

Овариальный резерв при системной склеродермии

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Голоева Регина Георгиевна,
regina_goloeva@mail.ru
Contacts: Regina Goloeva,
regina_goloeva@mail.ru

Поступила 21.03.2023
Принята 26.04.2023

Р.Г. Голоева, Л.П. Ананьева, З.С. Алекберова, С.И. Глухова, М.А. Черкасова, Л.А. Гарзанова, О.А. Конева, Т.М. Решетняк

Цель исследования — оценить овариальный резерв у женщин с системной склеродермией (ССД) и проанализировать связь концентрации антимюллерова гормона (АМГ) с основными проявлениями заболевания и терапией.

Материал и методы. В одномоментное наблюдательное исследование включено 74 пациентки в возрасте от 18 до 40 лет с ССД; группу контроля составили 32 здоровые женщины соответствующего возраста. Концентрацию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, эстрадиола (Е2) и тестостерона определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay); количественное определение АМГ выполнялось с использованием стандартного хемилюминисцентного анализа на парамагнитных частицах в сыворотке крови. За норму принимали уровень АМГ 1,0–10,6 нг/мл. Уровень АМГ <1,0 нг/мл расценивался как показатель снижения овариального резерва. **Результаты.** У пациенток с ССД уровень АМГ и тестостерона был статистически значимо ниже, чем в контроле: 1,4 [0,5; 2,3] и 0,45 [0,2; 0,96] нг/мл против 2,4 [1,8; 3,3] ($p=0,002$) и 1,6 [0,97; 2,5] нг/мл ($p=0,0001$) соответственно. Концентрация пролактина и Е2 при ССД была выше, чем в контроле: 22,2 [14,0; 31,1] и 140,2 [102,4; 179,7] пг/мл против 10,2 [7,1; 16,6] ($p=0,000002$) и 95,3 [64,5; 130,0] нг/мл ($p=0,002$) соответственно. Снижение овариального резерва по уровню АМГ при ССД выявлялось статистически значимо чаще, чем в контроле: в 43% и 9,4% случаев соответственно ($p=0,002$). Риск снижения АМГ у пациентов с ССД был в 7 раз выше, чем в контроле (отношение шансов (ОШ) — 7,03; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,97–25,11). У больных ССД с низким овариальным резервом чаще выявлялись диффузная форма (46,9%) и подострое течение болезни (53,1%) по сравнению с теми, кто имел нормальный овариальный резерв (23,8% ($p=0,033$) и 23,4% ($p=0,004$) соответственно). Частота связанных с ССД органических поражений, иммунологических нарушений, содержание воспалительных маркеров и характер липидного спектра в группах с низким и нормальным уровнем АМГ не различались. Также не выявлено различий по схемам и дозам лечения базисными противовоспалительными препаратами и глюкокортикоидами. Нарушения менструального цикла при ССД отмечались в 31% случаев, в контроле — в 6,2% ($p=0,004$). Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) была выявлена у 6,8% пациенток с ССД и ни у одной пациентки в группе контроля ($p=0,02$). Больные ССД с ПНЯ не отличались по возрасту, длительности болезни, клиническим проявлениям и терапии ССД от пациенток без ПНЯ.

Заключение. У больных ССД концентрация АМГ и тестостерона статистически значимо ниже, чем у здоровых женщин того же возраста. Снижение овариального резерва статистически значимо чаще выявлялось у женщин с ССД. Низкий овариальный резерв чаще выявлялся у пациенток с диффузной формой и подострым течением болезни. ПНЯ чаще наблюдалась в группе ССД.

Ключевые слова: системная склеродермия, овариальный резерв, антимюллеров гормон, преждевременная недостаточность яичников, интерстициальное поражение легких

Для цитирования: Голоева РГ, Ананьева ЛП, Алекберова ЗС, Глухова СИ, Черкасова МА, Гарзанова ЛА, Конева ОА, Решетняк ТМ. Овариальный резерв при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(3):349–355.

OVARIAN RESERVE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

Regina G. Goloeva, Lidia P. Ananyeva, Zemfira S. Alekberova, Svetlana I. Glukhova, Mariya V. Cherkasova, Lyudmila A. Garzanova, Olga A. Koneva, Tatiana M. Reshetnyak

Objective. To evaluate the ovarian reserve in women with systemic sclerosis (SSc) and to analyze the relationship of the concentration of anti-Müllerian hormone (AMH) with the main manifestations of the disease and therapy.

