

Ревматоидный артрит в менопаузе: вопросов больше, чем ответов

А.З. Хашукова^{1✉}, ORCID: 0000-0001-7591-6281, azk05@mail.ru

А.В. Наумов^{1,2}, ORCID: 0000-0002-6253-621X, nanton78@gmail.com

А.Д. Мешков², alexeymeshkov@mail.ru

О.В. Рассохина¹, olesya.babariko@bk.ru

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

Резюме

Статья посвящена актуальной проблеме – ревматоидному артриту (РА), симптомы которого манифестируют у женщин в период перименопаузы. Как свидетельствуют литературные данные, зачастую именно в период угнетения репродуктивной функции у женщин заболевание впервые проявляет себя. РА существенно влияет на прогноз ожидаемой продолжительности жизни женщины и ее качество. Клинические и патогенетические взаимосвязи аутоиммунных заболеваний (одним из которых является РА) и особенностей менопаузы изучены недостаточно и нуждаются в исследовании. В основной работы, посвященные проблеме, представляют собой эпидемиологические исследования и изучение взаимосвязей уровней половых гормонов и медиаторов воспаления, специфичных для РА.

Представленный литературный обзор об особенностях дебюта и течения заболевания у женщин в менопаузе посвящен физиологическим предпосылкам и механизмам развития РА у женщин в период менопаузы. Наиболее принятыми в литературе объяснениями, характеризующими взаимосвязь изменений при менопаузе и РА, являются доводы о протективном действии эстрогенов на клетки костно-мышечной системы и возможностях эстрогенов влиять на интенсивность инфламеджинга (системного воспаления низкой интенсивности, связанного с возрастом). В случае развития РА в пожилом возрасте выявляются более высокие показатели ИЛ-6 и более низкие – ФНО-α. Этот факт дает основание для выбора базисной терапии в пользу гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 – тоцилизумаба.

Обзор может быть интересен как практикующим ревматологам, неврологам, так и гинекологам и врачам общей практики.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, менопауза, перименопауза, тоцилизумаб, остеопороз, остеопения, системное воспаление, эстрогены, заместительная гормональная терапия

Для цитирования: Хашукова А.З., Наумов А.В., Мешков А.Д., Рассохина О.В. Ревматоидный артрит в менопаузе: вопросов больше, чем ответов. *Медицинский совет*. 2021;(10):140–146. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-140-146>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Rheumatoid arthritis of menopause: there are more questions than answers

Asiyat Z. Khashukova^{1✉}, ORCID: 0000-0001-7591-6281, azk05@mail.ru

Anton V. Naumov^{1,2}, ORCID: 0000-0002-6253-621X, nanton78@gmail.com

Aleksey D. Meshkov², alexeymeshkov@mail.ru

Olesya V. Rassokhina¹, olesya.babariko@bk.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Russian Gerontological Research and Clinical Center; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia

Abstract

The article is devoted to an urgent issue – rheumatoid arthritis (RA). The symptoms of arthritis appear in women during menopause. Literature data show that it is often during period of poor reproductive function that the disease first manifests itself in women. RA significantly affects the prognosis of women's life expectancy and quality. The clinical and pathogenetic relationships between autoimmune diseases (one of which is RA) and the features of menopause remain poorly understood and require research. Basically, papers devoted to the problem present epidemiological studies and the study of the relationships between sex hormones levels and inflammatory mediators that are specific to RA.

A literature review on the features of the onset and course of rheumatoid arthritis in menopausal women is presented. The most accepted in the literature explanations characterizing the relationship between changes during menopause and RA are arguments about the protective effect of estrogens on the cells of the musculoskeletal system and the ability of estrogens to influence the intensity of inflammation (systemic inflammation of low intensity associated with age). In the case of the development of rheumatoid arthritis in old age, higher levels of IL-6 and lower TNFα are revealed. This fact gives rise to the choice of basic therapy in favor of a humanized monoclonal antibody to the human interleukin-6 receptor – tocilizumab.

The review may be of interest to both practising rheumatologists, neurologists, and gynecologists and general practitioners.

Keywords: rheumatoid arthritis, menopause, perimenopause, tocilizumab, osteoporosis, osteopenia, systemic inflammation, estrogens, hormone replacement therapy

For citation: Khashukoeva A.Z., Naumov A.V., Meshkov A.D., Rassokhina O.V. Rheumatoid arthritis of menopause: there are more questions than answers. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(10):140–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-10-140-146>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Менопауза – критический период в жизни женщины, определяющий течение старения, функциональный и физический статусы в последующие годы жизни. Патологические особенности перименопаузального периода могут негативно сказаться на продолжительности и качестве жизни женщины. Особую роль в преодолении перименопаузального периода играют накопленные факторы риска и генетические особенности женского организма. Очевидно, что именно в этот временной промежуток резко увеличивается риск развития целого ряда заболеваний. Многочисленные исследования последних лет позволили установить достоверное увеличение кардиометаболических рисков, рисков патологии костно-мышечной системы и целого спектра гинекологических заболеваний у женщин в период менопаузы.

Однако в значительно меньшей степени обсуждаются клинические и патогенетические взаимосвязи аутоиммунных заболеваний и особенностей менопаузы. В частности ревматоидный артрит (РА), являющийся одним из самых частых системных заболеваний соединительной ткани, нередко дебютирует именно в период перименопаузы, что существенно влияет на прогноз ожидаемой продолжительности жизни и ее качество. В доступной литературе крайне ограничено освещены вопросы взаимовлияния РА и менопаузы. В основном представлены исследования по эпидемиологии и взаимосвязям уровней половых гормонов и медиаторов воспаления, специфичных для РА. Наиболее принятыми в литературе объяснениями, характеризующими взаимосвязь изменений при менопаузе и РА, являются идеи о протективном действии эстрогенов на клетки костно-мышечной системы и возможностях эстрогенов влиять на интенсивность инфламмейджинга (системного воспаления низкой интенсивности, связанного с возрастом). Однако этого, очевидно, мало для планирования персонализированной терапии РА у женщин в менопаузе, и требуется проведение дополнительных многоплановых исследований данной проблематики с целью улучшения понимания патогенетических взаимосвязей и клинических особенностей РА у женщин в период менопаузы.

