

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОВАРИАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

С.Ш. Шабанова, З.С. Алекберова, И.И. Гузов, Л.П.Ананьева
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Цель. Оценить овариальную функцию больных системной красной волчанкой (СКВ) и влияние на нее терапии циклофосфаном (ЦФ).

Материал и методы. Обследовано 44 пациентки с СКВ в возрасте от 16 до 45 лет с сохраненным менструальным циклом. Из них 18 ранее получали терапию ЦФ в средней кумулятивной дозе 5,7 г, 26 – никогда не принимали ЦФ. Средние значения возраста, длительности, активности заболевания (по шкале SLEDAI) и доз глюкокортикоидов (ГК) были сходными в обеих группах больных. Половые гормоны крови: фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), пролактин, эстрадиол, прогестерон, – определялись иммуноферментным методом. Каждую пациентку осматривал гинеколог, ей выполнялись УЗИ малого таза, измерение базальной температуры в течение 3 мес.

Результаты. В группе больных, получавших ЦФ, средние уровни прогестерона были ниже, а ФСГ и ЛГ выше, чем среди больных без терапии ЦФ. Выраженность этих изменений зависела от кумулятивной дозы ЦФ и возраста пациенток. Недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла определялась одинаково часто в обеих группах больных и составила в среднем 63%. Олигоменорея и укорочение менструального цикла более чем в 2 раза чаще встречались среди больных, принимавших ЦФ ($p < 0,05$).

Заключение. Терапия ЦФ повышает риск развития овариальной дисфункции у больных СКВ. Недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла у пациенток, не получавших ЦФ, не исключает аутоиммунный генез оофоритов при СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка, овариальная функция, циклофосфан

Введение

В настоящее время убедительно показано участие половых гормонов в модуляции аутоиммунных реакций [2,3,9,18,23,24,39,47,48]. Значительное преобладание молодых женщин среди больных системной красной волчанкой (СКВ), частота дебюта и обострений заболевания во время беременности и после родов позволили исследователям обсуждать роль половых гормонов в патогенезе СКВ. С другой стороны, наступление менопаузы способствует более благоприятному течению заболевания [1,15,29]. По данным литературы [12,17,26,36,45,49], для пациенток с СКВ характерны нарушения менструального цикла различной степени выраженности. Среди причин последних рассматриваются факторы, связанные как с самим заболеванием, так и его лечением.

Наибольшее число исследований посвящено изучению влияния циклофосфана (ЦФ) на овариальную функцию больных СКВ. ЦФ, обладающий выраженным иммуносупрессивным действием и широко применяемый в терапии тяжелых органических повреждений при СКВ, часто является причиной развития аменореи и дисфункции яичников [8,11,28,31]. Более того, доказано, что пролонгированная терапия ЦФ может приводить к ранней менопаузе [19,50]. По последним данным основными факторами риска овариальной недостаточности у больных СКВ, получающих ЦФ, являются возраст старше 30 лет, кумулятивная доза и длительность терапии ЦФ [21,30]. Более уязвимыми к токсическим эффектам ЦФ считаются развивающиеся фолликулы, поражение которых ведет к снижению выработки эстрогенов [6]. Снижение содержания эстрадиола и ингибина в крови по механизму обратной связи приводит к повышению синтеза фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеини-

зирующего гормонов (ЛГ). Повышенные уровни гонадотропных гормонов служат маркером снижения функционального резерва яичника [5,25]. По-видимому, поражение фолликулов яичников под влиянием терапии ЦФ является необратимым процессом, закономерности которого до конца не изучены. Клинически овариальная недостаточность на ранних стадиях развития проявляется укорочением лютеиновой фазы менструального цикла, нарушением регулярности менструаций, ановуляторными циклами. На более поздних стадиях развивается аменорея с симптомами эстроген-дефицитного состояния, проявляющегося "приливами", гипоплазией эндометрия и атрофией вагинального эпителия. Морфологическое исследование яичников при пролонгированном приеме ЦФ выявляет деструкцию фолликулов и участки фиброза интерстициальной ткани [13].