Material and methods. The study included 74 SSc patients aged 18 to 40 years; the control group consisted of 32 healthy women, matched by age. The concentration of follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin, estradiol (E2) and testosterone was determined by enzyme immunoassay (ELISA), AMH quantitatively using standard chemiluminescent analysis on paramagnetic particles in blood serum. The AMH level of 1.0–10.6 ng/ml was taken as normative values. Values <1.0 were regarded as a decrease in ovarian reserve.

Results. In patients with SSD, the levels of AMH and testosterone were significantly lower than 1.4 [0.5; 2.3] and 0.45 [0.2; 0.96], respectively, versus 2.4 [1.8; 3.3] ($p=0.002$) and 1.6 [0.97; 2.5] ($p=0.0001$) in the control. The concentration of prolactin and E2 was recorded higher with SSDs — 22.23 [14.08; 31.18] and 140.2 [102.43; 179.74], respectively, against 10.2 [7.11; 16.68] ($p=0.000002$) and 95.3 [64.50; 130.0] ($p=0.002$) in the control. A decrease in the ovarian reserve by the level of AMH was significantly more often detected in patients with SSD in 43% versus 9.4% in the control ($p=0.002$). The risk of AMH reduction in patients with SSD was 7 times higher compared to the control (OR=7.030; 95% CI: 1.97–25.11). The levels of the hormones studied were comparable in patients with low and normal ovarian reserve. Diffuse form (46.9%) and subacute course of the disease (53.1%) were more often detected in patients with SSD and with low ovarian reserve compared to those with normal ovarian reserve (23.8% ($p=0.033$); 23.4% ($p=0.004$)). The frequency of organ lesions of SSDs, immunological disorders, inflammatory markers, and the lipid spectrum in the groups did not differ depending on the level of AMH. There were also no differences in the regimens and doses of treatment with basic anti-inflammatory drugs and glucocorticoids. Menstrual cycle disorders were noted by 31% of patients with SSD versus 6.2% in the control ($p=0.004$). Premature ovarian insufficiency (POI) was detected in 6.8% of patients with SSD and none in the control group ($p=0.02$). Patients with SSD and POI did not differ in age, duration of illness, clinical manifestations and therapy of them without POI.

Conclusion. The concentration of AMH and testosterone was significantly lower in patients with. A decrease in ovarian reserve was significantly more often detected in women with SSs. Low ovarian reserve was more often detected in patients with diffuse form and subacute course of the disease. POI was more often observed in the group of SSs.

Key words: systemic sclerosis, ovarian reserve, anti-Müllerian hormone, premature ovarian insufficiency, interstitial lung damage

For citation: Goloeva RG, Ananyeva LP, Alekberova ZS, Glukhova SI, Cherkasova MV, Garzanova LA, Koneva OA, Reshetnyak TM. Ovarian reserve in patients with systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):349–355 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2023-349-355

