

# МЕНОПАУЗА, ІМУНІТЕТ І АУТОІМУННІ РЕВМАТИЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ – ПАТОГЕНЕТИЧНІ ПЕРЕХРЕСТЯ ТА КЛІНІЧНІ НАСЛІДКИ

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2026.82.74-82>



### Є.Д. ЄГУДИНА

д. мед. н., професорка Клініки сучасної ревматології, м. Київ  
ORCID: 0000-0001-8702-5638

### С.А. ТРИПІЛКА

к. мед. н., доцентка Медичного центру «Здоров'я», м. Харків  
ORCID: 0000-0001-6630-9893

### Контакти:

Єгудіна Єлизавета Давидівна  
02000, м. Київ,  
Дніпровська набережна, 25,  
Клініка сучасної ревматології  
E-mail: elizavetaegudina@gmail.com;  
Тел.: +380443395989

### ВСТУП

Менопауза – це фізіологічний етап у житті жінки, що характеризується остаточним припиненням менструальної функції на період не менше ніж рік й не пов'язаний із жодним захворюванням. Типовий вік її настання – приблизно 45–55 років, коли вичерпується фолікулярний запас яєчників і формується характерний ендокринний профіль із низьким рівнем естрогенів та підвищеним рівнем фолікулостимулювального гормону [1].

Зміна гормонального статусу в цей період має значний вплив на перебіг ревматичних хвороб, оскільки низка симптомів, що супроводжують менопаузу, перетинається із клінічними проявами аутоімунних та запальних захворювань. Серед таких спільних ознак – зміни психоемоційного стану, сексуальна дисфункція, дискомфорт під час статевого акту, сухість слизових оболонок, артралгії і погіршення показників якості життя [2].

Після згасання репродуктивної функції в жінок частіше виникають скарги на біль у суглобах та ранкову скутість, навіть за відсутності інших чинників ризику. Окрім того, саме менопауза нерідко супроводжується генералізованим м'язово-скелетним болем [3]. Відомо, що як природне, так і патологічно або медикаментозно зумовлене припинення синтезу статевих гормонів підвищує вразливість до болю в тканинах опорно-рухового апарату, а певне полегшення таких проявів може забезпечувати менопаузальна гормональна терапія (МГТ) [4].

Зниження рівня естрогенів сприяє формуванню феномена хронічного маловираженого запалення, що супроводжує старіння і бере участь у патогенезі дегенеративних суглобових змін, зокрема остеоартриту [5]. Крім цього, статеві гормони модулюють роботу імунної системи та частково визначають гендерні відмінності в схильності до аутоімунних захворювань [6]. Переважання жінок у когорті пацієнтів із системними захворюваннями сполучної тканини є добре вивченим: за системного червоного вовчака (СЧВ) та хвороби Шегрена співвідношення жінок і чоловіків становить приблизно 9:1, а за системної склеродермії – близько 3:1 [7]. У спектрі ар-

тритів також простежуються статеві відмінності: ревматоїдний артрит (РА) частіше діагностують у жінок, тоді як анкілозивний спондиліт має відносну перевагу серед чоловіків [7].

Поширеність аутоімунних хвороб загалом більша серед жінок, однак їхній початок і подальший перебіг суттєво залежать від гормональних змін у різні періоди життя. Менопауза є критичним моментом, коли імунна функція зазнає значної перебудови [8]. Поступове згасання естрогенної активності з віком може впливати на інтенсивність і характер імунної відповіді, що водночас змінює динаміку перебігу ревматичних захворювань із вираженими гендерними особливостями.

### АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ

#### *Імунологічні аспекти часу настання менопаузи*

Цінні дані щодо імунних механізмів, пов'язаних із менопаузою, отримано зі спостережень за пацієнтками з передчасною недостатністю яєчників (ПНЯ) [9]. Це стан, для якого характерне припинення функції яєчників до 40 років. Його глобальна поширеність становить близько 3,7% [10].

Патогенез ПНЯ є багатофакторним. Значна частина випадків має невстановлену етіологію, однак дедалі більше даних свідчать про вагомий генетичний компонент. Крім того, на відміну від фізіологічної менопаузи, ПНЯ характеризується специфічними імунними зрушеннями [9]. Основні відмінності між ПНЯ та звичайною менопаузою підсумовано в таблиці 1.

У пацієнток із ПНЯ формується виражений імунний дисбаланс: знижується кількість і функціональна активність клітин вродженого імунітету (класичних моноцитів і NK-клітин) з ознаками клітинного виснаження та порушенням сигнальних і цитотоксичних шляхів. Паралельно відбувається активація адаптивної імунної відповіді – збільшується популяція В-клітин і плазматичних клітин із посиленням аутоантитілоутворенням. Зменшення кількості регуляторних Т-клітин у поєднанні з підвищеним співвідношенням CD4/CD8 відображає втрату імунної толерантності та схильність до аутоімунного запалення [9].

Таблиця 1. Імунні зміни за ПНЯ та за середнього віку настання менопаузи [9–11]

Клітини	Передчасна оваріальна недостатність	Середній вік менопаузи
Моноцити	Зменшення кількості; фенотип виснаження.	Прозапальна поляризація M1, продукція цитокінів, зокрема інтерлейкінів (ІЛ) типу 1, 6, 17A та фактора некрозу пухлин типу α (ФНП- α).
В-клітини	Збільшення кількості; посилена продукція аутоантитіл.	Зменшення кількості В-лімфоцитів та секреції антитіл.
Т-клітини	Підвищене співвідношення CD4/CD8; зменшення кількості Т-регуляторних лімфоцитів (Treg).	Th1-відповідь, зменшення кількості Treg із підвищеним співвідношенням Th17-клітин до регуляторних Т-клітин CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> Foxp3 <sup>+</sup> *, зниження кількості CD4.
НК-клітини (природні кілери)	Зменшення кількості; зміни експресії генів із прозапальним профілем.	Підвищена цитотоксична активність.

\* CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> – маркер Т-регуляторних лімфоцитів (Treg), які пригнічують надмірні імунні реакції і є критично важливими для підтримання імунного гомеостазу, а їхня дисфункція пов'язана з аутоімунними захворюваннями. Ці клітини експресують CD4 (допоміжна Т-клітинна поверхнева молекула), CD25 (рецептор ІЛ-2) та транскрипційний фактор Foxp3.

Слід підкреслити розповсюдженість аутоантитіл у пацієнток із ПНЯ – вони виявляються у 24–73% [10]. Спектр мішеней охоплює антигени репродуктивної системи: білки ооцитів, компоненти прозорої оболонки, фактори, що беруть участь у заплідненні, зокрема білки теплового шоку, α-актинін-4, β-актин, а також ферменти енергетичного метаболізму – наприклад, енолаза [10, 11].

Системні порушення імунної регуляції можуть пояснюватися тим, що ПНЯ часто поєднується з аутоімунними захворюваннями. Найпоширенішою асоціацією є аутоімунний тиреоїдит, який діагностують приблизно в третини пацієнток (27%) [11]. Рідше зустрічаються цукровий діабет (близько 2,5%) та інші аутоімунні стани, серед яких хвороба Аддісона, полігландулярні аутоімунні синдроми, гіпофізит, імунна тромбоцитопенічна пурпура, вітиліго, аутоімунна гемолітична анемія, РА, СЧВ, первинний біліарний холангіт і аутоімунні ураження печінки [11].