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

РА – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, поражающее соединительную ткань, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и сокращению продолжи-

тельности жизни пациентов [1]. Развитие необратимых изменений в опорно-двигательном аппарате приводит к ухудшению качества жизни пациентов, что проявляется в изменении привычного образа жизни, взаимоотношений в семье, рабочем коллективе [2].

РА поражает около 1% населения, при этом соотношение женщин и мужчин составляет приблизительно 6 : 1 среди молодых пациентов [3] и приближается к 1 : 1 с увеличением возраста [4]. Дебют болезни наблюдается существенно позже, чем у пациентов с системной красной волчанкой или анкилозирующим спондилитом и чаще всего происходит у женщин в период перименопаузы [5]. Интересным является тот факт, что дебют РА у женщин констатируется в более поздний период по сравнению с мужчинами [6]. Пик заболеваемости РА у женщин совпадает с перименопаузальным периодом, что предполагает связь между дефицитом эстрогена и развитием РА. При РА острые, угрожающие жизни внесуставные проявления встречаются редко, однако продолжительность жизни у пациентов с РА меньше по сравнению с общей популяцией за счет ассоциированных сердечно-сосудистых, инфекционных и гематологических заболеваний, поражений почек [5].

Патогенез развития РА связан с цитруллинированием белков, т. е. с заменой нормальной аминокислоты аргинина на атипичную – цитруллин – под воздействием фермента пептидил-аргинин-дезаминазы, который вырабатывается в ответ на курение, гипоксию, инфекцию полости рта. Иммуный ответ, вырабатываемый на цитруллинированные белки, проявляется синтезом антитела к цитруллинированным белкам (АЦБ). Активированные клетки начинают вырабатывать провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, активация выработки Т-хелперов 1-го и 17-го типа (Th1, Th17), которые в свою очередь приводят к выработке ИЛ-2, ФНО-α, ИФН, ИЛ-17, ИЛ-21, и происходит активация В-лимфоцитов. В-лимфоциты трансформируются в плазматические клетки, начинают продуцировать аутоантитела, одновременно с этим происходит активация тучных клеток, которые секретируют медиаторы воспаления (гепарин, серотонин и др.). В результате эти механизмы приводят к экссудативно-пролиферативному воспалению синовиальной оболочки сустава (синовиту) с образованием лимфоцитарных инфильтратов, накоплением макрофагов, пролиферацией клеток синовиальной оболочки и фибробластов с образованием агрессивной ткани – паннуса. Клетки паннуса выделяют протеолитические ферменты, разрушающие хрящ, одновременно с этим на фоне гиперпродукции провоспалительных цитокинов происходит активация остеокластов, что ведет к деструкции костной ткани с образованием эрозий [7].

ВЗАИМОСВЯЗЬ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА И ХАРАКТЕРНЫХ ДЛЯ МЕНОПАУЗЫ ИЗМЕНЕНИЙ

К настоящему времени установлены особенности патологического иммунного ответа у женщин, заключающиеся в интенсификации процесса образования антител, синтеза интерферона γ , ИЛ-1 и ИЛ-10, ФНО- α (бифазной регуляции) и клеточно-опосредованного ответа на иммуннизацию, нарушении В-клеточного репертуара, изменении соотношения иммунокомпетентных клеток CD4+/CD8+, более высоком уровне иммуноглобулина М, некорректном Th1-/Th2-зависимом синтезе цитокинов вследствие высокой концентрации кортикостероидных гормонов (кортикостерона, кортизола) [8].

Особенности влияния эстрогенов на аутоиммунный воспалительный процесс были продемонстрированы при изучении беременных женщин с РА. У 75% женщин с РА активность заболевания снижается во время беременности при высоком уровне женских половых гормонов [9–12]. Напротив, после родов болезнь часто обостряется [10].

Ряд эпидемиологических исследований определил раннюю менопаузу независимым предиктором развития РА, в структуре которого чаще отмечается серонегативный. Кроме того, установлено, что раннее менархе снижает риск развития РА [13].

В одном исследовании 96 небеременных женщин с РА были разделены на три группы: в репродуктивном возрасте (18–45 лет), предменопаузе (46–53 года) и постменопаузе (54–70 лет). Изучались концентрации 17β -эстрадиола (17β -E2), интерлейкина-1 β (IL-1 β) и антициклического цитруллированного пептида с помощью иммуносорбентного анализа ферментов. В результате было выявлено, что дефицит 17β -E2 привел к увеличению цитокина IL-1 β [14]. IL-1 β является одним из наиболее критических провоспалительных цитокинов, связанных с патогенезом РА. В целом ряд исследований показывает, что более низкий уровень эстрогена связан с прогрессированием РА. Однако ряд других исследователей предполагает, что дебют РА в перименопаузе является случайным временным совпадением [15].

Следует признать, что на сегодняшний день недостаточно изучен вопрос о влиянии на иммунную систему дефицита эстрогенов, поэтому и высказаться однозначно о роли менопаузы в развитии аутоиммунных заболеваний не представляется возможным [16]. Вероятно, генетически детерминированный аутоиммунный процесс при наступлении менопаузы и соответствующего возраста может играть роль в дебюте РА. Результаты исследований показали, что дебют РА в более старшем возрасте приводит к прогрессированию тяжести заболевания, измеряемой оценкой активности заболевания DAS-28 (Disease Activity Score – индекс активности заболевания), рентгенографическим прогрессированием и оценкой HAQ (Health Assessment Questionnaire – опросник оценки здоровья) [17]. Более того, установлено, что более поздний дебют РА у женщин в менопаузе достоверно повышает частоту инвалидизации пациенток данной категории [18].