Ведение

Системная склеродермия (ССД) — системное иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание, в основе патогенеза которого лежат иммунные нарушения, сочетающиеся с вазоспастическими сосудистыми реакциями и приводящие к активации фиброобразования и неконтролируемому отложению компонентов внеклеточного матрикса в тканях [1]. Многообразие клинической картины ССД обусловлено вовлечением в патологический процесс практически всех органов, а варианты течения варьируют от относительно благоприятных до быстро прогрессирующих и фатальных [2]. Заболеваемость ССД у женщин в 4–9 раз выше, чем у мужчин; средний возраст начала заболевания составляет около 40 лет. У половины женщин первые признаки ССД возникают в репродуктивном возрасте [3]. Известно о гендерных различиях заболевания: так, у мужчин чаще наблюдаются диффузная форма ССД, дигитальные язвы и гангрена, поражение сердца, интерстициальное поражение легких (ИПЛ); последнее является основной причиной смерти мужчин при ССД [1–6]. Кроме того, у мужчин чаще обнаруживаются антитела к топоизомеразе I (aScI70), в то время как у женщин — антитела к центромере (АЦА). Женщины ССД в целом имеют лучшую выживаемость, и основной причиной смерти у них является легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) [1–6]. Обсуждается роль половых гормонов в гендерном полиморфизме болезни. Наиболее важными половыми гормонами у женщин являются эстрогены с преобладанием эстрадиола (Е2) и эстрогена соответственно до и после менопаузы, в то время как у мужчин тестостерон является основным андрогеном. У мужчин уровень андрогенов достигает максимума после полового созревания, а затем постепенно снижается с возрастом. У женщин физиология половых гормонов более сложна и подвержена высокой изменчивости, особенно в фертильном возрасте, когда уровни эстрогена и прогестерона влияют на различные фазы менструального цикла, беременность и грудное вскармливание. Кроме того, на уровень половых гормонов могут влиять медицинские вмешательства, генетические нарушения и привычки повседневной жизни [3]. Известно о влиянии половых гормонов на аутоиммунитет и воспаление при ревматических заболеваниях (РЗ) [7–11]. Несмотря предполагаемую роль половых гормонов в патогенезе ССД (вклад в фиброз и васкулопатию), исследований в этой области мало.

В последние годы прослеживается тенденция планирования беременности женщинами в более зрелом возрасте по социальным и экономическим причинам. Это относится и к больным ССД, в связи с чем вопросы репродукции у них становятся более актуальными. Среди причин снижения фертильности у женщин с ССД называют преждевременную недостаточность яичников (ПНЯ), снижение овариального резерва, сексуальную дисфункцию,

психологические проблемы, связанные с болезнью и нежеланием иметь детей [3–6]. Выбор лечебной тактики у данной когорты больных — сложная задача для ревматологов и врачей смежных специальностей.

ПНЯ — недостаточность функции яичников у женщин в возрасте до 40 лет, которая клинически характеризуется первичной или вторичной аменореей, гипоестрогемией и повышенным уровнем гонадотропинов в крови [7]. Распространенность ПНЯ в популяции составляет примерно 1%, а спонтанная ранняя менопауза возникает примерно у 5% женщин в возрасте от 40 до 45 лет [8]. ПНЯ может иметь генетическую или ятрогенную этиологию. В большинстве случаев причину данного состояния установить не удается, и ПНЯ носит так называемый идиопатический характер [9]. Ранее была замечена связь идиопатической ПНЯ с различными аутоиммунными заболеваниями. При этом в сыворотке крови пациентов были обнаружены циркулирующие антитела к нормальной ткани яичников, что послужило основанием для предположения о наличии аутоиммунного механизма в развитии данного состояния. Частота ПНЯ при аутоиммунных заболеваниях колеблется от 10 до 55% [9–11].

Женская фертильность начинает снижаться в начале третьего десятилетия жизни, что приводит к дополнительным проблемам при планировании беременности у зрелых женщин, связанным с истощением овариального резерва у пациенток ССД, поэтому важен поиск эффективных маркеров для прогнозирования потенциала яичников. Современные тесты для оценки овариального резерва включают гормональные (фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), ингибин В, Е2, лютеинизирующий гормон (ЛГ)) и ультразвуковые (подсчет антральных фолликулов и измерение объема яичников) маркеры [12]. Эти тесты прямо или косвенно отражают количество оставшихся антральных фолликулов. Одним из наиболее чувствительных маркеров, характеризующих овариальный резерв яичников, является антимюллеров гормон (АМГ), который представляет собой гликопротеин из семейства трансформирующего фактора роста β [13]. Он секретируется только растущими фолликулами яичников, подавляя первичные фолликулы, и снижает чувствительность антральных фолликулов к ФСГ во время их циклического рекрутирования. АМГ является ранним надежным и прямым индикатором снижения функции яичников [14]. Концентрация АМГ в сыворотке крови стабильна на протяжении всего менструального цикла и коррелирует с остаточным фолликулярным пулом у женщин репродуктивного возраста [14–17]. Эти особенности физиологии АМГ делают его привлекательным маркером для характеристики потенциала яичников.

Цель исследования — оценить овариальный резерв у женщин с системной склеродермией и проанализировать связь концентрации антимюллерова гормона с основными проявлениями заболевания и терапией.