За результатами досліджень, у 40% жінок із ПНЯ виявляють щонайменше один аутоімунний стан із переліку: тиреоїдит Хашимото, СЧВ, РА, псоріаз, хворобу Крона, полігландулярні аутоімунні синдроми чи целиацію [12]. Така частота супутніх аутоімунних порушень свідчить, що пацієнтки з ПНЯ потребують активного скринінгу на приховані аутоімунні хвороби [12]. Ця модель підкреслює тісний взаємозв'язок між менопаузою та аутоімунітетом: кожен із цих процесів може сприяти появі або посиленню іншого. Водночас вплив пізньої менопаузи (тобто її настання після 55 років і триваліша дія естрогенів) залишається недостатньо з'ясованим. Потрібні подальші дослідження, щоб визначити, чи така особливість є фактором захисту, чи, навпаки, – підвищує ризик аутоімунних хвороб і пов'язаних із ними проявів.

### Гормональні модифікації та розвиток аутоімунітету в менопаузі

Статеві гормони – андрогени, естрогени та прогестагени – відіграють ключову роль у регуляції репродуктивної функції та впливають на роботу багатьох систем організму, зокрема імунної. Основне місце їхнього синтезу – це статеві залози, а вихідною речовиною для утворення є холестерин [13]. Цей самий попередник використовується і для синтезу інших біологічно активних сполук, як-от глюкокортикоїди, мінералокортикоїди та вітамін D [14].

Серед усіх статевих гормонів саме естрогени досліджені найдокладніше. Їхній вплив на імунну відповідь, запальні процеси та механізми розвитку аутоімунних захворювань детально описаний у сучасній науковій літературі. Естрон і 17β-естрадіол є першими естрогенами, що утворюються в процесі стероїдогенезу. Естрон має відносно слабку біологічну активність і синтезується в яєчниках, надниркових залозах і периферичних тканинах, насамперед у жировій. Натомість 17β-естрадіол є найбільш активною формою естрогену й утворюється переважно в яєчниках із тестостерону за участю ароматази. Обидві сполуки можуть перетворюватися на гідроксильовані метаболіти, здатні впливати на імунні клітини та продукцію цитокінів (рисунк) [15].

Естрогени реалізують свою дію через три функціонально різні рецептори – естрогенний рецептор типу α (ERα), естрогенний рецептор типу β (ERβ) та мембранний рецептор, пов'язаний із G-білком. Ці рецептори експресуються майже у всіх клітинах імунної системи, зокрема в Т- і В-лімфоцитах, дендритних клітинах, нейтрофілах, макрофагах, НК-клітинах, клітинах тимуса та кісткового мозку. Після зв'язування з естрогеном рецептори активуються, переміщуються в ядро та регулюють експресію генів, зокрема пов'язаних із запаленням [16]. Окрім цього, естрогени здатні запускати й негеномні сигнальні шляхи. Важливо, що їхній вплив має двофазний характер: за низьких або циклічних концентрацій естрогену вони можуть посилювати запальну відповідь, тоді як за тривалого впливу або високих рівнів – пригнічувати її, як це спостерігається під час вагітності [17].

Естрогени, особливо естрадіол, істотно впливають на функцію макрофагів, регулюючи їхню диференціацію, міграцію та продукцію як прозапальних, так і протизапальних цитокінів. Вони беруть участь у поляризації макрофагів, переважно сприяючи формуванню M2-подібного фенотипу, що асоціюється з розв'язанням запалення та репарацією тканин, хоча в певних умовах можуть посилювати й M1-відповідь. Така подвійність ефектів підкреслює контекст-залежний характер естрогенного сигналіну в імунній системі [17].

Естрогени впливають і на адаптивну імунну відповідь. Підвищення їхнього рівня пригнічує проліферацію попередників Т-клітин у тимусі [18]. За умов високих концентрацій, зокрема під час вагітності, змінюється диференціація Т-лімфоцитів у CD4 і CD8, відбувається зсув у бік Th2-відповіді та

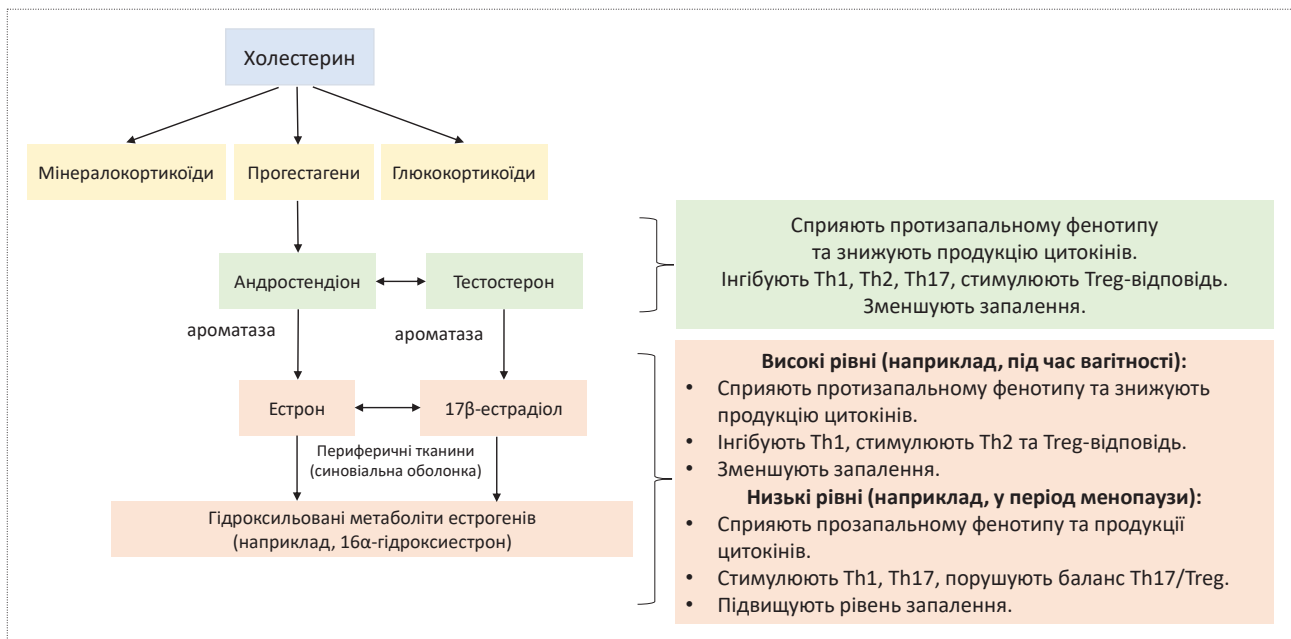


Рисунок. Метаболізм статевих гормонів та їхній вплив на запалення

зростає частка регуляторних Т-клітин. Продукція ФНП-α та інтерферону γ при цьому перебуває у зворотній залежності від рівня естрогенів [17].

Суттєвий вплив естрогени мають і на В-клітинну ланку імунітету. Естрадіол порушує нормальну диференціацію В-лімфоцитів і сприяє виживанню аутореактивних клонів за рахунок активації антиапоптотичних механізмів, що частково пояснює вищу поширеність аутоімунних захворювань у жінок [17]. Крім того, естрогени регулюють процес перемикання імуноглобулінів, стимулюючи перехід від IgM до IgG, та розширюючи спектр антитіл. Водночас це супроводжується підвищеним ризиком мутацій, асоційованих з аутоімунними захворюваннями та В-клітинними неоплазіями [19].