У пациенток с РА и менопаузой высок риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, поражения почек, остеопороза, инфекционных и гематологических осложнений, существенно влияющих на риск смерти [19]. Именно риски данных заболеваний и определяют высокий интерес к изучению клинической и патогенетической взаимосвязи РА и менопаузы. Можно предположить, что заместительная гормональная терапия могла бы существенно повлиять на снижение тяжести самого РА и ассоциированных с ним соматических заболеваний. К сожалению, ряд критических обзоров, опубликованных по данной проблеме, не находят достоверных подтверждений указанному предположению [20]. Напротив, в одном из крупных исследований сообщено о негативном влиянии заместительной гормональной терапии на риск дебюта РА [21]. Несмотря на то что пока не получено достоверных сведений о позитивном влиянии заместительной гормональной терапии на течение РА, существует устойчивое мнение, что применение этого лечения при данном заболевании вполне оправдано. Указывается, что заместительная гормональная терапия при РА не только предотвращает снижение минеральной плотности костей, но и улучшает трофику мышц, связочного аппарата, деятельность центральной нервной системы, что приводит к повышению скорости психомоторных реакций, нормализации центральной интеграции поступающих извне сенсорных импульсов (улучшается координация движений, снижается риск падений) и нормализации общего самочувствия пациенток [22].

Более того, у женщин, помимо РА, следует учитывать ряд дополнительных факторов риска, определяющих вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, инфекционных и иных заболеваний с высоким уровнем смертности [23]. К серьезным факторам риска следует отнести курение, злоупотребление алкоголем, избыточную массу тела, гиподинамию, а их устранение, очевидно, может снизить риск развития и тяжесть ассоциированных с РА соматических заболеваний. Доказано, что риск развития РА у пациенток с избыточной массой тела существенно выше, чем у пациенток с нормальной массой тела, поскольку ожирение – это дополнительный субстрат для синтеза провоспалительных цитокинов. Так, у пациенток с индексом массы тела более 30 кг/м², не страдавших хроническими заболеваниями, зафиксированы высокие концентрации маркеров воспаления уже на предклинической стадии, уровень лейкоцитов увеличен на 15%, С-реактивного белка – на 60%, амилоида А – на 36%, ИЛ-6 – на 46%, ФНО- α – на 28%, скорость оседания эритроцитов – на 20% [24].

ПЕРСПЕКТИВЫ ПЕРСОНИФИКАЦИИ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Хорошо известно, что терапия РА заключается в рациональном подборе базисной терапии. Многие годы обсуждалось назначение метотрексата и глюкокортикостероидов. С бурным развитием фармацевтических возможностей генно-инженерной терапии в последние десятилетия стали

доступны моноклональные антитела, таргетно подавляющие цитокины, участвующие в воспалении. Моноклональные антитела против ФНО- α были первыми революционными средствами в терапии РА, снижающими число обострений, и позволили добиваться стойких ремиссий у пациентов.

В случае развития РА в пожилом возрасте выявляются более высокие показатели ИЛ-6 и более низкие – ФНО- α [25]. Этот факт дает основание к выбору базисной терапии в пользу гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору ИЛ-6 – тоцилизумаба. Гиперпродукция ИЛ-6 рассматривается как доказанный компонент иммунопатогенеза обширного круга заболеваний, поэтому стоит предположить, что его использование при РА у женщин в менопаузе позволит снизить риск и тяжесть ассоциированных соматических заболеваний, что в перспективе может существенно улучшить прогноз у данной категории пациенток.

Регулирующие эффекты ИЛ-6 связаны с нейроэндокринной системой (циркадные ритмы, когнитивные и эмоциональные нарушения, депрессия, боль, бессонница, усталость), эмбриогенезом, миогенезом, регенерацией клеток печени, поджелудочной железы и кишечника (барьерная функция эпителиальных клеток), сосудистого эндотелия, транспорта железа (анемия хронического воспаления), метаболизма глюкозы и липидов и др. Гиперпродукция ИЛ-6 играет роль в онкогенезе, метастазировании, раковой кахексии, резистентности к противоопухолевой терапии.

Плейотропные биологические эффекты ИЛ-6 определяются уникальной сигнальной системой, включающей ИЛ-6-рецепторы и нисходящие сигнальные молекулы [26].

При различных клинических субтипах РА тоцилизумаб (в комбинации с метотрексатом) в виде парентеральных или подкожных инъекций не уступает по эффективности другим биологическим препаратам, а его применение позволяет преодолеть резистентность к ингибиторам ФНО- α [27]. К достоинствам тоцилизумаба следует отнести более высокую эффективность при монотерапии по сравнению с другими биологическими препаратами, по крайней мере ингибиторами ФНО- α [28].

Данные исследований OPTION и TOWARD ($n = 1\,008$) свидетельствуют о быстром развитии клинического эффекта после первой инфузии тоцилизумаба [29, 30]. Спустя 4 нед. улучшение на 20, 50 и 70% по критериям Американской коллегии ревматологов наблюдалось соответственно у 34,7, 11,0 и 2,9% пациентов, получавших тоцилизумаб, и у 13,6, 1,8 и 0% в группе сравнения ($p < 0,0001$). Через 2 нед. у пациентов, получавших тоцилизумаб, значение индекса DAS-28 снизилось на 1,6 балла, а в группе сравнения – на 0,44 балла ($p < 0,0001$). Это соответствовало снижению концентрации СРБ на 22,4 и 0,44 мг/л и увеличению концентрации гемоглобина на 6,7 и 1,3 г/л соответственно ($p < 0,0001$).

Данные регистров реальной клинической практики поддерживают эффективность монотерапии тоцилизумабом. Констатируется отсутствие разницы для групп монотерапии и комбинированной терапии. Частота положительного ответа на терапию сопоставима с данными,

полученными в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) (рис. 1) [31].

Кроме того, данные реальной клинической практики свидетельствуют об устойчивом профиле безопасности тоцилизумаба (рис. 2) [32].