Терапия глюкокортикоидами (ГК) также ассоциируется с нарушениями менструальной функции, что было показано у пациенток с с-мом Иценко-Кушинга [22,40]. Известно, что ГК оказывают супрессивный эффект на деятельность аркуатного ядра медиобазального гипоталамуса, нарушая тем самым секрецию гонадотропных рилизинг-гормонов. Это может объяснить нарушения менструального цикла, в особенности олигоменорею и аменорею у пациенток, получающих большие дозы ГК [7,16,35].

Поскольку нарушения менструального цикла встречаются и в дебюте, и в периоды обострения СКВ, заслуживают внимания сведения о влиянии активности заболевания на функцию яичников [12,26,36] и участии аутоантител в развитии ряда нарушений овариальной функции [33,37].

Таким образом, существуют центральные и периферические механизмы, оказывающие подавляющее действие на репродуктивную систему женщин с СКВ. Определить изолированное влияние активности СКВ на овариальную функцию пациенток не всегда представляется возможным из-за необходимого назначения им высоких доз ГК. Но в

недавнем исследовании было показано, что у 71% пациенток с высокой активностью СКВ нарушения менструального цикла отмечались еще до назначения гормональных препаратов [36]. Кроме того, гиперпролактинемия, которая часто наблюдается у больных СКВ, нередко сопровождается нарушением овуляторной функции [32]. Следовательно, дисфункция яичников у женщин с СКВ может быть вызвана различными повреждающими факторами, среди которых существенное место отводится терапии ЦФ.

Все изложенное выше послужило основанием для проведения нами исследования, цель которого - оценить овариальную функцию больных СКВ и влияние на нее терапии ЦФ.

Материал и методы

Обследовано 44 пациентки с достоверной СКВ в возрасте от 16-45 лет. Диагноз СКВ устанавливался на основании критериев APA [46], активность заболевания оценивалась по шкале SLEDAI [14]. Критерием включения был сохраненный менструальный цикл. Пациентки с аменореей, которая определялась при отсутствии менструаций в течение 6 мес., и с предшествующими оперативными вмешательствами на органах малого таза в исследование не входили. Беременные, кормящие женщины и пациентки, принимающие оральные контрацептивы (ОК) или заместительную гормональную терапию (ЗГТ), исключались из исследования.

В соответствии с поставленной целью больные СКВ были разделены на 2 группы: первая - больные, получавшие ЦФ до включения в исследование (n=18), вторая - больные, никогда не принимавшие ЦФ (n=26). Демографическая и клиническая характеристика больных приводится в табл.1. Все исследуемые пациентки были молодого дето-

родного возраста, при этом в обеих группах различий по основным параметрам не отмечалось, активность, продолжительность заболевания, средние дозы ГК были сходными. Средняя кумулятивная доза ЦФ, который принимали больные 1-й группы до включения их в исследование, составила 5,7 г (1,2-24г).

Каждая пациентка проходила осмотр и консультацию гинеколога, всем было выполнено УЗИ малого таза. Овариальная функция оценивалась по уровням половых гормонов крови, измеренным иммуноферментным методом с использованием тест-систем фирмы IMMUNOTECH (Чехия). В 1-ю фазу менструального цикла (на 3-7 день от начала менструаций) определялись фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), пролактин; во 2-ю фазу (на 20-22 день) - эстрадиол, прогестерон. Параллельно пациентками проводилось измерение базальной температуры в течение 3 мес.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в программе Statistica 5.0 с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Уровни половых гормонов

Известно, что у здоровых женщин репродуктивного возраста уровни половых гормонов колеблются в широких пределах. У исследуемых пациенток с СКВ колебания средних значений половых гормонов оказались в пределах нормы. Тем не менее, как видно из табл.2, средний уровень прогестерона был ближе к нижней границе нормы, особенно в группе больных, получавших ЦФ. В этой же группе несколько выше оказались средние значения ФСГ и ЛГ.

Отклонения от нормы в виде повышения уровней гонадотропных гормонов, пролактина и снижения содержания прогестерона и эстрадиола наблюдались в обеих исследуемых группах (табл.3). Особое внимание заслуживает снижение значений прогестерона (менее 12,7 нмоль/л), которое в целом отмечалось у 27 пациенток (61%). Снижение уровня эстрадиола ниже 0,2 нмоль/л выявлялось реже, всего у 7 больных (16%). Повышение ФСГ (более 12 мЕд/л) отмечалось у 5 больных (11%) в обеих группах, а снижение уровня прогестерона и эстрадиола оказалось более выраженным в группе больных, получавших ЦФ, хотя эти различия статистически недостоверны. Гиперпролактинемия также определялась с одинаковой частотой у больных 1-й и 2-й групп (22% и 23% соответственно).