Материалы и методы

В одномоментное наблюдательное исследование включено 74 пациентки в возрасте от 18 до 40 лет с достоверной ССД; группу контроля составили 32 здоровые женщины, соответствующие по возрасту. Возраст менее 40 лет был выбран, чтобы снизить влияние естественного возрастного угасания функции яичников. Все женщины, включенные в исследование, заполнили тематическую анкету, содержащую акушерский анамнез (характер менструальной и репродуктивной функции, наличие генитальной и экстрагенитальной патологии, исходы предыдущих беременностей; перенесенные внутриматочные вмешательства, коагулопатии в анамнезе). Все женщины подписали информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз ССД верифицировался согласно критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2013 г. [18]. Забор крови проводился в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла. Концентрацию ФСГ, ЛГ, пролактина, Е2 и тестостерона определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay). За нормальные значения принимали уровень ФСГ 3,0–12,0 мМЕ/мл, ЛГ – 0,5–10,5 мМЕ/мл, пролактин – 4,79–23,3 нг/мл, Е2 – 15–120 пг/мл и тестостерона – 0,2–1,0 нг/мл. АМГ определялся с использованием стандартного хемилюминисцентного анализа на парамагнитных частицах в сыворотке крови. Нормальным считался уровень АМГ 1,0–10,6 нг/мл. АМГ < 1,0 нг/мл расценивался как показатель снижения овариального резерва.

Средний возраст пациентов с ССД составил $32,5 \pm 5,7$ года, средний возраст дебюта ССД – $26,3 \pm 7,2$ года, медиана длительности болезни – 4,0 [3,0; 9,0] года; средний возраст в группе контроля – $29,3 \pm 5,2$ года ($p > 0,05$). У 42 (56,8%) пациенток была лимитированная форма ССД, у 25 (33,7%) – диффузная, у 7 (9,5%) – перекрестная.

Статистический анализ включал общепринятые параметрические и непараметрические методы. Для проверки корректности применения методов параметрической статистики анализировали формы распределения переменных. В случае их несоответствия нормальному закону использовали аналогичные методы непараметрической статистики, т. е. проводили сравнение не исходных значений переменных, а их рангов. При сравнении параметров с нормальным распределением применялся парный t-тест

для независимых выборок. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна – Уитни. Результаты представлены в виде медианы (Ме) и 25-го; 75-го перцентилей. Для анализа различия частот в двух независимых группах использовали χ^2 -критерий Пирсона. Частота клинических проявлений оценивалась по отношению ко всем пациентам с помощью отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Для анализа влияния независимых факторов на исследуемую переменную использовался метод построения диаграммы форест-плот. Расчет выполнен с использованием пакета статистического анализа данных Statistica 10.0 for Windows (StatSoft Inc., США) и MetaAnalyst.

Результаты

Сравнение уровней исследуемых гормонов не выявило различий для ФСГ и ЛГ в основной и контрольной группах. Уровни АМГ и тестостерона при ССД были статистически значимо ниже, а концентрация пролактина и Е2 – выше, чем в контрольной группе (табл. 1).

В связи с низкими значениями тестостерона и высоким уровнем Е2 у пациенток проанализировано отношение тестостерон/Е2, которое при ССД было статистически значимо ниже, чем в контроле.

Снижение овариального резерва (АМГ < 1 нг/мл) статистически значимо чаще выявлялось у пациенток с ССД, чем в группе контроля: соответственно в 32 случаях из 74 (43%) и в 3 случаях из 32 (9,4%; $p = 0,002$). Риск снижения АМГ у пациентов с ССД был в 7 раз выше, чем в контроле (ОШ = 7,030; 95% ДИ: 1,97–25,11). При низких значениях АМГ концентрация ФСГ была выше, чем при АМГ > 1 нг/мл; ее медиана составляла соответственно 7,82 [5,49; 10,98] и 5,62 [4,0; 7,56] мМЕ/мл ($p = 0,04$). Уровни других гормонов при низких и нормальных значениях АМГ были сопоставимы.

В таблице 2 приведена сравнительная характеристика больных ССД с низким и нормальным овариальным резервом. Пациенты с низким овариальным резервом были статистически значимо старше как в момент настоящего исследования, так и в дебюте заболевания, у них чаще выявлялись диффузная форма и подострое течение болезни.