В отношении тоцилизумаба получены данные, демонстрирующие способность предотвращать снижение массы костной ткани у пациентов с АЦЦП-позитивным (АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду) РА [33, 34], что может служить дополнительным основанием для использования именно этого препарата в данной подгруппе пациентов.

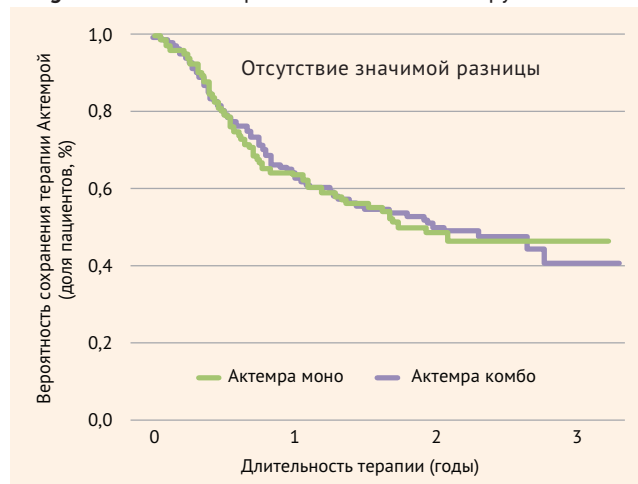
Более того, продемонстрирована эффективность тоцилизумаба при васкулитах крупных артерий: гигантском артериите в сочетании с ревматической полимиалгией и артериите Такаясу, в развитии которых ведущую роль играет гиперсинтез ИЛ-6 [35]. В РКИ отмечены развитие стойкой ремиссии и снижение дозы глюкокортикостероидов [36].

В исследовании тоцилизумаба было показано, что у пациентов при его добавлении отмечалось положительное влияние на минеральную плотность кости, однако важно отметить, что сравнение проводилось у пациентов, сохранявших активность заболевания на фоне стандартной терапии метотрексатом [37]. При прямом сравнении групп пациентов, получавших лечение анти-ФНО-препаратами, абатацептом и тоцилизумабом, существенных различий риска переломов выявлено не было, но в исследовании были включены не только женщины в постменопаузе [38]. В другом исследовании [39, 40] пациентов с РА, получавших деносумаб, небольшое преимущество было показано для группы тоцилизумаба.

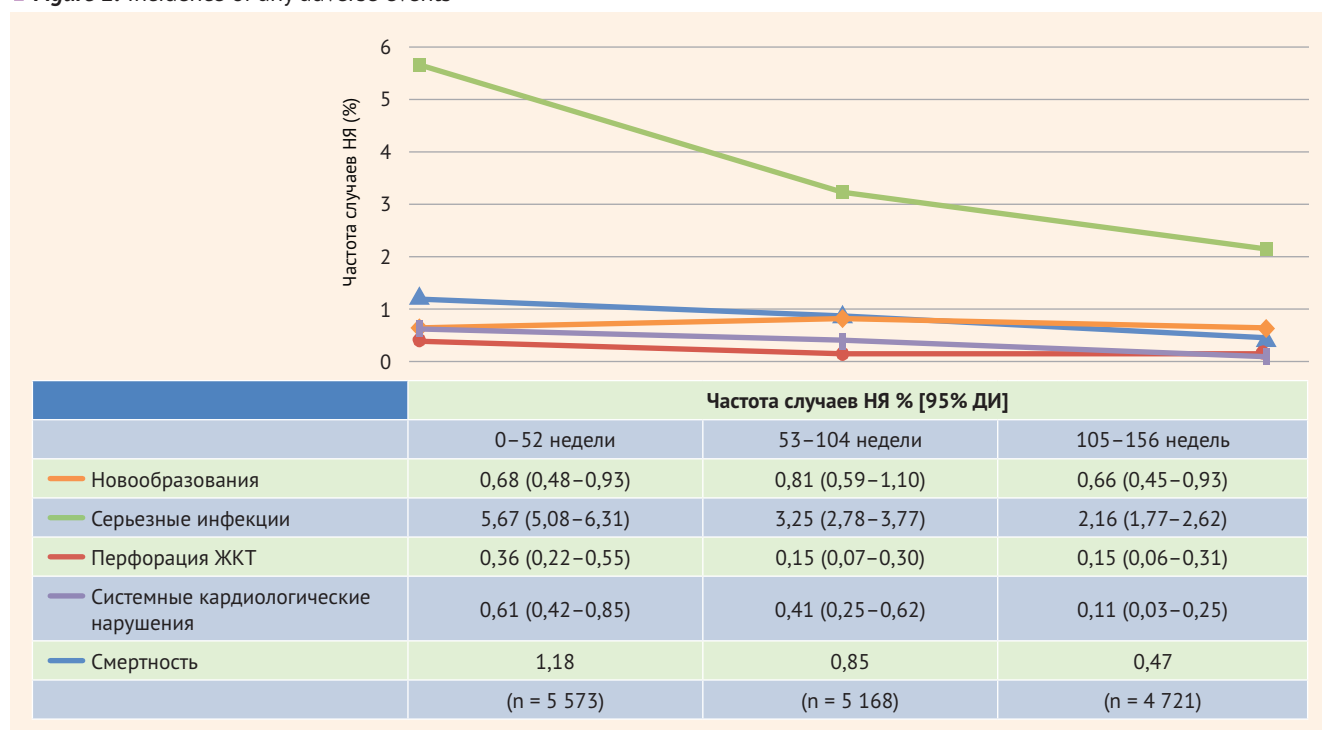
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные позволяют предположить, что период перименопаузы нередко совпадает с дебютом РА. Патологические особенности менопаузы могут негативно отразиться на тяжести течения РА и риске его развития. Однако требуется больше детализированных

- **Рисунок 1.** Частота положительных ответов на терапию
- **Figure 1.** Positive response rates to the therapy



● **Рисунок 2.** Частота развития любых нежелательных явлений
 ● **Figure 2.** Incidence of any adverse events



исследований, которые позволят точнее установить роль гипогонадизма у женщин в патогенезе аутоиммунных заболеваний в целом и РА в частности.

