

ТЕРАПИЯ ЦИКЛОФОСФАНОМ И ОВАРИАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

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

Системная красная волчанка (СКВ) является классическим примером аутоиммунного иммунокомплексного заболевания, в основе патогенетических механизмов которого лежит гиперактивность Т-хелперов с последующей поликлональной гиперсекрецией аутоантител В-лимфоцитами и формированием циркулирующих иммунных комплексов, способных повреждать практически все ткани организма.

В последние годы стало очевидным, что половые гормоны могут оказывать влияние на иммунный ответ организма и модулировать развитие аутоиммунных реакций [2,12,31,40,41,42,61,62].

Значительное преобладание женского пола среди больных СКВ, частота дебюта и обострений заболевания во время беременности и после родов подтверждают роль половых гормонов в этиопатогенезе этого заболевания. С другой стороны, снижение фертильности женщин и наступление менопаузы способствуют более благоприятному течению заболевания [1,26,47]. В этой проблеме есть и другой аспект, а именно, влияние иммуносупрессивной терапии на овариальную функцию больных СКВ. По данным литературы, у пациенток с СКВ длительное течение хронического заболевания и воздействие цитотоксической терапии приводят к более раннему нарушению репродуктивной функции.

Циклофосфан (ЦФ), обладающий наиболее выраженным иммуносупрессивным действием, широко используется в терапии нефритов и других тяжелых органных повреждений при СКВ. Длительное применение этого препарата увеличивает продолжительность жизни больных СКВ, несмотря на его высокую токсичность.

При лечении аутоиммунных заболеваний ЦФ назначается в гораздо меньших дозах в сравнении с его применением в онкологии, гематологии, при трансплантации костного мозга. В ревматологии ЦФ обычно назначается как внутрь (1-3 мг/кг/сут), так и парентерально (0,5-1 г/м² поверхности тела) в сочетании с глюкокортикоидами (ГК). В клинической практике интермиттирующая в/в пульс-терапия ЦФ все чаще заменяет пероральный режим. Доза препарата определяется эмпирически и регулируется допустимыми уровнями супрессии костного мозга (количество лейкоцитов должно быть не менее 1500). Как правило, снижение числа лейкоцитов происходит на 8-12 день после в/в назначения ЦФ [51]. Наиболее широкое применение получила схема в/в пульс-терапии, состоящая из 6 ежемесячных в/в инфузий ЦФ с последующим переходом на в/в инфузии 1 раз в несколько мес [22,51]. Пока нет каких-либо норм в отношении общего курса лечения ЦФ и времени его завершения. Существуют общепринятые рекомендации относительно люпус-нефрита, согласно которым терапия ЦФ должна продолжаться в течение 1 года до достижения полной ремиссии. Однако у некоторых пациентов даже пролонгированная терапия ЦФ в течение двух и более лет является недостаточной для полного контроля заболевания [55].

Внутривенное введение препарата в дозе 500 мг в неделю также показало свою эффективность при меньшей час-

тоте побочных эффектов [21,32]. В недавних работах было продемонстрировано, что назначение высоких доз - 50 мг/кг веса в течение 4 последовательных дней - параллельно с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором позволило добиться ремиссии у пациентов с тяжелым, рефрактерным к терапии заболеванием [16].

По данным R.A. Ortmann и J.H. Kippel [51] наиболее частыми побочными эффектами ЦФ являются тошнота и рвота, которые обычно бывают более выраженными через 10-12 часов после его назначения. Развитие алопеции также не является необратимым процессом и не требует прекращения лечения. Более серьезными побочными эффектами ЦФ являются супрессия костного мозга, инфекционные осложнения, угнетение функции гонад, повышение риска развития онкологических заболеваний, гемморрагической цистит. Учитывая возможное тератогенное действие ЦФ, в период его назначения необходим контроль за наступлением беременности путем регулярного применения противозачаточных средств.