Частота связанных с ССД органических поражений (сердца, почек, желудочно-кишечного тракта, ИППЛ), иммунологических нарушений, повышения уровня маркеров

Таблица 1. Концентрация антимюллерова гормона и половых гормонов у пациенток с системной склеродермией и в группе контроля, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Гормоны	ССД (n=74)	Контроль (n=32)	p
АМГ, нг/мл	1,4 [0,5; 2,3]	2,4 [1,8; 3,3]	0,002
ФСГ, мМЕ/мл	6,7 [5; 8,6]	5,6 [4,5; 6,4]	нз
ЛГ, мМЕ/мл	6,0 [3,4; 10,5]	5,5 [2,5; 7,3]	нз
Пролактин, нг/мл	22,23 [14,08; 31,18]	10,2 [7,11; 16,68]	0,000001
Е2, пг/мл	140,2 [102,43; 179,74]	95,3 [64,50; 130,0]	0,002
Тестостерон, нг/мл	0,45 [0,2; 0,96]	1,6 [0,97; 2,5]	0,0001
Тестостерон/Е2	0,0036 [0,0016; 0,0077]	0,0178 [0,0154; 0,0206]	0,000001

Примечание: ССД – системная склеродермия; АМГ – антимюллеров гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, ЛГ – лютеинизирующий гормон, Е2 – эстрадиол; нз – статистически не значимо

Таблица 2. Сравнительный анализ больных системной склеродермией с низким и нормальным овариальным резервом

Параметры	АМГ<1 нг/мл (n=32)	АМГ≥1 нг/мл (n=42)	p
Возраст (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	37 [34; 39]	32 [25; 34]	0,001
Длительность болезни (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	4 [3; 10]	4,7 [3; 9]	нз
Возраст дебюта ССД (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	31 [25; 34,5]	25,5 [19; 29]	0,001
ИМТ (кг/м ²), Ме [25-й; 75-й перцентили]	22,0 [19,5; 24,9]	21,7 [19,1; 23,1]	нз
Форма ССД, n (%)			
лимитированная	16 (50)	26 (61,9)	нз
диффузная	15 (46,9)	10 (23,8)	0,033
перекрестная	1 (3,1)	6 (14,3)	нз
Течение ССД, n (%)			
острое	4 (12,5)	5 (11,9)	нз
подострое	17 (53,1)	9 (21,4)	0,004
хроническое	11 (34,4)	28 (66,7)	0,005

Примечание: АМГ – антимюллеров гормон; ССД – системная склеродермия; ИМТ – индекс массы тела

воспаления (СОЭ, СРБ), характер липидного спектра в группах были сопоставимы. Не выявлено различий также по схемам и дозам лечения базисными противовоспалительными препаратами, (циклофосфаном (ЦФ), купренилом, микофеналата мофетиллом, метотрексатом), ритуксимабом и глюкокортикоидами. ЦФ получали всего 20 наших пациентов, суммарные дозы колебались от 0,6 до 32 г (медиана – 2,5 [0,8; 6,0] г); продолжительность лечения – от 1 до 72 месяцев (медиана – 13,1 [2,0; 19,0] месяцев). Только у 3 пациенток суммарная доза ЦФ превышала 10 г.

Для анализа влияния независимых факторов (основные проявления ССД) на уровень АМГ нами был применен метод построения диаграммы форест-плот (рис. 1).

Как видно из рисунка 1, низкий уровень АМГ ассоциируется с клиническими признаками нарушений микроциркуляции: наличием дигитальных язвочек, телеангиэктазий, капилляроскопических признаков микроангиопатии, а также с общей выраженностью фиброзирующего процесса, т. е. проксимальной склеродермией, склеродактилией (ОШ>1).