Особое беспокойство и большое медико-социальное бремя связаны с увеличенным риском развития ассоциированных с РА и менопаузой соматических заболеваний, определяющих высокий уровень смертности данной категории пациентов.

Современная терапия РА, включающая использование метотрексата и антицитокиновых препаратов, представляет существенно большие возможности достижения длительных ремиссий и контроля тяжести не только РА, но и ассоциированных соматических заболеваний. С этой точки зрения гуманизованное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ-6 тоцилизумаб имеет ряд неоспори-

мых преимуществ, а его применение у данной категории больных, по-видимому, позволит персонализировать терапевтические интервенции у женщин в менопаузе.

Несомненным является тот факт, что взаимодействие гинеколога и ревматолога является наиболее оптимальным для решения вопроса о выработке персонализированной стратегии ведения женщин с РА в период менопаузы. Более того, назначение терапии с точки зрения как РА, так и дефицита эстрогенов должно решаться исключительно консилиумом с привлечением не только указанных специалистов, но врачей других компетенций с учетом всех ассоциированных заболеваний.

Поступила / Received 29.05.2021
 Поступила после рецензирования / Revised 14.06.2021
 Принята в печать / Accepted 15.06.2021

Список литературы

- Насонов Е.Л. (ред.). *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html>.
- Барышева Ю.В., Ершова О.Б., Белосельский К.Н. Качество жизни у женщин с ревматоидным артритом и остеопорозом в постменопаузе. *Остеопороз и остеопатии*. 2002;(3):6–12. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kachestvo-zhizni-u-zhenshin-s-revmatoidnym-artritom-i-osteoporozom-v-postmenopauze/viewer>.
- Carette S., Marcoux S., Gingras S. Postmenopausal Hormones and the Incidence of Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. 1989;16(7):911–913. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2769663/>.
- Goemaere S., Ackerman C., Goethals K., De Keyser F., Van der Straeten C., Verbruggen G. et al. Onset of Symptoms of Rheumatoid Arthritis in Relation to Age, Sex and Menopausal Transition. *J Rheumatol*. 1990;17(12):1620–1622. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2084234/>.
- Gabriel S.E. The Epidemiology of Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2001;27(2):269–281. [https://doi.org/10.1016/s0889-857x\(05\)70201-5](https://doi.org/10.1016/s0889-857x(05)70201-5).
- Ahlmén M., Svensson B., Albertsson K., Forslind K., Hafström I. Influence of Gender on Assessments of Disease Activity and Function in Early Rheumatoid Arthritis in Relation to Radiographic Joint Damage. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):230–233. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.102244>.
- Сухих Г.Т., Сметник В.П., Юренина С.В., Ермакова Е.И., Чернуха Г.Е., Якушевская О.В. *Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации*. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2016. 45 с. Режим доступа: http://naonob.ru/media/2018/07/07/1241338634/Menopauza_i_klimaktericheskoe_sostoyanie_u_zhenshiny.pdf.
- Lleo A., Battezzati P.M., Selmi C., Gershwin M.E., Podda M. Is Autoimmunity a Matter of Sex? *Autoimmun Rev*. 2008;7(8):626–630. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2008.06.009>.
- Ostensen M., Aune B., Husby G. Effect of Pregnancy and Hormonal Changes on the Activity of Rheumatoid Arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1983;12(2):69–72. <https://doi.org/10.3109/03009748309102886>.
- Barrett L., Henzi P.S., Weingrill T., Lycett J.L., Hill R.A. Female Baboons Do Not Raise the Stakes But They Give As Good As They Get. *Anim Behav*. 2000;59(4):763–770. <https://doi.org/10.1006/anbe.1999.1361>.
- Kanik K.S., Wilder R.L. Hormonal Alterations in Rheumatoid Arthritis, Including the Effects of Pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am*. 2000;26(4):805–823. [https://doi.org/10.1016/s0889-857x\(05\)70170-8](https://doi.org/10.1016/s0889-857x(05)70170-8).