Варто підкреслити, що естрогени відіграють ключову роль у регуляції кісткового метаболізму, впливаючи на остеобласти, остеокласти та остеоцити. Під їхньою дією активуються сигнальні шляхи Wnt/β-катеніну та кісткові морфогенетичні білки, що посилює остеогенез і диференціацію мезенхімальних стовбурових клітин в остеобласти. Окрім цього, остеобласти стимулюються до синтезу факторів росту, зокрема інсуліноподібного фактора росту 1 та трансформувального фактора росту β (ТФР-β), що сприяє формуванню кісткової тканини [20]. Водночас естрогени пригнічують утворення та активність остеокластів через підвищення експресії остеопротегерину – інгібітора RANKL<sup>1</sup>, зменшуючи кісткову резорбцію. Також вони індують апоптоз остеокластів за участю ТФР-β, тоді як дефіцит естрогенів асоціюється з підвищеною експресією RANKL і посиленням остеокластогенезу [20].

У периферичних тканинах естрогени можуть перетворюватися на гідроксильовані метаболіти, здатні модулювати функцію імунних клітин. Зокрема, за РА під впливом локальних запальних цитокінів зростає активність ароматази в си-

новіальній оболонці, що призводить до внутрішньотканинного синтезу біологічно активних естрогенових метаболітів і зміни активності моноцитів та макрофагів [15].

Отже, коливання рівнів статевих гормонів, характерні для різних етапів репродуктивного життя жінки, істотно впливають на імунну відповідь. Це знаходить відображення у варіабельності ризику виникнення або загострення аутоімунних і ревматичних захворювань під час менархе, вагітності чи менопаузи. Для окремих нозологій ці гормональні зміни мають більш виражене клінічне значення, що свідчить про відмінності в базових імунопатогенетичних механізмах.

У період менопаузи експресія естрогенових рецепторів може змінюватися. Є дані, що в жінок репродуктивного віку рівень РНК естрогенових рецепторів у моноцитах нижчий, ніж у жінок після менопаузи й чоловіків, тоді як у В- та Т-лімфоцитах істотних відмінностей залежно від менопаузального статусу не виявлено [21].

Отже, менопауза є ключовим етапом, на якому поєднуються ефекти вікового старіння та гормональної перебудови, що має суттєві наслідки для імунної системи (табл. 1). Зниження рівня естрогенів у поєднанні з підвищенням концентрації гонадотропінів і загальними процесами старіння призводить до значних імунних змін. Вплив дефіциту естрогенів на розвиток запалення підтверджується спостереженнями, згідно з якими у жінок після хірургічної оваріоектомії з раптовою втратою естрогенів відзначаються високі рівні прозапальних цитокінів і зсув імунної відповіді в бік прозапального фенотипу – явище, подібне до змін у літніх людей [5].

Крім того, із віком формується імуностаріння, що характеризується набуттям імунними клітинами прозапальних властивостей [22]. Одним із ключових механізмів цього процесу вважаються епігенетичні зміни, які виникають за

<sup>1</sup> RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand) – білок, що відіграє ключову роль у регуляції ремоделювання кісткової тканини та функціонуванні імунної системи, активуючи остеобласти.

аутоімунних захворювань, зокрема за СЧВ та РА [23]. Втрата естрогенів може додатково посилювати ці епігенетичні зрушення, сприяючи імунній поляризації. Саме це розглядається як ланка, що поєднує генетичні чинники, гормональний статус і вплив довкілля та відіграє важливу роль у патогенезі та клінічній варіабельності аутоімунних захворювань [24].

У жінок у постменопаузі імуностаріння може поглиблюватися внаслідок дефіциту естрогенів, що супроводжується підвищенням рівнів ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-17А та ФНП-α [8]. Усі ці цитокіни мають ключове значення в патогенезі запальних артритів і є мішенями сучасної біологічної терапії. Подібне зростання їхніх концентрацій спостерігається і після хірургічної менопаузи, що додатково підкреслює роль втрати естрогенів у підтриманні запалення [25].

Окрім цього, у постменопаузальному періоді змінюється клітинний склад периферичної крові: зменшується частка нейтрофілів і зростає частка лімфоцитів, що призводить до зниження нейтрофільно-лімфоцитарного індексу [26]. Також відзначаються зсув у бік Th1-поляризації, підвищення цитотоксичної активності NK-клітин, збільшення співвідношення Th17 до регуляторних Т-клітин (CD4+CD25+Foxp3+) [8], а також зменшення кількості CD4 Т-лімфоцитів і В-клітин [27]. Загалом у період менопаузи спостерігається зниження активності В-клітин і продукції антитіл [14], на відміну від ситуацій первинної оваріальної недостатності або нез'ясованого безпліддя, де ці процеси можуть мати протилежний характер [9].

## **Вплив менопаузи на дебют ревматологічних захворювань**

Менопауза може виступати тригером розвитку аутоімунних ревматичних хвороб. Найкраще цей зв'язок описаний для РА, який нерідко діагностують за кілька років до або після настання менопаузи [7]. Після 75 років типове жіноче домінування РА зникає, і співвідношення між статями вирівнюється [7].

Зниження рівня естрогенів у період менопаузи розглядається як один із чинників, що порушує делікатний баланс між генетичною схильністю та імунною регуляцією за РА. Основним генетичним фактором ризику є наявність гена HLA-DRB1, а також низки генів, залучених до імунної відповіді: PAD4 (фермент, що каталізує цитрулінування білків), RPTN22 (регулятор сигналіну Т- і В-клітинних рецепторів) та гени прозапальних цитокінів [28]. У фізіологічних умовах естрогени мають імуномодулювальний ефект, але в постменопаузі їх дефіцит може призводити до надмірної реалізації генетично детермінованих прозапальних механізмів.

У жінок із генетичною схильністю за умов естрогенного дефіциту формуються аутореактивні субпопуляції CD4 Т-лімфоцитів, зокрема Th17, із порушенням балансу Th17/Treg. Це супроводжується підвищеною продукцією запальних цитокінів та активацією аутореактивних В-клітин, що підтримує патогенез РА і хронічне запалення [28].

Характерною особливістю РА є наявність антитіл до цитрулінованих білків (АСРА) [28]. Ізоензими PAD, які експресуються в багатьох жіночих тканинах (у яєчниках, молочних залозах, клітинах аденогіпофіза), є чутливими до гормональ-

ного фону: естрогени, зокрема естрадіол, підвищують їхню експресію, тоді як андрогени пригнічують. Це зумовлює коливання рівнів PAD протягом репродуктивного життя жінки. Вищі концентрації естрогенів потенційно асоціюються з інтенсивнішим цитрулінуванням білків і більшою експозицією аутоантігенів, що може сприяти аутоімунним реакціям за РА [29]. І це, на перший погляд, може суперечити даним про дебют або загострення РА саме в період менопаузи. Проте з огляду на складну та багатовимірну взаємодію гормонів та імунної системи ці спостереження не є взаємозаперечними. Навпаки, вони підкреслюють провідну роль зниження рівня естрогенів у перебудові імунної відповіді, що може сприяти прогресуванню захворювання або навіть запускати клінічну маніфестацію РА в пацієток із тривалим попереднім впливом аутоантитіл.

Окрім цього, естрогени впливають на глікозилювання аутоантитіл, змінюючи склад гліканів у Fc-фрагменті імуноглобулінів. Вони стимулюють експресію ферменту сіалювання β-галактозид-α2,6-сіалілтрансферази-1 (ST6Gal1) у плазмобластах. У період менопаузи зменшення кількості сіалових залишків у Fc-гліканах аутоантитіл за РА посилює їхні прозапальні властивості, що додатково сприяє розвитку захворювання [30]. Показано, що в родичів першого ступеня пацієнтів із РА наявність АСПА в сироватці та, відповідно, підвищений ризик розвитку хвороби асоціюються з настанням менопаузи [31].