Среди указанных побочных эффектов особого внимания заслуживает овариальная недостаточность у женщин с СКВ как одно из наиболее частых осложнений терапии ЦФ. В последнее время в литературе накоплены данные, свидетельствующие о нарушениях функции яичников у больных с СКВ под воздействием ЦФ. Известно, что непосредственное поражение ткани гонад, приводящее к наступлению ранней менопаузы у женщин репродуктивного возраста, может быть следствием пролонгированной терапии ЦФ [29,44,63]. Более уязвимыми к токсическим эффектам ЦФ считаются развивающиеся фолликулы, при поражении которых снижается выработка эстрогенов [7]. Уменьшение продукции эстрадиола и ингибина в крови по механизму обратной связи приводит к повышению фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов. Повышенные уровни гонадотропных гормонов являются маркером снижения функционального резерва яичника. Истощение запаса фолликулов под влиянием терапии ЦФ является необратимым процессом, закономерности которого до конца не изучены. Клинически овариальная недостаточность на ранних стадиях проявляется укорочением лютеиновой фазы менструального цикла, нарушением регулярности менструаций, ановуляторными циклами. На более поздних стадиях наступает 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 [22].

В различных исследованиях (1972-1998 гг) частота развития овариальной недостаточности составляла от 11-59%. Такой разброс в процентах нарушений овариальной функции связан с различными схемами приема ЦФ (per os, в/в пульс-терапия) и разными кумулятивными дозами препарата.

Так, в исследовании Chi Chiu Mok с соавт. [46] использовались две различные схемы лечения ЦФ: 1) интермитти-

рующая в/в пульс-терапия ежемесячно в дозе 0,5-1 г/м² в течение 6 мес, а затем каждые 3 мес в течение последующих 18 мес;

2) пероральный режим с суточной дозой ЦФ 1-2 мг/кг в течение 6-9 мес, после чего назначался азатиоприн. Частота овариальной недостаточности составила 13% при в/в-пульс-терапии и 30% при пероральном режиме, при этом кумулятивная доза препарата была выше во второй схеме лечения. Возраст больных в дебюте заболевания и возраст в начале терапии ЦФ был старше в группе пациенток с выявленной овариальной недостаточностью. Длительность заболевания и терапии ЦФ также была выше у пациенток с овариальной дисфункцией, но с небольшой разницей. В 3-х различных возрастных группах: до 30 лет, от 30 до 39 лет и старше 40 частота развития данного осложнения составила 14%, 28% и 50%. Подобным образом, случаи развития овариальной недостаточности среди больных, получавших ЦФ в кумулятивных дозах: менее 10 г, 10-20 г, 20-30 г и более 30 г, - составили 4%, 26%, 31% и 70%. В группе больных в возрасте до 30 лет, получивших менее 10 г ЦФ, овариальная недостаточность отсутствовала. В то же время среди пациенток старше 40 лет, получивших более 30 г ЦФ, частота данного осложнения повышалась до 100%.

Таким образом, прослеживается дозозависимый эффект ЦФ. Более высокая кумулятивная доза препарата при длительном пероральном приеме приводит к более высокой частоте развития овариальной недостаточности.

В исследовании Н.А. Austin [8] сравнивались три схемы лечения ЦФ:

- 1) пероральный прием в дозе 1-4 мг/кг/день,
- 2) комбинация малых доз ЦФ и азатиоприна по 50 мг/день каждого препарата,
- 3) в/в пульс-терапия ЦФ по 0,5-1,0 г/м² каждые 3 мес.

Частота наступления аменореи составила 71% (у 5 из 7) в первом случае, 53% (у 8 из 15) во втором случае и 45% (5 из 11) при третьей схеме лечения. Как и в предыдущих исследованиях, наиболее низкий процент аменореи отмечен в группе с интермиттирующей в/в пульс терапией ЦФ.

В работе С.Л. Wang и F. Wang [63] ЦФ назначался 92 пациенткам с люпус- нефритом внутрь в дозах 1-2 мг/кг/сут. Аменорея была констатирована у 27% женщин, получавших ЦФ со средней кумулятивной дозой - 32,6 г. В группе женщин с сохраненным менструальным циклом суммарная доза препарата была ниже (22,4 г).

Преимущество коротких режимов пульс-терапии ЦФ в лечении люпус-нефрита показали D. D'Cruz с соавт. [21]: еженедельная в/в пульс-терапия 500 мг ЦФ в течение 3-5 нед до достижения частичной или полной ремиссии. Ни у одной из пациенток не отмечалось нарушений менструального цикла при этой схеме лечения, возможно потому, что большинство получили не более чем 2,5 г ЦФ (5 пульсов) суммарно.