Для выявления зависимости изменений гормонального профиля от терапии больные, получавшие ЦФ, были разделены на 2 подгруппы:

1. пациентки со средней кумулятивной дозой ЦФ $> 5,7$ г, n=5

2. пациентки, со средней кумулятивной дозой ЦФ $\leq 5,7$ г, n=13

Сравнение уровней половых гормонов в двух подгруппах показало, что у больных с большей кумулятивной дозой ЦФ среднее значение ФСГ почти в 2 раза выше, а прогестерона значимо ниже, чем у больных второй подгруппы (табл.4).

Таблица 1
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ СКВ
ПО ГРУППАМ

ПАРАМЕТР	1 ГРУППА N=18	2 ГРУППА N=26
Средний возраст, годы	29±6,2	30±8,8
Средняя продолжительность заболевания, годы	9±6,4	8±7,3
SLEDAI, баллы	11,5± 9,26	10,4± 5,8
Длительность менструального цикла, дни	27± 2,9	27± 2,7
Длительность менструации, дни	5± 1,1	4± 1,2
Средняя доза ГК на момент исследования, мг/сут.	14± 9,2	13± 9,2
Средняя доза ГК за 3 мес. до исследования, мг/сут.	13± 8,8	12± 8,8
Средняя кумулятивная доза ЦФ, г	5,7± 5,5	-

Таблица 2
СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ УРОВНЕЙ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ У БОЛЬНЫХ СКВ

Параметры	ЛГ мЕд/л 1 фаза	ФСГ мЕд/л 1 фаза	E2 нмоль/л 2 фаза	П нмоль/л 2 фаза	ПРЛ мЕд/л 1 фаза
1 группа, n=18	6,7± 1,24	9,5± 2,76	0,48± 0,07	12,8± 3,59	445± 65,62
2 группа, n=26	4,76± 0,61	7,8± 1,13	0,47± 0,07	16,9± 4,30	461± 81,52
Норма	0,5-18,0	2,0-12,0	0,2-0,8	12,7-79,5	67-580

Примечание:

ЛГ-лютеинизирующий гормон, ФСГ- фолликулостимулирующий гормон,

E2- эстрадиол, П- прогестерон, ПРЛ- пролактин

Таблица 2

Таблица 3

ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЕЙ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ У БОЛЬНЫХ СКВ

Параметры	Больные СКВ					
	1 группа (ЦФ +), n=18		2 группа (ЦФ-), n=26		Всего, n=44	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
ЛГ ↑	1	5,5	0		1	2,3
ФСГ ↑	2	11,1	3	11,5	5	11,4
ПРЛ ↑	4	22,2	6	23	10	22,7
Е2 ↓	4	22,2	3	11,5	7	15,9
П ↓	12	66,6	15	57,7	27	61,4

Примечание: сокращения см. табл.2

Таблица 4

УРОВНИ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ И КУМУЛЯТИВНАЯ ДОЗА ЦФ

Параметры			Больные СКВ	
			Кум. доза ЦФ >5,7 г	Кум. доза ЦФ ≤ 5,7 г
			n=5	n=13
ФСГ мЕд/л, 1 фаза	Норма 2,0-12,0		14,8± 10,07*(3,5-55,1)	7,5± 0,84(2,1-12,8)
ЛГ мЕд/л, 1 фаза	Норма 0,5-18,0		8,1± 4,17(0,6-24,4)	6,1± 0,82(0,6-11,4)
Е2 нмоль/л, 2 фаза	Норма 0,2-0,8		0,46± 0,21(0,1-1,2)	0,48± 0,2(0,02-0,78)
П нмоль/л, 2 фаза	Норма 12,7-9,5		9,4± 4,29*(2,0-24,9)	14,0± 4,73(0,1-43,0)