Поряд із системними ефектами естрогени мають значення і для локального запалення в тканинах. Периферичне перетворення гормонів може відігравати роль у розвитку РА в жінок менопаузального віку. Зокрема, у запаленій синовіальній оболонці підвищується активність ароматази – ферменту, що забезпечує конверсію андрогенів в естрогени, з утворенням гідроксильованих естрогенових метаболітів, які підсилюють запалення та аутоімунні процеси [15]. Високі концентрації естрогенів, переважно як гідроксильованих форм, особливо 16α-гідроксиестрону, виявляють у синовіальній рідині пацієнтів із РА незалежно від статі. Ці метаболіти впливають на синовіальні клітини, зокрема макрофаги та фібробласти, стимулюючи їхню проліферацію і формування пануса – характерної ознаки РА [32].

Пізніше настання менопаузи асоціюється з нижчим ризиком розвитку РА, що додатково свідчить про захисну роль естрогенів на етапі дебюту захворювання [33]. Натомість рання менопауза може сприяти виникненню РА та погіршенню його перебігу, імовірно через втрату імуномодулювальних ефектів естрогенів. Вік настання менопаузи доцільно враховувати під час клінічної оцінки пацієток із РА, оскільки рання менопауза може бути пов'язана з більш несприятливими клінічними наслідками [34].

Хоча дані щодо інших форм запальних артритів є обмеженими, триваліший репродуктивний період також асоціюється зі зниженим ризиком розвитку шкірного псоріазу та псоріатичного артриту. У проспективному дослідженні показано, що в жінок у постменопаузі без попередніх псоріатичних захворювань імовірність появи псоріазу та псоріатичного артриту була нижчою, якщо менопауза наставала після 55 років [35].

Менопауза впливає і на ризик системних захворювань сполучної тканини. У жінок репродуктивного віку ймовірність розвитку СЧВ істотно вища, ніж у жінок після менопаузи. СЧВ, що виникає після менопаузи, має характерні клінічні особливості: рідше спостерігаються малярний висип, ураження нирок, лейкопенія, позитивні антинуклеарні та анти-dsDNA антитіла, а також гіпокомплементемія [36]. Загалом перебіг такого варіанта захворювання є м'якшим і має сприятливіший прогноз порівняно з дебютом у фертильному віці [36]. Водночас ранній вік менархе, застосування оральних контрацептивів, рання менопауза та хірургічна менопауза асоціюються з підвищеним ризиком розвитку СЧВ, що ще раз підтверджує важливу роль статевих гормонів у модифікації цього захворювання [37].

Хвороба Шегрена характеризується особливим гормональним фоном, що може пояснювати її клінічні прояви, зокрема пік захворюваності в менопаузальному віці. Естрогени мають захисний вплив на ацинарні клітини екзокринних залоз, запобігаючи їхній атрофії та апоптозу [38]. Зниження рівня естрогенів у період менопаузи може сприяти посиленню апоптозу секреторних клітин залоз.

У чоловіків статеві залози продукують тестостерон із подальшим утворенням дигідротестостерону в екзокринних залозах, який має антиапоптотичні властивості. У жінок із дефіцитом естрогенів у надниркових залозах синтезується дегідроепіандростерон-сульфат і надалі перетворюється на дигідротестостерон безпосередньо в екзокринних тканинах [39]. Низькі рівні дигідротестостерону асоціюються з розвитком хвороби Шегрена як у жінок, так і в чоловіків. В умовах естрогенного дефіциту посилюється апоптоз ацинарних клітин і формується прозапальна поляризація імунних клітин. Обидва ці механізми можуть взаємодіяти в патогенезі хвороби Шегрена в жінок після менопаузи, коли змінена презентація аутоантігенів екзокринних залоз антигенпрезентувальними клітинами призводить до активації Т- і В-лімфоцитів та розвитку аутоімунної реакції проти залоз [39].

В експериментальних моделях на мишах зниження рівня естрогенів супроводжується лімфоцитарною інфільтрацією слізних залоз, підвищенням апоптозу, появою аутоантітел, зокрема Ro/SSA, La/SSB (є маркерами системних аутоімунних захворювань, найчастіше – синдрому Шегрена та СЧВ) та анти- $\alpha$ -фодрину, а також формуванням симптомів, подібних до хвороби Шегрена [38].

### **Вплив менопаузи на перебіг ревматологічних захворювань та роль МГТ**

З огляду на суттєвий вплив гормональних коливань на імунну систему, логічно, що вже наявні аутоімунні ревматичні захворювання можуть змінювати свій клінічний перебіг залежно від гормонального статусу. Слід також враховувати, що менопауза може посилювати прояви та ускладнення ревматичних захворювань паралельно зі змінами імунної відповіді. Типовим прикладом є остеопороз, поширеність якого зростає після менопаузи та супроводжується підвищеним ризиком низькоенергетичних переломів, особливо в пацієнок із ревматичними хворобами. Найбільший вплив

на розвиток цього ускладнення мають рання менопауза та кумулятивна доза глюкокортикоїдів.

Ще одним значущим тягарем ревматичних захворювань, зокрема РА та СЧВ, є ранній атеросклероз, розвиток якого може прискорюватися під впливом менопаузи [40].

### **Запальні артрити**

Вік настання менопаузи асоціюється з різними клінічними фенотипами артриту. Зокрема, рання менопауза пов'язана із вищою активністю серопозитивного РА та гіршими показниками за оцінкою пацієнок – незадовільним загальним самопочуттям, втому, порушеннями сну та якості життя, навіть після корекції за віком, більшою тривалістю хвороб та лікування [41]. У жінок зі встановленим РА менопауза негативно впливає на перебіг захворювання, асоціюючись із гіршими клінічними результатами, більшою інвалідизацією та зниженням якості життя [42]. Вона асоціюється з погіршенням функціонального стану та прогресуванням функціональних обмежень, на відміну від факторів, що пов'язані з кращими наслідками, як-от застосування МГТ зараз та в минулому, наявність вагітностей та триваліший репродуктивний період [42]. Рівень інвалідизації в постменопаузальних жінок із РА є вищим, ніж у пременопаузальних, незалежно від віку, тривалості хвороби чи рентгенологічного ураження [43].

Попри загалом сприятливий вплив естрогенів, результати досліджень щодо їх екзогенного застосування за РА є суперечливими [34]. Загалом оральні контрацептиви, особливо сучасні формули з нижчим вмістом естрогенів і вищою часткою прогестинів, демонструють помірний захисний ефект [44]. У жінок у постменопаузі МГТ знижує ризик розвитку АСПА-позитивного РА, але не впливає на формування АСПА-негативного варіанта [45]. За вже наявного РА МГТ асоціюється зі зниженням частоти загострень [45].

Вплив менопаузи за спондилоартритів вивчений гірше, ніж за РА. Описувалися зворотний зв'язок між швидкістю осідання еритроцитів і рівнем естрогенів у пацієнтів з аксіальним спондилоартритом, а також покращення периферичного артриту й клінічної активності на тлі терапії естрогенами [41]. Водночас естрогени, імовірно, не впливають на рентгенологічне прогресування хвороби [46]. Стосовно псоріатичного артриту переконливих даних бракує, а щодо шкірного псоріазу результати є неоднозначними: частина досліджень не виявила впливу менопаузи [47], тоді як інші повідомляють про загострення захворювання [48]. Роль МГТ за цих станів залишається невизначеною.

