arthritis among women 60 years or older: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Menopause*. 2013;20(9):930-5. DOI:10.1097/GME.0b013e3182a14372
55. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(7):924-39. DOI:10.1002/acr.24596
56. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):492-509. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-204573
57. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 1996;14(5):1718-29. DOI:10.1200/JCO.1996.14.5.1718
58. Eudy AM, McDaniel G, Hurd WW, Clowse ME. Fertility and Ovarian Reserve among Women with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 2019;46(5):455-9. DOI:10.3899/jrheum.180176
59. Аняньева Л.П. Новые направления в лечении системной склеродермии (системного прогрессирующего склероза). Доктор. Ру. 2021;20(7):32-9 [Ananieva LP. New Approaches in Management of Generalized Scleroderma (Progressive Systemic Sclerosis). *Doctor.Ru*. 2021; 20(7):32-9 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2021-20-7-32-39
60. Аняньева Л.П. Лечение системной склеродермии с учетом национальных рекомендаций и рекомендаций Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (EULAR). *Фарматека*. 2014;21(10):79-86 [Ananieva LP. Lecheniie sistemnoi sklerodermii s uchetoм natsional'nykh rekomendatsii i rekomendatsii Evropeiskoi ligi po bor'be s revmatizmom (EULAR). *Farmateka*. 2014;21(10):79-86 (in Russian)].
61. Hughes M, Pauling J, Armstrong-James L, et al. Gender-related differences in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2020;19:102494. DOI:10.1016/j.autrev.2020.102494
62. Bairkdar M, Rossides M, Westerlind H, et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2021;60:3121-33. DOI:10.1093/rheumatology/keab190
63. Kowalska-Kępczyńska A. Systemic Scleroderma-Definition, Clinical Picture and Laboratory Diagnostics. *J Clin Med*. 2022;11(9):2299. DOI:10.3390/jcm11092299
64. Sampaio-Barros PD, Samara AM, Marques Neto JF. Gynaecologic history in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2000;19(3):184-7. DOI:10.1007/s100670050152
65. Адамьян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А., и др. Менопауза и климатерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. М.: Российское общество акушеров-гинекологов, 2021 [Adamian LV, Andreeva EN, Apolikhina IA, et al. Menopauza i klimaktericheskoe sostoiianie u zhenshchiny. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow: Rossiiskoie obshchestvo akusherov-ginekologov, 2021 (in Russian)].
66. 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
67. Bhadauria S, Moser DK, Clements PJ, et al. Genital tract abnormalities and female sexual function impairment in systemic sclerosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(2 Pt. 1):580-7. DOI:10.1016/0002-9378(95)90576-6

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.04.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.12.2023