12. Ostensen M. Sex Hormones and Pregnancy in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;876:131–143. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb07630.x>.
13. Pikwer M., Bergström U., Nilsson J.A., Jacobsson L., Turesson C. Early Menopause Is an Independent Predictor of Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(3):378–381. <https://doi.org/10.1136/ard.2011.200059>.
14. Ali E.T., Alsharrad A.K., Shari F.H. 17 β -Estradiol Hormone and Interleukin 1-Beta Change Related to Menopause in the Women with Rheumatoid Arthritis. *Asian J Pharm.* 2019;13(2):110–118. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/332849001>.
15. Goemaere S., Ackerman C., Goethals K., De Keyser F., Van der Straeten C., Verbruggen G. et al. Onset of Symptoms of Rheumatoid Arthritis in Relation to Age, Sex and Menopausal Transition. *J Rheumatol.* 1990;17(12):1620–1622. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2084234/>.
16. Farage M.A., Miller K.W., Maibach H.I. Effects of Menopause on Autoimmune Diseases. *Expert Rev Obstet Gynecol.* 2012;7(7):557–571. <https://doi.org/10.1586/eog.12.63>.
17. Kuiper S., van Gestel A.M., Swinkels H.L., de Boo T.M., da Silva J.A., van Riel P.L. Influence of Sex, Age, and Menopausal State on the Course of Early Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2001;28(12):1809–1816. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11508583/>.
18. Camacho E.M., Verstappen S., Chipping J., Symmons D. Learned Helplessness Predicts Functional Disability, Pain and Fatigue in Patients with Recent-Onset Inflammatory Polyarthritis. *Rheumatology.* 2013;52(12):1233–1238. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes434>.
19. Gabriel S.E. The Epidemiology of Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27(2):269–281. [https://doi.org/10.1016/s0889-857x\(05\)70201-5](https://doi.org/10.1016/s0889-857x(05)70201-5).
20. Islander U., Jochems C., Lagerquist M.K., Forsblad-d'Elia H., Carlsten H. Estrogens in Rheumatoid Arthritis; the Immune System and Bone. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;335(1):14–29. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.05.018>.
21. Eun Y., Jeon K.H., Han K., Kim D., Lee J., Lee D. 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. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77841-1>.
22. Ильина Л.М. Артриты в климатерии (влияние заместительной гормональной терапии). *Гинекология.* 2003;5(2):79–81. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=94390>.
23. Beydoun H.A., El-Amin R., McNeal M., Perry C., Archer D.F. 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. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182a14372>.
24. Kokkonen H., Söderström I., Rocklöv J., Hallmans G., Lejon K., Rantapää Dahlqvist S. Up-Regulation of Cytokines and Chemokines Predates the Onset of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):383–391. <https://doi.org/10.1002/art.27186>.
25. Chen D.Y., Hsieh T.Y., Chen Y.M., Hsieh C.W., Lan J.L., Lin F.J. Proinflammatory Cytokine Profiles of Patients with Elderly-Onset Rheumatoid Arthritis: A Comparison with Younger-Onset Disease. *Gerontology.* 2009;55(3):250–258. <https://doi.org/10.1159/000164393>.
26. Насонов Е.Л., Лила А.М. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(6):590–599. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-590-599>.
27. Singh J.A., Hossain A., Tanjong Ghogomu E., Mudano A.S., Maxwell L.J., Buchbinder R. et al. Biologics or Tocilizumab for People with Rheumatoid Arthritis Unsuccessfully Treated with Biologics: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD012591. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012591>.
28. Tarp S., Furst D.E., Dossing A., Østergaard M., Lorenzen T., Hansen M.S., Singh J.A. et al. Defining the Optimal Biological Monotherapy in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46(6):699–708. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.09.003>.
29. McKendry R., Smolen J.S., Churchill M., Tocilizumab Treatment Results in Rapid Improvements in the Signs and Symptoms of Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis in Four Patient Populations with Different Prior Therapy Exposure. *J Rheumatol.* 2009;36. Available at: https://www.researchgate.net/publication/278353202_Tocilizumab_Treatment_Results_in_Rapid_Improvements_in_the_Signs_and_Symptoms_of_Moderate-to-Severe_Rheumatoid_Arthritis_in_Four_Patient_Populations_with_Different_Prior_Therapy_Exposure.
30. Beaulieu A.D., McKay J.D., Pavelka K., Davies C., John A., Smolen J.S. Treatment with the Humanized Anti-Interleukin-6 Receptor Antibody Tocilizumab Results in Rapid Improvements in the Signs and Symptoms of Rheumatoid Arthritis: Results from a Pooled Analysis of Clinical Trial Data from OPTION and TOWARD. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(Suppl II):195.
31. Forsblad-d'Elia H., Bengtsson K., Kristensen L.E., Jacobsson L.T. Drug Adherence, Response and Predictors Thereof for Tocilizumab in Patients with Rheumatoid Arthritis: Results from the Swedish Biologics Register. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(7):1186–1193. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu455>.
32. Yamamoto K., Goto H., Hirao K., Nakajima A., Origasa H., Nakasone A. et al. SAT0194. Long Term Safety for Tocilizumab in Real-World Setting; 3 Year Follow-Up Postmarketing Surveillance of 5573 Patients with Rheumatoid Arthritis in Japan. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:725–726. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-eular.1569>.
33. Chen Y.M., Chen H.H., Huang W.N., Liao T.L., Chen J.P., Chao W.C. et al. Tocilizumab Potentially Prevents Bone Loss in Patients with Anticitrullinated Protein Antibody-Positive Rheumatoid Arthritis. *PLoS One.* 2017;12(11):e0188454. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188454>.
34. Briot K., Schaefferbeke T., Etchepare F., Gaudin P., Perdriger A., Vray M. et al. Positive Effects of Tocilizumab On Bone Remodeling in Patients with Rheumatoid Arthritis. 2012 ACR/ARHP Annual Meeting. Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/positive-effects-of-tocilizumab-on-bone-remodeling-in-patients-with-rheumatoid-arthritis/>.
35. Koster M.J., Matteson E.L., Warrington K.J. Recent Advances in the Clinical Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(3):211–217. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000265>.
36. Toussiot É., Régent A., Devauchelle-Pensec V., Saraux A., Puéchal X. Interleukin-6: A Promising Target for the Treatment of Polyarthralgia Rheumatica or Giant Cell Arteritis? *RMD Open.* 2016;2(2):e000305. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000305>.
37. Kume K., Amano K., Yamada S., Kanazawa T., Ohta H., Hatta K. et al. The Effect of Tocilizumab on Bone Mineral Density in Patients with Methotrexate-Resistant Active Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(5):900–903. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket468>.
38. Shin A., Park E.H., Dong Y.H., Ha Y.J., Lee Y.J., Lee E.B. et al. Comparative Risk of Osteoporotic Fracture among Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving TNF Inhibitors versus Other Biologics: A Cohort Study. *Osteoporos Int.* 2020;31(11):2131–2139. <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05488-9>.
39. Suzuki T., Nakamura Y., Kato H. Effects of Denosumab on Bone Metabolism and Bone Mineral Density with Anti-TNF Inhibitors, Tocilizumab, or Abatacept in Osteoporosis with Rheumatoid Arthritis. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14(4):453–459. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S156350>.
40. Pers Y.M., Schaub R., Constant E., Lambert J., Godfrin-Valnet M., Fortunet C. et al. Efficacy and Safety of Tocilizumab in Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis. *Joint Bone Spine.* 2015;82(1):25–30. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.07.010>.