### **СЧВ та інші захворювання сполучної тканини**

У жінок із СЧВ менопауза зазвичай настає в середньому в 50 років, що відповідає показникам загальної популяції. Водночас рання менопауза часто поєднується з більш раннім дебютом СЧВ, молодшим віком на початку цитотоксичної терапії (зокрема циклофосфамідом), застосуванням циклофосфаміду для індукції ремісії, вищою активністю захворювання та латиноамериканським походженням [49]. Тривале лікування циклофосфамідом, особливо якщо воно розпочате після 32 років, істотно підвищує ризик гонадної недостатності [40].

Після настання менопаузи в багатьох пацієнток спостерігається зменшення активності СЧВ за індексом SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) та зниження частоти й вираженості загострень. Водночас після кожного загострення відбувається більш інтенсивне накопичення органного ушкодження [50]. Застосування МГТ у жінок із СЧВ асоціюється з несуттєво підвищеним ризиком легких, а не важких загострень [51]. Естрогени стимулюють продукцію поліклонального IgG мононуклеарними клітинами периферичної крові у хворих на СЧВ, але не в здорових осіб, що супроводжується зростанням рівнів аутоантитіл, зокрема анти-dsDNA, титри яких підвищуються під час загострень [50].

Дані досліджень продемонстрували особливості впливу менопаузи на СЧВ: у пременопаузальних жінок частіше спостерігається ураження нирок, тоді як у постменопаузі переважають артеріальні судинні події. Інші клінічні прояви та загальна активність хвороби суттєво не відрізнялися залежно від менопаузального статусу, однак органне ушкодження в менопаузі накопичується швидше. Після корекції на супутні чинники виявлено, що саме вік, а не менопауза як така, незалежно асоціюється з прогресуванням ушкоджень, ураженням нирок і судинними подіями в жінок із СЧВ [50, 51].

Як і в загальній популяції, застосування екзогенних естрогенів підвищує ризик тромбозів у жінок з антифосфоліпідними антитілами, тому їх застосування слід уникати в серопозитивних пацієнток із СЧВ [52].

Дебют хвороби Шегрена часто припадає на перименопаузальний період, а такі симптоми, як вагінальна сухість і диспареунія, нерідко помилково трактуються як прояви менопаузи. Специфічний вплив менопаузи на перебіг хвороби Шегрена вивчений недостатньо [40]. Клінічні дослідження дегідроепіандростерон-сульфату не продемонстрували покращення симптомів навіть у пацієнток із низькими його рівнями, ймовірно через нездатність екзокринних залоз перетворювати дегідроепіандросте-

рон-сульфат на активні метаболіти [53]. Але МГТ може полегшувати симптоми ураження слизових оболонок і атрофічні зміни в пацієнток із хворобою Шегрена. Найчіткіший позитивний ефект спостерігається у випадках вираженої вагінальної сухості, печіння та диспареунії, рецидивних інфекцій сечовивідних шляхів, пов'язаних з атрофічними змінами слизової оболонки [54].

У пацієнток із системною склеродермією менопауза нерідко настає раніше, ніж у загальній популяції. Молодший вік дебюту захворювання та наявність дигітальних виразок достовірно пов'язані з більш раннім настанням менопаузи [55]. Менопауза, імовірно, безпосередньо впливає на вираженість шкірного фіброзу та судинні ускладнення за системної склеродермії. У жінок у постменопаузі відзначається менша товщина шкіри за модифікованою шкалою Роднана порівняно із жінками репродуктивного віку, незалежно від віку чи тривалості хвороби [56]. Це може пояснюватися тим, що естрогени стимулюють фіброласти шкіри до синтезу білків позаклітинного матриксу, а моноцити / макрофаги – до секреції TGF- $\beta$ 1 і тромбоцитарного фактора росту, тим самим посилюючи фіброз. Вплив менопаузи на зменшення шкірного ущільнення найбільш помітний за дифузної форми захворювання [56].

Натомість у жінок з обмеженою формою системної склеродермії, зазвичай асоційованою з антицентромерними антитілами, після менопаузи зростає ризик розвитку легеневої артеріальної гіпертензії [56]. Припускають, що МГТ може мати захисний ефект щодо цього важкого ускладнення [57].

Узагальнення впливу пубертатного періоду, вагітності та менопаузи на дебют і перебіг аутоімунних захворювань наведено в таблиці 2.

Остеопороз є ще одним важливим клінічним аспектом, тісно пов'язаним із менопаузою. Втрата естрогенів після менопаузи сприяє зниженню мінеральної щільності кісткової тканини та підвищенню ризику переломів [58]. У жінок з аутоімунними та ревматичними захворюваннями цей

Таблиця 2. Вплив гормональних змін на аутоімунні та ревматичні захворювання під час пубертату та вагітності, зміни перебігу хвороби в період менопаузи

Захворювання	Пубертат	Вагітність	Менопауза	Посилання
РА	Ранній вік менархе асоціюється з підвищеним ризиком захворювання.	Зниження активності захворювання.	Гірші клінічні результати, більша інвалідизація та зниження якості життя.	[42, 43]
Псоріатичний артрит	Триваліший репродуктивний період асоціюється зі зниженим ризиком захворювання.	Незначне зменшення активності захворювання.	Дані відсутні.	[35]
СЧВ	Підвищення захворюваності в дівчат після пубертату; збільшення поширеності та титрів ANA; середній вік менархе вищий у пацієнток з ювенільним СЧВ.	Загострення спостерігаються частіше.	Зниження активності захворювання, зменшення частоти та вираженості загострень.	[40, 49, 50]
Хвороба Шегрена	Зменшення сумарної експозиції статевих гормонів асоціюється з підвищеним ризиком захворювання.	Можливе погіршення перебігу та розвиток ускладнень, зокрема легеневої гіпертензії.	Дані відсутні.	[38, 39]
Системна склеродермія	Пізній вік менархе асоціюється зі зниженим ризиком захворювання.	Перебіг зазвичай стабільний, однак легенева гіпертензія може суттєво прогресувати.	Зменшення шкірного фіброзу; підвищений ризик розвитку легеневої гіпертензії в пацієнток з обмеженою формою захворювання.	[55–58]

ризик є особливо значущим, оскільки хронічне запалення та імунна дисрегуляція можуть призводити до більш раннього й вираженого розвитку остеопорозу порівняно із загальною популяцією [59]. Прозапальні цитокіни, зокрема ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6 та ІЛ-1, безпосередньо стимулюють кісткову резорбцію, посилюючи активність остеокластів і порушуючи баланс ремоделювання кістки [59].

У жінок із РА ризик постменопаузального остеопорозу приблизно вдвічі вищий, ніж у здорових ровесниць. Це пов'язується з естроген-дефіцитною імунною перебудовою, зростанням співвідношення Th17/Treg і підвищенням продукції ІЛ-17, що посилює запалення та кісткову резорбцію [59]. Додатково В-клітини, активовані Th17, продукують АСРА, які незалежно сприяють втраті кісткової маси [60]. Наявність АСРА асоціюється зі зниженням мінеральної щільності кістки навіть незалежно від активності захворювання [61]. Важливими додатковими чинниками ризику є тривале застосування глюкокортикоїдів, навіть у низьких дозах, а також зниження фізичної активності через біль і ураження суглобів, що ще більше посилює втрату кісткової тканини [59].