* p<0,05 по сравнению с группой больных, у которых кумулятивная доза ЦФ ≤ 5,7 г

Таблица 5

ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА У БОЛЬНЫХ СКВ

Параметры	Больные СКВ					
	1 группа (ЦФ +), n=18		2 группа (ЦФ-), n=26		Всего, n=44	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Недостаточность лютеиновой фазы	13	72,2	15	57,7	28	63
Олигоменорея	9	50*	5	19,2	14	31,8
Укорочение цикла	2	11*	1	3,8	3	6,8
Меноррагии	3	16	2	7,7	5	11,4
Метроррагии	2	11	2	7,7	4	9

* p<0,05 по сравнению со второй группой больных

Нарушения менструального цикла

Недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла, которая определялась укорочением его 2-ой фазы по результатам измерений базальной температуры и низкими значениями прогестерона, одинаково часто наблюдалась в обеих группах больных и составила в целом 63 % (табл.5). Удлинение интервала между менструациями более 35 дней, а также укорочение менструального цикла, свидетельствующие об олигоменорее, в группе больных, получавших ЦФ, встречались более чем в 2 раза чаще (p<0,05). Так, олигоменорея была выявлена у половины больных 1-ой и только у 19 % больных 2-ой групп. Частота развития меноррагий и метроррагий у больных при отсутствии тромбоцитопении оказалась несколько выше в 1-ой группе, но эти различия недостоверны.

Влияние возраста больных на овариальную функцию

Известно, что одним из факторов риска развития овариальной недостаточности является возраст женщин. В за-

висимости от возраста больные были разделены на 2 подгруппы:

1. пациентки до 35 лет, n=30
2. пациентки 35 лет и старше, n=14

В первой подгруппе значения ФСГ и ЛГ составили соответственно 7,27± 0,96 и 4,8± 0,53 мЕд/л (при норме ФСГ 2,0-12,0; ЛГ 0,5-18,0 мЕд/л), во второй - ФСГ 11,2± 3,5; ЛГ 7,14± 1,58 мЕд/л. Таким образом, уровни гонадотропинов у пациенток 35 лет и старше превышали те, которые имелись у больных более молодого возраста.

Обсуждение

Настоящее исследование определило частоту нарушений менструального цикла и соответствующие им изменения уровней половых гормонов у пациенток с СКВ, подтвердив значение ЦФ в развитии овариальной дисфункции. Следует отметить, что демографические и клинические характеристики больных в группе с предшествующей терапией ЦФ и в группе без таковой были сходными. Это каса-

лось как возраста пациенток, длительности, активности заболевания, так и средней суточной дозы ГК за 3 мес. до и в момент исследования.

Известно, что ГК оказывают супрессивный эффект на гипоталамо-гипофизарную систему, вызывая снижение уровней ЛГ, ФСГ в крови и значительное уменьшение секреции свободного кортизола [22,42]. Нами не отмечено явных признаков супрессии гипоталамо-гипофизарной системы у больных на фоне приема низких доз ГК, поскольку не было обнаружено снижения уровней ФСГ и ЛГ в крови.

При оценке выявленных нарушений менструальной функции в 2-х исследуемых группах оказалось, что у 50% пациенток, принимавших ЦФ, диагностирована олигоменорея, тогда как в группе больных без предшествующей терапии ЦФ частота данной патологии составила всего 19%. Укорочение менструального цикла наблюдалось реже, но также более чем в 2 раза чаще встречалось у больных, получавших ЦФ. Наиболее распространенным из всех выявленных нарушений менструального цикла оказалось развитие недостаточности лютеиновой фазы цикла (63% случаев), характеризующееся укорочением 2 фазы цикла и низким уровнем прогестерона в крови. Важно отметить, что недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла определялась почти с одинаковой частотой в обеих группах больных, что не предполагает зависимости данной патологии только от терапии ЦФ. По результатам недавнего исследования [37] у женщин с СКВ были обнаружены аутоантитела к желтому телу яичника, что свидетельствует о возможности развития аутоиммунных оофоритов у этих больных. Изменения, соответствующие оофоритам, описывались и ранее у пациенток с СКВ до применения иммуносупрессивной терапии [33,41]. Кроме того, несколько исследований были посвящены преждевременной менопаузе у женщин с СКВ, не принимающих цитостатическую терапию [20,38,44]. Эти данные позволяют предположить возможность аутоиммунного поражения яичников у больных СКВ.