References

1. Nasonov E.L. (ed.). *Russian Clinical Guidelines. Rheumatology.* Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html>.
2. Barysheva Yu.V., Ershova O.B., Beloselsky K.N. Quality of Life in Postmenopausal Women with Rheumatoid Arthritis and Osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Osteopathy.* 2002;3(3):6–12. (In Russ.) Available at: [https://cyberleninka.ru/article/n/kachestvo-zhizni-u-zhenschin-s-revmatoidnym-artritom-i-osteoporozom-v-postmenopauze/viewer](https://cyberleninka.ru/article/n/kachestvo-zhizni-u-zhenshin-s-revmatoidnym-artritom-i-osteoporozom-v-postmenopauze/viewer).
3. Carrette S., Marcoux S., Gringras S. Postmenopausal Hormones and the Incidence of Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 1989;16(7):911–913. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2769663/>.
4. Goemaere S., Ackerman C., Goethals K., De Keyser F., Van der Straeten C., Verbruggen G. et al. Onset of Symptoms of Rheumatoid Arthritis in Relation to Age, Sex and Menopausal Transition. *J Rheumatol.* 1990;17(12):1620–1622. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2084234/>.
5. Gabriel S.E. The Epidemiology of Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27(2):269–281. [https://doi.org/10.1016/s0889-857x\(05\)70201-5](https://doi.org/10.1016/s0889-857x(05)70201-5).
6. Ahlén M., Svensson B., Albertsson K., Forslind K., Hafström I. Influence of Gender on Assessments of Disease Activity and Function in Early Rheumatoid Arthritis in Relation to Radiographic Joint Damage. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):230–233. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.102244>.
7. Sukhikh G.T., Smetnik V.P., Yureneva S.V., Ermakova E.I., Chernukha G.E., Yakushevskaya O.V. *Menopause and Climacteric State in a Woman. Clinical Guidelines.* Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2016. 45 p. (In Russ.) Available at: http://naonob.ru/media/2018/07/07/1241338634/Menopauza_i_klimaktericheskoe_sostoyanie_u_zhenshiny.pdf.
8. Lleo A., Battezzati P.M., Selmi C., Gershwin M.E., Podda M. Is Autoimmunity a Matter of Sex? *Autoimmun Rev.* 2008;7(8):626–630. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2008.06.009>.
9. Ostensen M., Aune B., Husby G. Effect of Pregnancy and Hormonal Changes on the Activity of Rheumatoid Arthritis. *Scand J Rheumatol.* 1983;12(2):69–72. <https://doi.org/10.3109/03009748309102886>.
10. Barrett L., Henzi P.S., Weingrill T., Lycett J.L., Hill R.A. Female Baboons Do Not Raise the Stakes But They Give As Good As They Get. *Anim Behav.* 2000;59(4):763–770. <https://doi.org/10.1006/anbe.1999.1361>.
11. Kanik K.S., Wilder R.L. Hormonal Alterations in Rheumatoid Arthritis, Including the Effects of Pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000;26(4):805–823. [https://doi.org/10.1016/s0889-857x\(05\)70170-8](https://doi.org/10.1016/s0889-857x(05)70170-8).
12. Ostensen M. Sex Hormones and Pregnancy in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;876:131–143. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb07630.x>.