МГТ відіграє важливу профілактичну роль у постменопаузальному остеопорозі, насамперед за рахунок компенсації дефіциту естрогенів – ключового чинника прискореної втрати кісткової маси після менопаузи [58]. Естрогени пригнічують кісткову резорбцію шляхом зниження активності остеокластів (через інгібування RANKL та підвищення експресії остеопротегерину), зменшують продукцію прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-1) і сприяють збереженню балансу між остеобластами та остеокластами [58]. У результаті МГТ зменшує швидкість втрати мінеральної щільності кісткової тканини та знижує ризик як хребцевих, так і позахребцевих переломів у жінок у ранній постменопаузі [60].

## ВИСНОВКИ

Менопауза є критичним етапом у житті жінки, на якому поєднуються ефекти вікового імуностаріння та гормональної перебудови. Зниження рівня естрогенів супроводжується зсувом імунної відповіді в бік прозапального фенотипу, посиленням ролі Th1/Th17-опосередкованих механізмів і порушенням імунної толерантності. Це має істотні клінічні наслідки для ревматичних захворювань: менопауза може впливати як на ризик їхнього дебюту (передусім РА), так і на подальший перебіг, спричиняючи вищу активність хвороби, швидше накопичення органного ушкодження та зниження якості життя.

Водночас вплив менопаузи є неоднорідним і залежить від нозології. Для РА та системної склеродермії менопауза частіше асоціюється з гіршими функціональними наслідками або судинними ускладненнями, тоді як дебют СЧВ у постменопаузі зазвичай має м'якший клінічний перебіг. Особливу увагу привертає хвороба Шегрена, пік якої припадає на перименопаузальний період, що підкреслює роль дефіциту естрогенів в ураженні екзокринних залоз і формуванні характерних симптомів сухості.

МГТ у цьому контексті демонструє сприятливий і багатовимірний ефект. Хоча МГТ не є імуносупресивною терапією і не впливає безпосередньо на аутоімунне запалення чи

титри аутоантитіл, вона здатна пом'якшувати клінічні прояви, пов'язані з естрогендефіцитом. Найбільш переконливі дані стосуються зменшення м'язово-скелетного болю, покращення самопочуття та якості життя, полегшення урогенітальних симптомів у пацієток із хворобою Шегрена, а також зниження частоти загострень і ризику АСРА-позитивного РА у постменопаузальних жінок.

Окремо слід підкреслити ключову профілактичну роль МГТ щодо постменопаузального остеопорозу, який є одним із найвагоміших ускладнень у жінок із ревматичними захворюваннями. Компенсація дефіциту естрогенів сприяє зниженню кісткової резорбції, пригніченню прозапальних цитокінів і зменшенню ризику переломів.

Отже, за умови ретельного відбору пацієток і врахування протипоказань, МГТ може розглядатися як важливий елемент комплексного ведення жінок у період менопаузи з ревматичними хворобами, спрямований на покращення якості життя та зменшення довгострокових ускладнень.

## Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hall JE. Endocrinology of the menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015;44(3):485–96. DOI: 10.1016/j.ecl.2015.05.001
- Ye L, Knox B, Hickey M. Management of menopause symptoms and quality of life during the menopause transition. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2022;51(4):817–36. DOI: 10.1016/j.ecl.2022.04.006
- Wright VJ, Schwartzman JD, Itinchoe R, Wittstein J. The musculoskeletal syndrome of menopause. *Climacteric* 2024;27(5):466–472. DOI: 10.1080/13697137.2024.2380363
- Gulati M, Dursun E, Vincent K, Watt FE. The influence of sex hormones on musculoskeletal pain and osteoarthritis. *Lancet Rheumatol* 2023;5(4):e225–38. DOI: 10.1016/S2665-9913(23)00060-7
- Motta F, Barone E, Sica A, Selmi C. Inflammaging and osteoarthritis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2023;64(2):222–38. DOI: 10.1007/s12016-022-08941-1
- Kim YR, Jung Y, Kang J, Yeo EJ. Understanding sex differences in autoimmune diseases: Immunologic mechanisms. *Int J Mol Sci* 2025;26(15):7101. DOI: 10.3390/ijms26157101
- Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, Veroni C, Aloisi F, Shoenfeld Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita* 2016;52(2):205–12. DOI: 10.4415/ANN\_16\_02\_12
- Han A, Kim JY, Kwak-Kim J, Lee SK. Menopause is an inflection point of age-related immune changes in women. *J Reprod Immunol* 2021;146:103346. DOI: 10.1016/j.jri.2021.103346
- Zhang C, Yu D, Mei Y, Liu S, Shao H, Sun Q, et al. Single-cell RNA sequencing of peripheral blood reveals immune cell dysfunction in premature ovarian insufficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1129657. DOI: 10.3389/fendo.2023.1129657
- Hamoda H, Sharma A. Premature ovarian insufficiency, early menopause, and induced menopause. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2024;38(1):101823. DOI: 10.1016/j.beem.2023.101823
- Sharif K, Watad A, Bridgwood C, Kanduc D, Amital H, Shoenfeld Y. Insights into the autoimmune aspect of premature ovarian insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2019;33(6):101323. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101323
- Grossmann B, Saur S, Rall K, Pecher AC, Hübner S, Henes J, et al. Prevalence of autoimmune disease in women with premature ovarian failure. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2020;25(1):72–75. DOI: 10.1080/13625187.2019.1702638