В исследовании D.T. Voornpas [15] при использовании коротких режимов в/в пульс- терапии (0,5-1 г/м² ежемесячно в течение 7 и менее мес) аменорея не отмечалась в группе пациенток до 25 лет; составляла 12% среди женщин 26-30 лет и 25% среди женщин от 31 года и старше. При пролонгированной терапии ЦФ до 15 и более мес диагностирована стойкая аменорея у 17% пациенток до 25 лет, 43% от 26 до 30 и 100% от 31 года и старше.

На высокую частоту овариальной дисфункции при длительной в/в терапии ЦФ указывали E.M. Mc Dermott и R.J. Powell [44]. После проведения пульс-терапии по схеме: 1г еженедельно в течение 4-х нед, затем 1г через нед в течение 8 нед и ежемесячно в течение 3-х мес - овариальная недостаточность имела место у 54% больных.

В одной из последних работ [39], посвященных изучению данной проблемы, сделаны попытки определения параметров, влияющих на риск развития стойкой аменореи у женщин с СКВ пременопаузального возраста после в/в пульс-терапии ЦФ. Периоды развития стойкой аменореи,

определяемой как отсутствие менструаций в течение 12 и более мес, выявлялись в большой группе женщин различного возраста после ежемесячных курсов в/в пульс-терапии ЦФ. Целью цитируемой работы было определение риска токсического воздействия ЦФ на яичники в зависимости от кумулятивной дозы препарата в различных возрастных группах и выявление предикторов нарушения овариальной функции у женщин молодого возраста. Пациентки молодого возраста менее подвержены гонадотоксическому влиянию химиотерапии, но оно все же имеется, поэтому предупреждение нарушений функции яичников и сохранение фертильности у женщин репродуктивного возраста имеет огромное значение.

Пульс-терапию ЦФ в дозе 0,75-1,0 г/м² ежемесячно получали 67 женщин с СКВ, из них у 21 определялась стойкая аменорея. Среди пациенток старше 32 лет при кумулятивной дозе ЦФ 8 г/м² процент аменореи составил 50, при дозе 12 г/м² - 90. Только у 5 из 44 женщин в возрасте моложе 31 года были зарегистрированы случаи стойкой ЦФ-индуцированной аменореи. Таким образом, в группе женщин старше 32 лет частота развития аменореи составила 70%, а среди женщин до 31 года - 11%. Интересно, что предикторами данного осложнения у пациенток молодого возраста, помимо длительности заболевания, явилось наличие анти-U1RNP и анти-Ro антител. Итак, главными факторами, определяющими риск развития овариальной дисфункции, являются возраст пациенток и кумулятивная доза ЦФ.

Влияние овариальной недостаточности на активность заболевания представляет не меньший интерес. Авторами из Китая [49] исследовались пациентки с СКВ до 45 лет, получавшие непрерывную терапию ЦФ более 12 мес. Через 5 лет от начала лечения частота обострений и активность СКВ сравнивалась между группой из 14 пациенток, у которых развилась ЦФ-индуцированная менопауза, и группой из 40 женщин с сохраненным менструальным циклом. У пациенток с диагностированной овариальной недостаточностью и гипострогенемией отмечалось уменьшение количества обострений СКВ, и они имели значительно менее тяжелую картину заболевания в сравнении с группой пациенток без нарушений менструального цикла. Это наблюдение в очередной раз подтверждает важную роль эстрогенового статуса в течении СКВ.

Помимо токсического воздействия на гонады, применение ЦФ сопряжено с риском развития дисплазии шейки матки. В исследовании H. Vateman с соавт. [11] выявлено увеличение случаев дисплазии шейки матки после курсов в/в пульс-терапии ЦФ у пациенток с СКВ в возрасте 30 лет (в среднем).

Преждевременная менопауза, которой подвержены пациентки с СКВ, предрасполагает к сердечно-сосудистым заболеваниям, остеопорозу и их осложнениям. По данным S. Manzi [43] у женщин с СКВ по сравнению с мужчинами в возрасте 35-44 лет риск развития инфаркта миокарда выше в 50 раз.