Сравнительная оценка средних уровней половых гормонов и их изменений в крови не выявила статистически значимых различий между 2-мя группами пациенток. Известно, что специфичным маркером овариальной дисфункции является повышение уровней ФСГ и ЛГ в крови [5,25]. В настоящем исследовании повышение ФСГ в целом отмечалось у 5 женщин (11%), а ЛГ только у 1-й пациентки (2,3%). Снижение уровня эстрадиола также встречалось редко (16%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Алекберова З.С., Карабаева А.С., Кошелева Н.М. СКВ: начало у лиц в возрасте старше 45 лет. Клин. геронтол., 2002, 8, 3, 16-21
2. Алекберова З.С., Кошелева Н.М., Белецкая С.Г. Мониторинг активности СКВ при беременности. Тер. архив, 1994, 10, 46-51
3. Алекберова З.С., Фоломеев М.Ю. Половой диморфизм при ревматических заболеваниях. Ревматол., 1985, 2, 58-61
4. Насонов Е.Л., Ключкина Н.Г., Масенко В.П. Пролактин при ревматических заболеваниях. Клин. ревматология, 1997, 2, 23-28
5. Ahmed Ebbiary N.A., Lenton E.A., Salt C. The significance of elevated basal follicle stimulating hormone in regularly menstruating infertile women. Hum. Reprod., 1994, 9, 245-252
6. Ataya K.M., Valeriote F.A., Ramahi-Ataya A. Effects of cyclophosphamide on immature rat ovary. Cancer Res., 1989, 49, 1660-1664
7. Axelrod L. Glucocorticoid therapy. Medicine, 1976, 55, 39-65
8. Bakchine H., Brauner R., Thibaud E. et al. Chemotherapy and ovarian function. Retrospective analysis in 17 girls

Гиперпролактинемия, как известно, может приводить к олигоменорее и аменорее [32]. Кроме того, ряд исследований показали ассоциацию высоких значений пролактина с активностью заболевания [4,10]. В настоящем исследовании повышение уровней пролактина отмечалась только у 10 пациенток (23%), что позволяет рассматривать гиперпролактинемия как одну, но не единственную, из причин выявленных нарушений менструального цикла.

Доказано, что возраст женщин и кумулятивная доза ЦФ являются факторами риска развития овариальной недостаточности при терапии ЦФ у больных СКВ [21,30]. В настоящем исследовании было показана зависимость повышения уровней ФСГ и снижения содержания прогестерона в крови от кумулятивной дозы ЦФ. Кроме того, было выявлено повышение уровней гонадотропинов у пациенток старше 35 лет. Возможно, данное наблюдение отражает тенденцию к наступлению ранней менопаузы у больных СКВ.

Таким образом, проведенное исследование показало, что у женщин с СКВ имеют место различные нарушения менструального цикла, чаще всего по типу недостаточности лютеиновой фазы (63%). Эти изменения, по-видимому, имеют сложный генез, в определенной степени связанный с активностью основного заболевания и образованием антиовариальных антител. Вместе с тем, терапия ЦФ резко увеличивает риск развития тяжелых и необратимых форм овариальной недостаточности и может приводить к аменорее [11,19,28,50]. В данном исследовании продемонстрировано негативное влияние ЦФ на функцию яичников, что клинически проявлялось олигоменореей (50%).

Известно, что раннее нарушение репродуктивной функции предрасполагает к остеопорозу и сердечно-сосудистым заболеваниям [27]. Кроме того, гормональный дисбаланс у больных СКВ повышает риск развития гиперпластических процессов эндометрия и оказывает неблагоприятное воздействие на вагинальный эпителий, вызывая дисбактериоз и воспалительные заболевания [34]. Наибольшее значение оценка состояния функции яичников женщин с СКВ и влияния на нее терапии ЦФ имеет для прогнозирования детородной функции пациенток. Следовательно, в определенных клинических ситуациях необходимо учитывать неблагоприятные последствия длительного применения ЦФ в больших дозах и рассматривать альтернативные методы лечения.