13. Sciarra F, Campolo F, Franceschini E, Carlomagno F, Venneri MA. Gender-specific impact of sex hormones on the immune system. *Int J Mol Sci* 2023;24(7):6302. DOI: 10.3390/ijms24076302
14. Xiang X, Palasuberniam P, Pare R. The Role of Estrogen across Multiple Disease Mechanisms. *Curr Issues Mol Biol* 2024;46(8):8170–8196. DOI:10.3390/cimb46080483
15. Merrheim J, Villegas J, Van Wassenhove J, Khansa R, Berrih-Aknin S, le Panse R, et al. Estrogen, estrogen-like molecules and autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews* 2020;19(3):102468. DOI:10.1016/j.autrev.2020.102468
16. Gubbels Bupp MR. Sex, the aging immune system, and chronic disease. *Cell Immunol* 2015;294(2):102–10. DOI: 10.1016/j.cellimm.2015.02.002
17. Chakraborty B, Byemerwa J, Krebs T, Lim F, Chang CY, McDonnell DP. Estrogen receptor signaling in the immune system. *Endocr Rev* 2023;44(1):117–41. DOI: 10.1210/andrev/bnac017
18. Zhou M, Shu Y, Gao J. Thymus Degeneration in Women and the Influence of Female Sexual Hormones on Thymic Epithelial Cells. *Int J Mol Sci* 2025;26(7):3014. DOI:10.3390/ijms26073014
19. Asaba J, Bandyopadhyay M, Kindy M, Dasgupta S. Estrogen receptor signal in regulation of B cell activation during diverse immune responses. *Int J Biochem Cell Biol* 2015;68:42–7. DOI: 10.1016/j.biocel.2015.08.012
20. Cheng CH, Chen LR, Chen KH. Osteoporosis due to hormone imbalance: an overview of the effects of estrogen deficiency and glucocorticoid overuse on bone turnover. *Int J Mol Sci* 2022;23(3):1376. DOI: 10.3390/ijms23031376
21. Kovats S. Estrogen receptors regulate innate immune cells and signaling pathways. *Cell Immunol* 2015;294(2):63–9. DOI: 10.1016/j.cellimm.2015.01.018
22. Bleva A, Motta F, Durante B, Pandolfo C, Selmi C, Sica A. Immunosenescence, inflammaging, and frailty: role of myeloid cells in age-related diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2023;64(2):123–44. DOI: 10.1007/s12016-022-08909-7
23. Hedrich CM. Mechanistic aspects of epigenetic dysregulation in SLE. *Clin Immunol* 2018;196:3–11. DOI: 10.1016/j.clim.2018.02.002
24. Desai MK, Brinton RD. Autoimmune disease in women: endocrine transition and risk across the lifespan. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:265. DOI: 10.3389/fendo.2019.00265
25. Khalaf MS, Hussein WN. Pro-inflammatory cytokines and insulin resistance in postmenopausal women with central obesity: A cross-sectional analytical study. *Regulatory Mechanisms in Biosystems* 2025;16(3). DOI: 10.15421/0225147
26. Chen Y, Zhang Y, Zhao G, Chen C, Yang P, Ye S, et al. Difference in leukocyte composition between women before and after menopausal age, and distinct sexual dimorphism. *PLoS ONE* 2016;11(9):e0162953. DOI: 10.1371/journal.pone.0162953
27. Güngör Çakır AN, Gandevar A. Review on Menopause and Immunity. *Archive Source Review Journal* 2025;34(2):156–161. DOI: 10.17827/aktd.1637408
28. Sapir-Koren R, Livshits G. Rheumatoid arthritis onset in postmenopausal women: does the ACPA seropositive subset result from genetic effects, estrogen deficiency, skewed profile of CD4(+) T-cells, and their interactions? *Mol Cell Endocrinol* 2016;431:145–63. DOI: 10.1016/j.mce.2016.05.009
29. Christensen AO, Li G, Young CH, Snow B, Khan SA, DeVore SB, et al. Peptidylarginine deiminase enzymes and citrullinated proteins in female reproductive physiology and associated diseases. *Biol Reprod* 2022;107(6):1395–410. DOI: 10.1093/biolre/iuac173
30. Engdahl C, Bondt A, Harre U, Raufer J, Pfeifle R, Camponeschi A, et al. Estrogen induces St6gal1 expression and increases IgG sialylation in mice and patients with rheumatoid arthritis: a potential explanation for the increased risk of rheumatoid arthritis in postmenopausal women. *Arthritis Res Ther* 2018;20(1):84. DOI: 10.1186/s13075-018-1586-z
31. Alpizar-Rodríguez D, Mueller RB, Möller B, Dudler J, Ciurea A, Zufferey P, et al. Female hormonal factors and the development of anti-citrullinated protein antibodies in women at risk of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(9):1579–85. DOI: 10.1093/rheumatology/kex239
32. Hoffmann JP, Liu JA, Seddu K, Klein SL. Sex hormone signaling and regulation of immune function. *Immunity* 2023;56(11):2472–2491. DOI: 10.1016/j.immuni.2023.10.008
33. Dai X, Li P, Pan D. Research trends in estrogen and rheumatoid arthritis: a systematic bibliometric approach. *Biol Sex Differ* 2025. DOI: 10.1186/s13293-025-00806-4
34. Cutolo M, Gotelli E. Complex role of oestrogens in the risk and severity of rheumatoid arthritis in menopause. *RMD Open* 2023;9(2):e003176. DOI: 10.1136/rmdopen-2023-003176
35. Xiao Y, Yi Y, Jing D, Yang S, Guo Y, Xiao H, et al. Age at natural menopause, reproductive lifespan, and the risk of late-onset psoriasis and psoriatic arthritis in women: a prospective cohort study. *J Invest Dermatol* 2024;144(6):1273–81.e5. DOI: 10.1016/j.jid.2023.11.010
36. Ivory C, Shamaa M, Alfuwayry J. Menopause symptom severity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2025;52(Suppl 1):160–161. DOI: 10.3899/jrheum.2025-0390.PV138
37. Gompel A. Systemic lupus erythematosus and menopause. *Climacteric* 2020;23(2):109–115. DOI: 10.1080/13697137.2019.1679113
38. Zhang J, Sun Q, Wang A, Pan M, Wu W, Lin Z, et al. The association between Sjogren's disease and sex hormones: A case-control and Mendelian randomization study. *SAGE Open Med* 2025;13:20503121251405020. DOI: 10.1177/20503121251405020
39. Xuan Y, Zhang X, Wu H. Impact of sex differences on the clinical presentation, pathogenesis, treatment and prognosis of Sjogren's syndrome. *Immunology* 2024;171(4):513–24. DOI: 10.1111/imm.13740
40. 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
41. Park EH, Kang EH, Lee YJ, Ha YJ. Impact of early age at menopause on disease outcomes in postmenopausal women with rheumatoid arthritis: a large observational cohort study of Korean patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open* 2023;9(1):e002722. DOI: 10.1136/rmdopen-2022-002722
42. Mollard E, Pedro S, Chakravarty E, Clowse M, Schumacher R, Michaud K. The impact of menopause on functional status in women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(5):798–802. DOI: 10.1093/rheumatology/kex526
43. Alpizar-Rodríguez D, Förger F, Courvoisier DS, Gabay C, Finckh A. Role of reproductive and menopausal factors in functional and structural progression of rheumatoid arthritis: results from the SCOM cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(3):432–40. DOI: 10.1093/rheumatology/key311
44. Benaglio G, Benaglio M, Bianchi P, D'Elisio MM, Brosens I. Contraception in autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2019;60:111–23. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2019.05.003
45. Orellana C, Saevarsdottir S, Klareskog L, Karlson EW, Alfredsson L, Bengtsson C. Postmenopausal hormone therapy and the risk of rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA population-based case-control study. *Eur J Epidemiol* 2015;30(5):449–57. DOI: 10.1007/s10654-015-0014-y
46. Jeong H, Bae EK, Hwang J, Park EJ, Lee J, Jeon CH, et al. The effects of sex and estrogen on radiographic progression of ankylosing spondylitis in Korean patients. *J Rheum Dis* 2021;28(2):76–84. DOI: 10.4078/jrd.2021.28.2.76
47. Wu S, Cho E, Li W, Grodstein F, Qureshi AA. Hormonal factors and risk of psoriasis in women: a cohort study. *Acta Derm Venereol* 2016;96(7):927–31. DOI: 10.2340/00015555-2312
48. Cassalia F, Lunardon A, Frattin G, Danese A, Caroppo F, Belloni Fortina A. How hormonal balance changes lives in women with psoriasis. *J Clin Med* 2025;14(2):582. DOI: 10.3390/jcm14020582
49. Tsaliki M, Koelsch KA, Chambers A, Talsania M, Scofield RH, Chakravarty EF. Ovarian antibodies among SLE women with premature menopause after cyclophosphamide. *Int J Rheum Dis* 2021;24(1):120–124. DOI: 10.1111/1756-185X.14022
50. Kim JW, Kim HA, Suh CH, Jung JY. Sex hormones affect the pathogenesis and clinical characteristics of systemic lupus erythematosus. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:906475. DOI: 10.3389/fmed.2022.906475
51. Khafagy AM, Stewart KI, Christianson MS, Tao Y, Blanck JF, Shen W. Effect of menopause hormone therapy on disease progression in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Maturitas* 2015;81(2):276–81. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.03.017
52. Gomes LLAG, Werth AJ, Thomas P, Werth VP. The impact of hormones in autoimmune cutaneous diseases. *J Dermatolog Treat* 2024;35(1):2312241. DOI: 10.1080/09546634.2024.2312241
53. Skare TL, Hauz E, de Carvalho JF. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation in rheumatic diseases: A systematic review. *Mediterr J Rheumatol* 2023;34(3):292–301. DOI: 10.31138/mjr.20230825.dd