Протективная защита яичников от токсического влияния цитотоксиков и, следовательно, сохранение фертильности женщин имеют большое значение. В настоящее время широко изучаются возможности сохранения фертильности женщин, подвергнутых воздействию гонадотоксичной химиотерапии. Одним из последних достижений в этой области является криоконсервация ооцитов или ткани яичника, а также оплодотворение яйцеклетки *in vitro* (метод ЭКО) с последующим криоконсервацией развивающегося эмбриона до начала курса химиотерапии [18,20,30,33,34,60,61]. Но эти методы пока еще находятся в стадии разработки и не получили широкого внедрения в практику. Более доступным методом защиты яичников от токсического влияния цитотоксиков в настоящее время является применение агонистов гонадотропин-рилизинг фактора.

Гонадотропные рилизинг-гормоны образуются в нервных клетках гипоталамуса и регулируют синтез и выделе-

ние гонадотропных гормонов гипофиза, опосредованно-образование половых гормонов в яичниках. В 1971 г были синтезированы агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГТРГ) биологически более активные, чем натуральные, в 18-200 раз. Механизм действия аГТРГ состоит в связывании с рецепторами клеток гипофиза, секретирующих гонадотропные гормоны. В результате сначала (первые 4 часа) происходит нарастание, а затем торможение секреции гонадотропинов, в ответ на что через 10 дней после инъекции препарата снижается образование эстрадиола до постменопаузального уровня. Этот феномен называют "медикаментозной кастрацией" [5]. Яичники при этом сходны с яичниками препубертатного периода, которые, как известно, менее подвержены токсическому влиянию ЦФ [9,13]. Важный факт- это обратимость процесса, т.е. менструации у женщин возобновляются после прекращения терапии аГТРГ; примерно через 6 нед после последней п/к инъекции препарата и через 10 нед после последней в/м инъекции.

Агонисты ГТРГ широко применяются при эндометриозе, миоме матки, раке предстательной железы, при проведении экстракорпорального оплодотворения. Наиболее распространенные из них: 1) лейпрорелин, 2) золадекс, 3) декапептил, 4) бусерелин. Первые три препарата назначаются п/к или в/м, четвертый- интраназально 1 раз в мес.

Эффективность аГТРГ в уменьшении побочного влияния цитотоксической терапии на репродуктивную функцию женщин доказана в недавней работе Z. Blumenfeld с соавт. [14]. В данном исследовании восьми молодым женщинам с аутоиммунными заболеваниями (7 с СКВ и 1 с нефротическим синдромом) наряду с алкилирующей терапией (7- ЦФ, 1- хлорамбуцил) назначались ежемесячные инъекции декапептила-депо по 3,75 мг в течение 6 мес. Концентрации ФСГ, ЛГ, прогестерона и 17 бета-эстрадиола (Е2) определялись до, во время и после сочетанной терапии цитотоксиками и декапептилом. Как до, так и после лечения каждой пациентке проводилась трансвагинальная (трансабдоминальная) сонография. Группа сравнения состояла из 9 женщин (8 с СКВ, 1 с ЮРА), получавших такие же препараты (7-ЦФ, 2- хлорамбуцил), но без сопутствующего назначения аГТРГ. Диагноз преждевременной овариальной недостаточности устанавливался при наличии таких критериев, как аменорея, снижение концентрации эстрадиола сыворотки (Е2) < 100 pmol/L, повышение уровней гонадотропных гормонов, ФСГ > ЛГ, ФСГ > 25 IU/L.

В результате проведенного исследования у 5 из 9 женщин (>50 %) из группы сравнения были обнаружены вышеперечисленные критерии. Ни у одной из восьми исследуемых женщин, получавших инъекции аГТРГ параллельно с химиотерапией, не была диагностирована овариальная недостаточность.

Следовательно, появилась возможность уменьшить отрицательное влияние цитотоксиков на ткань яичников. Но, к сожалению, более чем у 75 % больных, получающих аГТРГ, развиваются побочные эффекты, требующие уменьшения частоты и интенсивности терапии. Для больных СКВ наибольшее значение имеет такое осложнение терапии аГТРГ, как остеопороз. К другим серьезным побочным эффектам относятся менструальноподобные кровотечения, головная боль, депрессия, бессонница.