13. Pikwer M., Bergström U., Nilsson J.Å., Jacobsson L., Turesson C. Early Menopause Is an Independent Predictor of Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(3):378–381. <https://doi.org/10.1136/ard.2011.200059>.
14. Ali E.T., Alsharrad A.K., Shari F.H. 17 β -Estradiol Hormone and Interleukin 1-Beta Change Related to Menopause in the Women with Rheumatoid Arthritis. *Asian J Pharm.* 2019;13(2):110–118. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/332849001>.
15. Goemaere S., Ackerman C., Goethals K., De Keyser F., Van der Straeten C., Verbruggen G. et al. Onset of Symptoms of Rheumatoid Arthritis in Relation to Age, Sex and Menopausal Transition. *J Rheumatol.* 1990;17(12):1620–1622. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2084234/>.
16. Farage M.A., Miller K.W., Maibach H.I. Effects of Menopause on Autoimmune Diseases. *Expert Rev Obstet Gynecol.* 2012;7(7):557–571. <https://doi.org/10.1586/eog.12.63>.
17. Kuiper S., van Gestel A.M., Swinkels H.L., de Boo T.M., da Silva J.A., van Riel P.L. Influence of Sex, Age, and Menopausal State on the Course of Early Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2001;28(18):1809–1816. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11508583/>.
18. Camacho E.M., Verstappen S., Chipping J., Symmons D. Learned Helplessness Predicts Functional Disability, Pain and Fatigue in Patients with Recent-Onset Inflammatory Polyarthritis. *Rheumatology.* 2013;52(12):1233–1238. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes434>.
19. Gabriel S.E. The Epidemiology of Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001;27(2):269–281. [https://doi.org/10.1016/s0889-857x\(05\)70201-5](https://doi.org/10.1016/s0889-857x(05)70201-5).
20. Islander U., Jochems C., Lagerquist M.K., Forsblad-d'Elia H., Carlsten H. Estrogens in Rheumatoid Arthritis; the Immune System and Bone. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;335(1):14–29. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.05.018>.
21. Eun Y., Jeon K.H., Han K., Kim D., Lee J., Lee D. 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. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77841-1>.
22. Ilyina L.M. Arthritis in Menopause (the Effect of Hormone Replacement Therapy). *Ginekologiya = Gynecology.* 2003;(2):79–81. (In Russ.) Available at: <http://elb.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=94390>.
23. Beydoun H.A., El-Amin R., McNeal M., Perry C., Archer D.F. 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. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182a14372>.
24. Kokkonen H., Söderström I., Rocklöv J., Hallmans G., Lejon K., Rantapää Dahlqvist S. Up-Regulation of Cytokines and Chemokines Predates the Onset of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):383–391. <https://doi.org/10.1002/art.21786>.
25. Chen D.Y., Hsieh T.Y., Chen Y.M., Hsieh C.W., Lan J.L., Lin F.J. Proinflammatory Cytokine Profiles of Patients with Elderly-Onset Rheumatoid Arthritis: A Comparison with Younger-Onset Disease. *Gerontology.* 2009;55(3):250–258. <https://doi.org/10.1159/000164393>.
26. Nasonov E.L., Lila A.M. Inhibition of Interleukin 6 in Immune Inflammatory Rheumatic Diseases: Achievements, Prospects, and Hopes. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(6):590–599. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-590-599>.
27. Singh J.A., Hossain A., Tanjong Ghogomu E., Mudano A.S., Maxwell L.J., Buchbinder R. et al. Biologics or Tocilizumab for People with Rheumatoid Arthritis Unsuccessfully Treated with Biologics: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD012591. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012591>.
28. Tarp S., Furst D.E., Dossing A., Østergaard M., Lorenzen T., Hansen M.S., Singh J.A. et al. Defining the Optimal Biological Monotherapy in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46(6):699–708. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.09.003>.
29. McKendry R., Smolen J.S., Churchill M., Tocilizumab Treatment Results in Rapid Improvements in the Signs and Symptoms of Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis in Four Patient Populations with Different Prior Therapy Exposure. *J Rheumatol.* 2009;36. Available at: https://www.researchgate.net/publication/278353202_Tocilizumab_Treatment_Results_in_Rapid_Improvements_in_the_Signs_and_Symptoms_of_Moderate-to-Severe_Rheumatoid_Arthritis_in_Four_Patient_Populations_with_Different_Prior_Therapy_Exposure.
30. Beaulieu A.D., McKay J.D., Pavelka K., Davies C., John A., Smolen J.S. Treatment with the Humanized Anti-Interleukin-6 Receptor Antibody Tocilizumab Results in Rapid Improvements in the Signs and Symptoms of Rheumatoid Arthritis: Results from a Pooled Analysis of Clinical Trial Data from OPTION and TOWARD. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(Suppl II):195.
31. Forsblad-d'Elia H., Bengtsson K., Kristensen L.E., Jacobsson L.T. Drug Adherence, Response and Predictors Thereof for Tocilizumab in Patients with Rheumatoid Arthritis: Results from the Swedish Biologics Register. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(7):1186–1193. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu455>.
32. Yamamoto K., Goto H., Hirao K., Nakajima A., Origasa H., Nakasone A. et al. SAT0194. Long Term Safety for Tocilizumab in Real-World Setting; 3 Year Follow-Up Postmarketing Surveillance of 5573 Patients with Rheumatoid Arthritis in Japan. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:725–726. <http://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-eular.1569>.
33. Chen Y.M., Chen H.H., Huang W.N., Liao T.L., Chen J.P., Chao W.C. et al. Tocilizumab Potentially Prevents Bone Loss in Patients with Anticitrullinated Protein Antibody-Positive Rheumatoid Arthritis. *PLoS One.* 2017;12(11):e0188454. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188454>.
34. Briot K., Schaeffer T., Etchepare F., Gaudin P., Perdriger A., Vray M. et al. Positive Effects of Tocilizumab on Bone Remodeling in Patients with Rheumatoid Arthritis. *2012 ACR/ARHP Annual Meeting.* Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/positive-effects-of-tocilizumab-on-bone-remodeling-in-patients-with-rheumatoid-arthritis/>.
35. Koster M.J., Matteson E.L., Warrington K.J. Recent Advances in the Clinical Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(3):211–217. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000265>.
36. Toussiot É., Régent A., Devauchelle-Pensec V., Saraux A., Puéchal X. Interleukin-6: A Promising Target for the Treatment of Polymyalgia Rheumatica or Giant Cell Arteritis? *RMD Open.* 2016;2(2):e000305. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000305>.
37. Kume K., Amano K., Yamada S., Kanazawa T., Ohta H., Hatta K. et al. The Effect of Tocilizumab on Bone Mineral Density in Patients with Methotrexate-Resistant Active Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(5):900–903. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket468>.
38. Shin A., Park E.H., Dong Y.H., Ha Y.J., Lee Y.J., Lee E.B. et al. Comparative Risk of Osteoporotic Fracture among Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving TNF Inhibitors versus Other Biologics: A Cohort Study. *Osteoporos Int.* 2020;31(11):2131–2139. <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05488-9>.
39. Suzuki T., Nakamura Y., Kato H. Effects of Denosumab on Bone Metabolism and Bone Mineral Density with Anti-TNF Inhibitors, Tocilizumab, or Abatacept in Osteoporosis with Rheumatoid Arthritis. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14(4):453–459. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S156350>.
40. Pers Y.M., Schaub R., Constant E., Lambert J., Godfrin-Valnet M., Fortunet C. et al. Efficacy and Safety of Tocilizumab in Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis. *Joint Bone Spine.* 2015;82(1):25–30. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.07.010>.

Информация об авторах:

Хашукоева Асият Зульфировна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; azk05@mail.ru

Наумов Антон Вячеславович, д.м.н., профессор кафедры болезней старения, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующий лабораторией заболеваний костно-мышечной системы, Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; nanton78@gmail.com

Мешков Алексей Дмитриевич, к.м.н., врач-ревматолог, старший научный сотрудник лаборатории заболеваний костно-мышечной системы, Российский геронтологический научно-клинический центр; 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16; alexeymeshkov@mail.ru

Рассохина Олеся Валентиновна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; olesya.babariko@bk.ru

Information about the authors:

Asiyat Z. Khashukoeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; azk05@mail.ru

Anton V. Naumov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Aging Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Head of the Laboratory of Diseases of the Musculoskeletal System, Russian Gerontological Research and Clinical Center; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia; nanton78@gmail.com

Aleksey D. Meshkov, Cand. Sci. (Med.), Rheumatologist, Senior Researcher of the Laboratory of Diseases of the Musculoskeletal System, Russian Gerontological Research and Clinical Center; 16, 1st Leonov St., Moscow, 129226, Russia; alexeymeshkov@mail.ru

Olesya V. Rassokhina, Clinical Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; olesya.babariko@bk.ru