54. Kapoor E, Kling JM, Lobo AS, Faubion SS. Menopausal hormone therapy in women with medical conditions. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2021;35(6):101578. DOI: 10.1016/j.beem.2021.101578
55. Dai L, Xu D, Li X, Huang S, Duan X, Zheng A, et al. Reproductive health in female patients with systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Rheumatology (Oxford)* 2023;63(7):1911–16. DOI: 10.1093/rheumatology/kead497
56. Orlandi M, Giuggioli D, Ferri C, De Angelis R, Ricciieri V, Cacciapaglia F, et al. Menopause in systemic sclerosis: the impact on clinical presentation in a multicenter cross-sectional analysis from the National Registry of the Italian Society for Rheumatology (SPRING-SIR). *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2025;17:1759720X251354898. DOI: 10.1177/1759720X251354898
57. Ciaffi J, van Leeuwen NM, Schoones JW, Huizinga TWJ, de Vries-Bouwstra JK. Sex hormones and sex hormone-targeting therapies in systemic sclerosis: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50(1):140–148. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.07.007
58. Walker MD, Shane E. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2023;389(21):1979–91. DOI: 10.1056/NEJMcп2307353
59. Buttgerief F, Palmowski A, Bond M, Adami G, Dejaco C. Osteoporosis and fracture risk are multifactorial in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2024;20(7):417–31. DOI: 10.1038/s41584-024-01120-w
60. NAMS. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29:767–794. DOI: 10.1097/GME.0000000000002028.
61. Bugatti S, Bogliolo L, Manzo A, De Stefano L, Delvino P, Motta F, et al. Impact of anti-citrullinated protein antibodies on progressive systemic bone mineral density loss in patients with early rheumatoid arthritis after two years of treat-to-target. *Front Immunol* 2021;12:701922. DOI: 10.3389/fimmu.2021.701922

## МЕНОПАУЗА, ІМУНІТЕТ І АУТОІМУННІ РЕВМАТИЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ – ПАТОГЕНЕТИЧНІ ПЕРЕХРЕСТЯ ТА КЛІНІЧНІ НАСЛІДКИ

### Огляд літератури

Є.Д. Єгудіна, д. мед. н., професорка Клініки сучасної ревматології, м. Київ

С.А. Трипілка, к. мед. н., доцентка Медичного центру «Здоров'я», м. Харків

Менопауза є фізіологічним етапом життя жінки, що характеризується припиненням оваріальної функції та стійким дефіцитом естрогенів, який супроводжується системними ендокринними, метаболічними та імунологічними змінами. Зниження рівня естрогенів асоціюється з формуванням прозапального імунного фенотипу, розвитком імуностаріння та порушенням тонкого балансу між вродженою і адаптивною імунною відповіддю. Ці процеси мають суттєве значення для аутоімунних і ревматичних захворювань, перебіг яких у постменопаузальному періоді може змінюватися як за клінічними проявами, так і за характером ускладнень.

Естрогени відіграють ключову роль у регуляції функції макрофагів, Т- і В-лімфоцитів, продукції цитокінів і підтриманні імунної толерантності, а їхній дефіцит сприяє зсуву в бік Th1/Th17-опосередкованого запалення, зменшенню регуляторних Т-клітин і посиленню дії прозапальних медіаторів. Паралельно із цим активуються механізми імуностаріння, зокрема епігенетичні зміни, що можуть поглиблювати хронічне запалення та впливати на органне ураження.

У пацієнок із ревматоїдним артритом та системною склеродермією менопауза частіше пов'язана з несприятливішими функціональними наслідками та підвищеним ризиком судинних ускладнень, тоді як системний червоний вовчак, що дебютує в постменопаузальному періоді, зазвичай характеризується більш помірним клінічним перебігом. Для хвороби Шегрена характерна максимальна захворюваність у перименопаузі, що свідчить про значущу роль естрогенного дефіциту в ураженні екзокринних залоз.

Менопауза також істотно впливає на стан опорно-рухового апарату, зокрема через втрату кісткової маси, підвищення ризику остеопорозу та переломів, що є особливо актуальним для пацієнок із хронічними запальними захворюваннями.

Менопаузальна гормональна терапія може застосовуватися для корекції симптомів, пов'язаних із дефіцитом естрогенів, у межах індивідуалізованого підходу до ведення пацієнок із ревматичними захворюваннями. Зокрема, менопаузальна гормонотерапія сприяє зменшенню м'язово-скелетного болю, покращенню самопочуття та якості життя жінки, полегшенню уrogenітальних симптомів у пацієнок із хворобою Шегрена, а також зниженню частоти загострень і ризику АСРА-позитивного ревматоїдного артриту.

**Ключові слова:** менопауза, аутоімунні захворювання, ревматичні хвороби, естрогени, імуностаріння, імунна регуляція.

## MENOPAUSE, IMMUNITY, AND AUTOIMMUNE RHEUMATIC DISEASES – PATHOGENETIC INTERSECTIONS AND CLINICAL IMPLICATIONS

### Literature review

Y.D. Yehudina, MD, professor, Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv

S.A. Trypilka, PhD, associate professor, rheumatologist, Medical Center «Health», Kharkiv

Menopause is a physiological stage in a woman's life characterized by permanent ovarian failure and sustained estrogen deficiency, leading to systemic endocrine, metabolic, and immunological changes. Declining estrogen levels are associated with the development of a pro-inflammatory immune phenotype, immunosenescence, and disruption of the delicate balance between innate and adaptive immunity. These mechanisms are highly relevant to autoimmune and rheumatic diseases, as menopause may modify disease expression, clinical manifestations, and long-term complications rather than acting solely as a chronological event.

Estrogens play a central role in regulating macrophage function, T- and B-cell responses, cytokine production, and immune tolerance. Estrogen deficiency promotes a shift toward Th1- and Th17-driven immune responses, reduction of regulatory T cells, and enhanced activity of pro-inflammatory mediators. In parallel, age-related immune remodeling, including epigenetic alterations, may further amplify chronic inflammation and contribute to cumulative organ damage.

In patients with rheumatoid arthritis and systemic scleroderma, menopause is more often associated with poorer functional outcomes and an increased risk of vascular complications, whereas postmenopausal lupus erythematosus usually has a milder clinical course. Sjögren's disease has a peak incidence in the perimenopause, indicating a significant role for estrogen deficiency in exocrine gland damage.

Menopause also has a profound impact on the musculoskeletal system, accelerating bone loss and increasing the risk of osteoporosis and fragility fractures, particularly in women with chronic inflammatory conditions. These effects result from the combined influence of estrogen deficiency, immune dysregulation, and persistent low-grade inflammation.

Menopausal hormone therapy may be considered in patients with rheumatic diseases to alleviate symptoms related to estrogen deficiency within an individualized risk-benefit framework. In particular, menopausal hormone therapy helps reduce musculoskeletal pain, improve a woman's well-being and quality of life, alleviate urogenital symptoms in patients with Sjögren's disease, and reduces the frequency of exacerbations and the risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis.

**Keywords:** menopause, autoimmune diseases, rheumatic diseases, estrogens, immunosenescence, immune regulation.