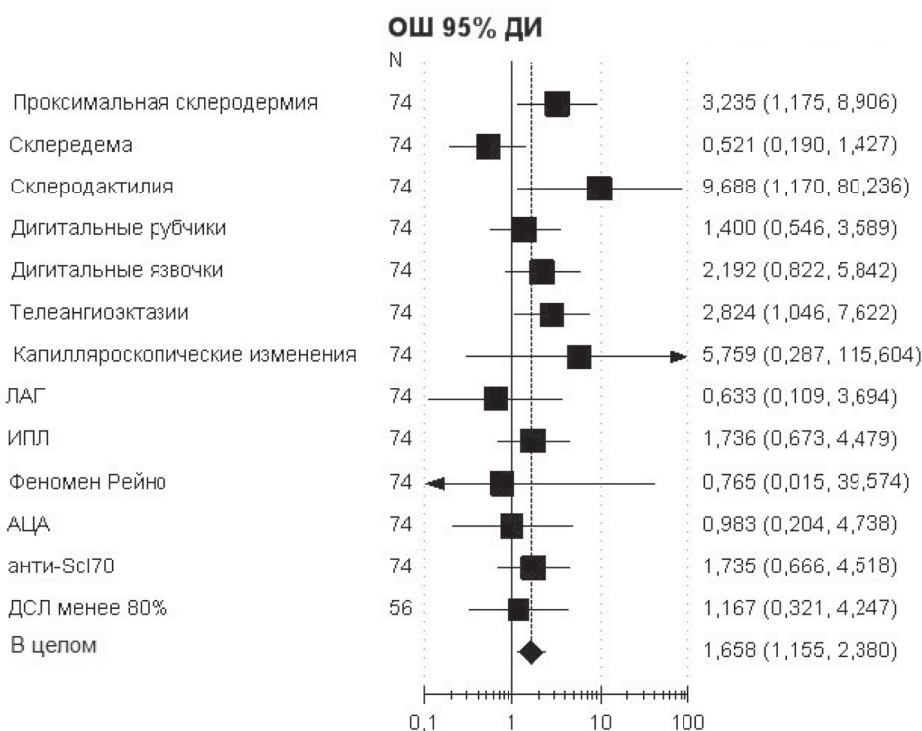


Рис. 1. Связь уровня антимюллерова гормона с основными проявлениями болезни. Квадраты, обозначающие отношение шансов (ОШ) признаков, характерных для больных системной склеродермией с низким антимюллеровым гормоном, расположены правее от вертикальной черты, проходящей через 1. Горизонтальные линии (усы) квадратов – 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): чем длиннее линии, тем шире ДИ и менее точны результаты исследования; стрелка указывает, что ДИ шире, чем пространство графика. ОШ статистически не значимо, если 95% ДИ включает 1. ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ИПЛ – интерстициальное поражение легких; АЦА – антитела к центромере; анти-Sci70 – антитела к топоизомеразе I; ДСЛ – диффузионная способность легких

По данным гинекологического анамнеза, нарушения менструального цикла (клинические признаки снижения функции яичников — удлинение интервала между менструациями более 35 дней, а также укорочение менструального цикла на 5–7 дней, увеличение или уменьшение объема менструальных выделений) отмечали 23 (31%) из 74 пациенток и 2 (6,2%) из 32 женщин в контроле ($p=0,004$). При анализе клинической характеристики и уровня половых гормонов при наличии и отсутствии нарушений менструального цикла статистически значимых различий не выявлено. Аменорея или ПНЯ отмечалась у 5 (6,8%) пациенток, медиана возраста — 34,0 [26,0; 36,0] года; в группе контроля ПНЯ не встречалась ($p=0,02$). Длительность аменореи у больных варьировала от 6 до 24 месяцев. Продолжительность ССД с ПНЯ была относительно небольшой (от 9 мес. до 6 лет). При этом только две пациентки получали ЦФ в низкой суммарной дозе (0,6 г и 1,2 г соответственно). У всех пациентов с ПНЯ имелось снижение овариального резерва по уровню АМГ. Возраст, длительность болезни, клинические проявления и терапия ССД у пациентов с ПНЯ и без нее статистически значимо не различались.

Обсуждение

Известно, что РЗ могут оказывать отрицательное влияние на реализацию репродуктивной функции женщин, что, с одной стороны, обусловлено течением основного заболевания, которое может препятствовать наступлению и вынашиванию беременности, а с другой стороны — его терапией, способной отрицательно повлиять на состояние овариального резерва [19–25]. Патология репродуктивных органов при ССД изучена недостаточно. Известно, что у значительной части пациентов выявляются уплотнение влагалища, признаки сухости, изъязвления или трещины слизистых половых органов, сужение полового члена у мужчин, малый размер матки, изменения менструального цикла, диспареуния и заметное снижение оргазмической функции [26]. Многие практические вопросы репродуктивного здоровья при ССД пока не изучены.