В исследовании А.М. Dlugi с соавт. [24] при назначении лейпрорелина женщинам с эндометриозом минеральная плотность костной ткани (МПК) уменьшалась на 3,6-11,8%. В серии работ было показано, что снижение МПК на фоне лечения аГТРГ обратимо. Так, после прекращения терапии аГТРГ (длительностью не более 6 мес) наблюдается частичное или полное восстановление МПК [23,25,35,58]. Для снижения риска развития остеопороза во время лечения аГТРГ рекомендуется назначение бисфосфонатов, препаратов кальция и витамина Д3.

Таким образом, полагаясь на данные литературы, женщинам репродуктивного возраста, получающим алкилирующую терапию, можно применять аГТРГ для уменьшения токсического влияния последней на гонады. Предлагаются

различные схемы лечения. С.А. Slater и М.Н. Liang [59] считают необходимым назначать лейпрорелин-депо по 11,5 мг в 3 мес №2, причем за 3-4 нед до начала терапии ЦФ, затем 7,5 мг за мес до пульс-терапии ЦФ и 7,5 мг в день пульс-терапии. Денситометрия проводится до применения аГТРГ, при пролонгировании лечения более 6 мес - повторно. Всем пациенткам рекомендуется прием препаратов кальция, витамина Д3, в отдельных случаях - бисфосфонатов.

В Мичиганском медицинском центре [59] применяют лейпрорелин по 3,75 мг за 10 дней до первого введения ЦФ. Если назначение препарата до введения ЦФ не представлялось возможным, то его назначали между 1-м и 2-м этапами пульс-терапии ЦФ в течение 6 мес. Через 1-2 мес после первой инъекции лейпрорелина пациентки получали эстрадерм по 0,05-0,1 мг каждый 3-4 день.

Сегодня беременность и роды не являются абсолютным противопоказанием для женщин с СКВ, несмотря на высокий риск обострения заболевания [2,4,52,53]. Применение оральных контрацептивов, помимо предохранения от нежелательной беременности, уменьшения риска развития остеопороза и других эффектов, в какой-то мере способствует сохранению репродуктивной функции женщин, подвергнутых воздействию химиотерапии. Одним из основных механизмов действия оральных контрацептивов является блокирование овуляции за счет снижения синтеза и выброса ЛГ и ФСГ, что тормозит рост и созревание доминантного фолликула в яичнике. Так как цитотоксиками оказывают токсическое воздействие преимущественно на развивающиеся фолликулы, риск развития овариальной недостаточности в данном случае уменьшается [48].

Еще в начале 80-х гг проводилось исследование [19], в котором 6-ти женщинам с лимфогранулематозом параллельно с химиотерапией назначались комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Биопсия ткани яичников показала, что количество фолликулов у исследуемых женщин было такое же, как и в группе сравнения, не получавшей цитотоксические препараты. Таким образом, КОК оказывают протективное влияние на ткань яичников.

Вместе с тем, применение КОК и заместительной гормональной терапии у женщин с СКВ ограничено в связи с высоким риском обострения заболевания и развития тромбозов. В серии работ получила подтверждение связь использования экзогенных эстрогенов с дебютом СКВ или повышением числа обострений и активности данного заболевания [6,10,27,28,36,37,45,56,57].

В большинстве этих исследований больным назначались препараты с высокой дозой этинил-эстрадиола (50 ng). Обострения СКВ при этом отмечались от 1 нед - до 3 мес после назначения КОК. Следовательно, тенденция к применению препаратов, содержащих более низкие дозы этинил-эстрадиола, должна, видимо, сопровождаться снижением их побочных эффектов.

В работе Р. Jungers с соавт. [38] 26 пациенткам с люпуснефритами назначались КОК, 11- прогестаген-содержащие препараты. В течение первых 3 мес у 43 % пациенток из первой группы отмечались обострения СКВ и ни у кого из второй группы.