1. treated for malignant tumor or hematologic disease. Arch. Fr. Pediatr., 1986, 43, 611-616
9. Beeson P.B. Age and sex associations of 40 autoimmune diseases. Am. J. Med., 1994, 96, 457-462
10. Blanco Favela F., Quintal-Alvarez G., Leanos-Miranda A. Association between prolactin and disease activity in systemic lupus erythematosus. Influence of statistical power. J. Rheumatol., 1999, 26, 55-59
11. Boumpas D.T., Austin H.A., Vaughn E.M. et al. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. Ann. Intern. Med., 1993, 119, 366-369
12. Buyon J.P., Wallace D.J. The endocrine system, use of exogenous estrogens, and the urogenital tract. In Dubois' Lupus erythematosus. Baltimore, MD, Williams & Williams, 1997, 817-834
13. Davis J.C., Klippel J.H. Antimalarials and immunosuppressive drugs. In Lahita R.G. (ed). Systemic lupus erythematosus, ed 3. San Diego, Academic Press, 1999, 967-984
14. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. Bombardier C., Gladman D.D., Urowitz et al. Arthr. Rheum., 1992, 35, 630-640
15. Formiga F., Moga I., Pac M. Mild presentation of systemic

- lupus erythematosus in elderly patients assessed by SLEDAI. *Lupus*, 1999, 8, 462-465
16. Gallant C., Kenny P. Oral glucocorticoids and their complication. A review. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1986, 14, 161-177
 17. Gonzalez-Crespo M.R., Gomez-Reino J.J., Merino R. et al: Menstrual disorders in girls with systemic lupus erythematosus. *Br. J. Rheumatol.*, 1995, 34, 737-743
 18. Greenstein B.D. Lupus: Why women? *J. Women's Health*, 2001, 10, 3, 233-239
 19. Huong Du Le Thi, Amoura Z, Duhaut P. Risk of ovarian failure and fertility after intravenous cyclophosphamide. A study in 84 patients. *J. Rheumatol.*, 2002, 29, 12, 2571-2576
 20. Jewelewicz R., Schwartz M. Premature ovarian failure. *Bull. N.Y. Acad. Med.*, 1986, 62, 219-236
 21. Katsifis G., Tzioufas A.G., Ioannidis J.P.A. Parameters modulating the risk of sustained amenorrhea from pulsed intravenous cyclophosphamide in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. [abstract]. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2002, 20, 2, 267
 22. Lado-Abeal J., Rodrigues-Arnao J., Newell-Price J.D. Menstrual abnormalities in women with Cushing's disease are correlated with hypercortisolemia rather than raised circulating androgens levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998, 83, 3083-3088
 23. Lahita R.G. Gender and age in lupus. In Lahita R.G.(ed). *Systemic lupus erythematosus*, ed 3. San Diego, Academic Press, 1999, 129-144
 24. Lahita R.G. Sex hormones and systemic lupus erythematosus. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 2000, 26, 4, 951-968
 25. Lenton E.A., Sexton L., Lee S. Progressive changes in LH and FSH and LH: FSH ratio in women throughout reproductive life. *Maturitas.*, 1988, 10, 35-43
 26. Lim G.S., Petri M., Goldman D. Menstruation and systemic lupus erythematosus (SLE): a case-control study. [abstract]. *Arth. Rheum.*, 1993, 36 (suppl 5), R23
 27. Manzi S., Meilahn E., Rairi J. et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study. *Am. J. Epidemiol.*, 1997, 145, 408-415
 28. McDermott E.M., Powell R.J. Incidence of ovarian failure in systemic lupus erythematosus after treatment with pulse cyclophosphamide. *Ann. Rheum. Dis.*, 1996, 55, 224-229
 29. Mok C.C., Lau C.S., Ho C.T.K. Do flares of systemic lupus erythematosus decline after menopause? *Scand. J. Rheumatol.*, 1999, 28, 357-362
 30. Mok C.C., Lau C.S., Wong R.W. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arth. Rheum.*, 1998, 41, 831-837
 31. Mok C.C., Wong R.W., Lau C.S. Ovarian failure and flares of systemic lupus erythematosus. *Arth. Rheum.*, 1999, 42, 1274-1280
 32. Molitch M.E. Pathologic hyperprolactinemia. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.*, 1992, 21, 877-901
 33. Moncayo-Naveda H., Moncayo R., Benz R. Organ-specific antibodies against ovary in patients with systemic lupus erythematosus. *Am. J. Obstet.*, 1989, 160, 1227-1229
 34. Morris V.H., Hakim A., Isenberg D.A. Review of gynaecological abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Arth. Rheum.*, 1997, 40, 106
 35. Nelson A.M., Conn O.L. Glucocorticoids in rheumatic disease. *Mayo Clin. Proc.*, 1980, 55, 758-769
 36. Pasoto S.G., Mendonca B.B., Bonfa E. Menstrual disturbances in patients with systemic lupus erythematosus without alkylating therapy: clinical, hormonal and therapeutic associations. *Lupus*, 2002, 11, 175-180
 37. Pasoto S.G., Viana V.S., Mendonca B.B. Anti-corpus luteum antibody: a novel serological marker for ovarian dysfunction in systemic lupus erythematosus? *J. Rheumatol.*, 1999, 26, 1087-1093
 38. Pekonen F., Sieberg R., Makinen T. Immunological disturbances in patients with premature ovarian failure. *Clin. Endocrinol.*, 1986, 25, 1-6
 39. Petri M., Howard D., Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy: the Hopkins Lupus Pregnancy Center experience. *Arth. Rheum.*, 1999, 42, 1274-1280
 40. Plotz C.M., Knowlton A.L., Ragan C. The natural history of Cushing's syndrome. *Am. J. Med.*, 1952, 13, 597-614
 41. Rose E., Pillsbury D.M. Lupus erythematosus and ovarian function: observations on a possible relationship, with report of six cases. *Ann. Intern. Med.*, 1944, 21, 1022-1034
 42. Saketos M., Sharma N., Santoro N.F. Suppression of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in normal women by glucocorticoids. *Biol. Reprod.*, 1993, 49, 1270-1276
 43. Schaller J. Lupus in childhood. *Clin. Rheum. Dis.*, 1982, 8, 219-228
 44. Scully R.E., Mark E.J., McNeely B.U. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 46-1986. *New Engl. J. Med.*, 1986, 315, 1336-1343
 45. Silva C.A.A., Leal M.M., Leone C. Gonadal function in adolescents and young women with juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2002, 11, 419-425
 46. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Tan E.M., Cohen A.S., Fries J.S. et al. *Arth. Rheum.*, 1992, 25, 1271-1277
 47. Van V.R., McGuire J.L. Estrogen, progesterone, and testosterone: Can they be used to treat autoimmune diseases? *Cleve Clin. J. Med.*, 1994, 61, 276-284
 48. Verthelyi D. Sex hormones as immunomodulators in health and disease. *Intern. Immunopharmacol.*, 2001, 1, 983-993
 49. Wallace D.J., Dubois E.L. Clinical and laboratory manifestations of SLE. In Dubois' *Lupus Erythematosus*, ed 3. Philadelphia, PA, Lea & Febiger, 1987, 317-449
 50. Wang C.L., Wang F., Bosco J.J. Ovarian failure in oral cyclophosphamide treatment for systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 1995, 4, 11-14