Развитие в настоящее время вспомогательных репродуктивных технологий ставит вопросы их применения не только в условно здоровой популяции, но и при различных заболеваниях, в том числе и при РЗ [20]. Основной целью вспомогательных репродуктивных технологий является рождение здорового ребенка. Этот результат зависит от множества факторов, включая возраст женщины и эффект стимуляции яичников. В настоящее время клиницисты полагаются на характеристики пациентки, маркеры овариального резерва и историю лечения (если таковая имеется) при выборе стратегии стимуляции яичников, позволяющей обеспечить кратчайший срок для живорождения при наименьшем риске осложнений [27]. Разработка методики определения уровня АМГ открывает новую страницу в оценке овариального резерва и фертильности при разных заболеваниях, включая РЗ [15].

Проблема фертильности при ССД в литературе освещена недостаточно. В одном из исследований [3] по оценке овариального резерва у 31 пациентки с ССД нарушения выявлялись в 90% случаев, согласно критериям POSEIDON (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number, Стратегии, ориентированные на пациента, включающие индивидуальное количество яйцеклеток), и ассоциировались с диффузной формой ССД у 68% больных.

Факторами, связанными с преждевременной овариальной недостаточностью, по данным этих авторов, были высокая кумулятивная доза ЦФ ($p=0,02$) и продолжительность его применения ($p=0,02$). Ранняя менопауза в этой группе была выявлена у каждой третьей женщины и ассоциировалась с большой продолжительностью заболевания ($p=0,02$), высокой кумулятивной дозой ЦФ ($p=0,03$) и преднизолона ($p=0,02$). Следует отметить, что большая часть пациенток в этом исследовании имели диффузную форму болезни. В нашей работе пациентки были моложе, чем в упомянутом исследовании (соответственно $32,5 \pm 5,7$ и $39,1 \pm 6,3$ года), и в 2 раза реже имели диффузную форму болезни, что может в определенной степени объяснить более низкую частоту снижения овариального резерва.

Диффузная форма ССД отличается более тяжелым течением, которое приводит к распространенному фиброзу органов. Яичники у пациенток с ССД также вовлекаются в генерализованный процесс нарушений микроциркуляции и фиброзирования. Морфологические и клинические доказательства вовлечения яичников были получены уже в ранних работах профессора Н.Г. Гусевой, которая описывала поля склероза с участками глиоза и атрофии ткани яичников [28]. Снижение АМГ в нашем исследовании ассоциировалось с диффузной формой и подострым течением ССД (табл. 2), а также наиболее значимо — со склеродактилией и капилляроскопическими изменениями (рис. 1). Наблюдавшаяся нами ассоциация снижения уровня АМГ с такими проявлениями болезни, как склеродактилия и капилляроскопические изменения, может также свидетельствовать о роли сосудистых изменений в нарушении овариального резерва при ССД. Полученные нами данные показывают, что молодые (до 40 лет) пациентки с диффузной формой и подострым течением болезни представляют группу риска преждевременного снижения овариальной функции, что необходимо учитывать при разработке персонализированного плана терапии.

Уровни Е2 и пролактина в настоящем исследовании были статистически значимо повышены у пациентов по сравнению с контролем, но находились в пределах нормальных значений. Поскольку мы определяли уровни гормонов в ранней фолликулярной фазе у всех включенных в исследование женщин, выявленные нами различия в гормональном профиле у пациенток и здоровых женщин не могут быть связаны с различиями в фазах менструального цикла. Следует отметить снижение уровня тестостерона у женщин с ССД по сравнению с контролем, хотя средний уровень его также находится в пределах нормальных значений. У женщин тестостерон образуется в процессе периферической трансформации, а также при синтезе в клетках внутренней оболочки фолликула яичников и сетчатого слоя коры надпочечников. Сохранение низкого отношения тестостерона к Е2, возможно, связано с компенсаторной активацией процесса трансформации тестостерона в эстрогены для поддержания концентрации Е2 в пределах нормальных значений.