В исследовании Н.А. Julkunen [36] наблюдались две группы пациенток с СКВ, из них 31 женщине были назначены КОК, 33- препараты, содержащие только прогестагены. Обострения СКВ отмечались у 4 пациенток (13%), принимавших КОК в течение первых 6 мес, причем у большинства из них было тяжелое поражение почек. 25 пациенток из второй группы (78%) прервали исследование из-за развития побочных эффектов от приема прогестагенов. По данным J.P. Vuonon с соавт. [17] частота развития обострений заболевания среди женщин с СКВ, принимавших КОК, также составила 13%.

По результатам проведенного исследования М. Petri и С. Robinson [54] заключили, что КОК не следует назначать женщинам с поражением почек при СКВ во избежание обострения заболевания. Кроме того, при наличии антифо-

сфолипидных антител в крови КОК повышают риск развития тромбозов.

Возможности применения у женщин с СКВ КОК и заместительной гормональной терапии (ЗГТ) являются предметом пристального внимания в последнее время, несмотря на существующий риск развития тромбозов и обострения заболевания. Так, в США проводится крупное мультицентровое двойное плацебоконтролируемое исследование SELENA ("Безопасность эстрогенов при СКВ- национальная оценка"), в которое включены женщины пре- и постменопаузального возраста [50]. При невысокой активности заболевания, отсутствии волчаночного нефрита, антифосфолипидных антител и общепринятых противопоказаний к применению оральных контрацептивов их назначение допустимо, но только комбинированных препаратов с низким содержанием этинил-эстрадиола (не более 30 ng) или изолированных прогестагенов. Сегодня проводятся интенсивные исследования, в которых рассматривается возможность применения ЗГТ у пациенток с СКВ в постменопаузальный

период, принимая во внимание ее благоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему, метаболизм костной ткани и общее состояние женщин в постменопаузе.

Проведенный анализ литературы свидетельствует о том, что терапия ЦФ оказывает дозозависимый эффект на гонады и может приводить к овариальной недостаточности. Защита яичников женщин с СКВ от токсического влияния препарата, безусловно, имеет большое значение. В настоящее время доказали свою эффективность различные способы предупреждения развития нарушений овариальной функции при лечении ЦФ. Возможность их применения у больных СКВ остается дискуссионной на сегодняшний день. Если раньше назначение экзогенных эстрогенов пациенткам с СКВ считалось абсолютным противопоказанием, то сейчас доказана безопасность использования современных препаратов КОК и ЗГТ с малым содержанием эстрогенов в случаях невысокой активности заболевания. Широко применяются и аГТРГ, а использование методов криоконсервации яйцеклетки пока еще подлежит изучению, но, видимо, имеет будущее.