Поступила 15.02.04

Abstract

S.Sh. Shabanova, Z.S. Alekberova, I.I. Guzov, L.P. Ananyeva
Ovarian function in patients with systemic lupus erythematosus

Objective. To assess ovarian function and its changes during therapy with cyclophosphan (CPh) in pts with systemic lupus erythematosus (SLE).

Material and Methods. 44 pts with SLE aged 16 to 45 years with intact menstrual cycle were examined. 18 from them had received CPh earlier (mean cumulative dose 5,7 g), 26 had been never treated with CPh. Mean age, disease duration and activity (according to SLEDAI) as well as glucocorticoid (GC) doses were similar in both groups. Blood sex hormones - follicle-stimulating hormone (FSH), lutropin (LT), prolactin, estradiol, progesterone were tested with immune-enzyme assay. Each pt was examined by a gynaecologist, pelvis minor ultrasonography was performed, basal temperature was measured during 3 months

Results. CPh treated pts had lower mean progesterone levels but higher FSH and LT than pts that had

not received CPh. Intensity of these changes depended on cumulative dose of CPh and age of pts. Failure of menstrual cycle lutein phase was found with similar frequency in both groups and achieved in average 63%. Oligomenorrhea and more than twofold menstrual cycle shortening were present more frequently in pts treated with CPh ($p<0,05$).

Conclusion. Treatment with CPh increase risk of ovarian dysfunction in pts with SLE. Failure of menstrual cycle lutein phase does not exclude autoimmune genesis of oophoritis in SLE.

Key words: *systemic lupus erythematosus, ovarian function, cyclophosphan*