ЛИТЕРАТУРА

- 1) Алекберова З.С., Карабаева А.С., Кошелева Н.М. СКВ: начало у лиц в возрасте старше 45 лет. Клини. 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) Кошелева Н.М. Системная красная волчанка и беременность: мониторинг активности заболевания и антифосфолипидный синдром. Автореф. дисс. к.м.н. М., 1994, 26.
- 5) Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М., Мед. Информ. Агентство, 2001, 121-122.
- 6) Asherson R.A., Harris E.N., Hughes G.R. Complications of oral contraceptives and antiphospholipid antibodies. Arthr. Rheum., 1988, 31, 575-576.
- 7) Ataya K.M., Valeriotte F.A., Ramahi-Ataya A. Effects of cyclophosphamide on immature rat ovary. Cancer Res., 1989, 49, 1660-1664.
- 8) Austin H.A., Klippel J.H., Balow J.E. et al. Therapy of lupus nephritis: controlled trial of prednisolon and cytotoxic drugs. N. Engl. J. Med., 1986, 314, 614-619.
- 9) Bakchine H., Brauner R., Thibaud E. et al. Chemotherapy and ovarian function. Retrospective analysis in 17 girls treated for malignant tumor or hematologic disease. Arch. Fr. Pediatr., 1986, 43, 611-616.
- 10) Barrett C., Neylon N., Snaith M. Estrogen-induced systemic lupus erythematosus. Br. J. Rheumatol., 1986, 25, 300-301.
- 11) Bateman H., Yazici Y., Leff L. et al. Increased cervical dysplasia in intravenous cyclophosphamide-treated patients with SLE: preliminary study. Lupus, 2000, 9, 542-544.
- 12) Beeson P.B. Age and sex associations of 40 autoimmune diseases. Am. J. Med., 1994, 96, 457-462.
- 13) Blumenfeld Z., Avivi I., Ritter M. et al. Preservation of fertility and ovarian function and minimizing chemotherapy-induced gonadotoxicity in young women. J. Soc. Gynecol. Invest., 1999, 6, 229-239.
- 14) Blumenfeld Z., Shapiro D., Shteinberg M. Preservation of fertility and ovarian function and minimizing gonadotoxicity in young women with systemic lupus erythematosus treated by chemotherapy. Lupus, 2000, 9, 401-405.
- 15) 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.
- 16) Brodsky R.A., Petri M., Smith B.D. et al. Immunoablative high-dose cyclophosphamide without stem cell rescue for refractory, severe autoimmune disease. Ann. Intern. Med., 1998, 129, 1031-1035.
- 17) Buyon J.P., Kalunian K.C., Skovron M.L. et al. Can women with systemic lupus erythematosus safely use exogenous estrogens? J. Clin. Rheumatol., 1995, 1, 205-212.
- 18) Candy C.J., Wood M.J., Whittingham D.G. Follicular development in cryopreserved marmoset ovarian tissue after transplantation. Hum. Reprod., 1995, 10, 9, 2334-2338.
- 19) Chapman R.M., Sutcliffe S.B. Protection of ovarian function by in women receiving chemotherapy for Hodgkins disease. Blood, 1981, 58, 4, 849-851.
- 20) Cox S.L., Shaw J., Jenkin G. Transplantation of cryopreserved fetal ovarian tissue to adult recipient in mice. J. Reprod. Fert., 1996, 107, 315-322.
- 21) D'Cruz D., Cuadrado M.J., Mujic F. et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. Clin. Exp. Rheumatol., 1997, 15, 275-282.
- 22) 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.
- 23) Dawood M.Y., Ramos J., Khan-Dawood F.S. Leuprolide acetate versus danazol for treatment of pelvic endometriosis: changes in vertebral bone mass and serum estradiol and calcitonin. Fertil. Steril., 1995, 63, 6, 1177-1183.
- 24) Dlugi A.M., Miller J.D., Knittle J. Lupron depot (leuprolide acetate for depot suspension) in the treatment of endometriosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. Fertil. Steril., 1990, 54, 419-426.
- 25) Fogelman I. Gonadotropin-releasing hormone agonists and the skeleton. Fertil. Steril., 1992, 57, 715-724.
- 26) Formiga F., Moga I., Pac M. Mild presentation of systemic lupus erythematosus in elderly patients assessed by SLEDAI. Lupus, 1999, 8, 462-465.
- 27) Furakava F., Tachibana T., Imamura S. Oral contraceptive-induced systemic lupus erythematosus in a Japanese woman. J. Dermatol., 1991, 18, 56-58.
- 28) Garovich M., Agudelo C., Pisko E. Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus. Arthr. Rheum., 1980, 23, 1396-1398.
- 29) 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.
- 30) Gook D.A., Osborn S.M., Bourne H. et al. Fertilization of human oocytes following cryopreservation: normal karyotypes and absence of stray chromosomes. Hum. Reprod., 1994, 9, 4, 684-691.
- 31) Greenstein B.D. Lupus: Why women? J. Women's Health, 2001, 10, 3, 233-239.
- 32) Houssiau F.A., Vasconcelos C., De Ramon E. et al. A low

- dose IV cyclophosphamide therapy followed by azathioprine, is as efficient as a high dose regimen in including initial short term response in proliferative lupus nephritis. [abstract]. *Arthr. Rheum.*, 1997, 40 (suppl), 324.
- 33) Hovatta O. Cryopreservation of human ovarian tissue using dimethylsulphoxide and propanediol-sucrose as cryoprotectants. *Hum. Reprod.*, 1996, 11, 6, 1268-1272.
 - 34) Hunter J.L. Cryopreservation of human pophase I oocytes collected from unstimulated follicles. *Fertil. Steril.*, 1994, 61, 6, 1077-1082.
 - 35) Johansen J.S. The effects of a gonadotropin-releasing hormone agonist analog (nafarelin) on bone metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1988, 67, 701-706.
 - 36) Julkunen H.A. Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus: side effects and influence on the activity of SLE. *Scand. J. Rheumatol.*, 1991, 20, 427-433.
 - 37) Julkunen H.A., Kaaja R., Friman C. Contraceptive practice in women with systemic lupus erythematosus. *Br. J. Rheumatol.*, 1993, 32, 227-230.
 - 38) Jungers P., Dougados M., Pelissier C. Influence of oral contraceptive therapy on the activity of systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 1982, 25, 618-623.
 - 39) 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.
 - 40) 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.
 - 41) Lahita R.G. Sex hormones as immunomodulators of disease. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 1993, 685, 278-287.
 - 42) Lahita R.G. Sex hormones and systemic lupus erythematosus. *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, 2000, 26, 4, 951-968.
 - 43) 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.
 - 44) 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.
 - 45) Meier C.R., Sturkenboom M.C., Cohen A.S. Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of developing systemic lupus erythematosus or discoid lupus. *J. Rheumatol.*, 1998, 25, 1515-1519.
 - 46) Mok C.C., Lau C.S., Wong R.W. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthr. Rheum.*, 1998, 41, 831-837.
 - 47) 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.
 - 48) Montz F.J., Wolff A.J., Gambone J.C.G. Gonadal protection and fecundity rates in cyclophosphamide treated rats. *Cancer Res.*, 1985, 45, 3651-3656.
 - 49) Mok C.C., Wong R.W., Lau C.S. Ovarian failure and flares of systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42, 1274-1280.
 - 50) Mok C.C., Lau C.S., Wong R.W. Use of exogenous estrogens in systemic lupus erythematosus. *Semin. Arthr. Rheum.*, 2001, 30, 6, 426-435.
 - 51) Ortmann R.A., Klippel J.H. Update on cyclophosphamide for systemic lupus erythematosus. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 2000, 26, 363-375.
 - 52) Oviyasu E., Hicks J., Cameron J.S. The outcome of pregnancy in women with lupus nephritis. *Lupus*, 1991, 1, 19-25.
 - 53) Petri M., Howard D., Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy: the Hopkins Lupus Pregnancy Center experience. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42, 1274-1280.
 - 54) Petri M., Robinson C. Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 1997, 40, 797-803.
 - 55) Sanchez M.L., Gomez-Pacheco L., Zonana-Nacach A. et al. Long term follow up of diffuse proliferative glomerulonephritis in SLE after two years of intravenous cyclophosphamide therapy [abstract]. *Arthr. Rheum.*, 1997, 40 (suppl), 57.
 - 56) Sanchez-Guerrero J., Liang M.N., Karlson E.W. Past use of oral contraceptives and the risk of developing systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 1997, 40, 804-808.
 - 57) Sanchez-Guerrero J., Liang M.N., Karlson E.W. Postmenopausal estrogen therapy and the risk for developing systemic lupus erythematosus. *Ann. Intern. Med.*, 1995, 122, 430-433.
 - 58) Scialli A.R., Jestila K.J., Simon J.A. Leuprolide acetate and bone mineral density measured by quantitative radiography. *Fertil. Steril.*, 1993, 59, 3, 674-676.
 - 59) Slater C.A., Liang M.H., McCune J.W. et al. Preserving ovarian function in patients receiving cyclophosphamide. *Lupus*, 1999, 8, 3-10.
 - 60) Toth T.L. Cryopreservation of human pophase I oocytes collected from unstimulated follicles. Fertilization and in vitro development of cryopreserved human pophase I oocytes. *Fertil. Steril.*, 1994, 61, 5, 891-894.
 - 61) 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.
 - 62) Verthelyi D. Sex hormones as immunomodulators in health and disease. *Intern. Immunopharmacol.*, 2001, 1, 983-993.
 - 63) Wang C.L., Wang F., Bosco J.J. Ovarian failure in oral cyclophosphamide treatment for systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 1995, 4, 11-14.
 - 64) Zhang J. Extracorporeal development and ultrarapid freezing of human fetal ova. *J. Assist. Reprod. Gent.*, 1995, 12, 6, 361-368.

Поступила 16.01.03.