Другие исследованные гормоны у пациентов с нормальным и сниженным уровнем АМГ были сопоставимы, кроме ФСГ, который был выше у пациентов с низким уровнем АМГ. Такое соотношение ФСГ и АМГ соответствует физиологическим закономерностям, когда снижение функции яичников с возрастом сопровождается увеличением уровня ФСГ и уменьшением содержания АМГ. У пациенток с ССД выявленные изменения отражают тенденцию

к более раннему угасанию функции яичников по сравнению со здоровым контролем.

Влияние ЦФ на овариальный резерв при РЗ изучалось в ряде работ и зависит от возраста начала терапии ЦФ и кумулятивной дозы ЦФ независимо от способа введения [20, 23, 29–31]. В проспективном исследовании [32] 8 пациенток с ССД получали ЦФ в низкодозовом режиме в течение 6 месяцев (по 500 мг на неделях 0, 1, 2, 6, 10, 14, 18 и 22). Развитие аменореи оценивалось во время лечения и в течение следующих 12 месяцев. Отмечалось, что ни один пациент не прекратил лечение из-за неблагоприятных реакций. Лейкопения, ПНЯ, геморрагический цистит, микроскопическая гематурия и токсичность для печени не регистрировалась ни в одном случае. Авторы пришли к заключению, что низкие дозы внутривенного ЦФ относительно безопасны, по крайней мере в краткосрочной перспективе. Необходимы дальнейшие исследования для оценки как эффективности, так и долгосрочной безопасности. Нами также не получено данных в пользу негативного влияния ЦФ на овариальную функцию, включая ПНЯ. В этом плане интересен случай пациентки, получавшей ЦФ в течение 72 месяцев (с 25 до 30 лет), суммарная доза составила 32 г; после отмены ЦФ она длительно принимала метипред по 8 мг/сут. и родила двух здоровых детей (в возрасте 32 и 35 лет). Этот пример демонстрирует возможность сохранения фертильности у молодой женщины даже после массивной терапии ЦФ.

В то же время Ё. Vinet и соавт. [33] в ретроспективном наблюдении за 1070 женщинами с ССД выявили корреляцию менопаузы с более низким кожным счетом при диффузной ССД, в отличие от предменопаузального периода, и авторы не исключают, что это связано с более агрессивным лечением.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Denton C, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10103):1685–1699. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9
- Овсянникова ОБ, Ананьева ЛП, Конева ОА, Гарзанова ЛА, Десинова ОВ, Шаяхметова РУ, и др. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток в лечении системной склеродермии. Часть 2. Безопасность и осложнения. *Современная ревматология*. 2021;15(1):66–72. [Ovsyannikova OB, Ananyeva LP, Koneva OA, Garzanova LA, Desinova OV, Shayakhmetova RU, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis. Part 2. Safety and complications. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):66–72 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-1-66-72
- Jutiviboonsuk A, Salang L, Eamudomkarn N, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Foocharoen C. Prevalence and clinical associations with premature ovarian insufficiency, early menopause, and low ovarian reserve in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2021;40(6):2267–2275. doi: 10.1007/s10067-020-05522-5
- Steen V, Medsger T. Fertility and pregnancy outcome in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1999;42(4):763–768. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<763::AID-ANR21>3.0.CO;2-V
- Bhadoria S, Moser DK, Clements PJ, Singh RR, Lachenbruch PA, Pitkin RM, et al. Genital tract abnormalities and female sexual function impairment in systemic sclerosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(2 Pt 1):580–587. doi: 10.1016/0002-9378(95)90576-6
- Nigam A, Prakash A, Sharma S, Kumar N. Premature ovarian failure – an unusual manifestation of systemic sclerosis. *J Hum Reprod Sci*. 2017;10(1):58–60. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_77_16
- Kauffman R, Castracane V. Premature ovarian failure associated with autoimmune polyglandular syndrome: Pathophysiological mechanisms and future fertility. *J Womens Health (Larchmt)*. 2003;12(5):513–520. doi: 10.1089/154099903766651649
- Kalantaridou S, Davis S, Nelson L. Premature ovarian failure. *Endocrin Metab Clin*. 1998;27:989–1006. doi: 10.1016/s0889-8529(05)70051-7
- Anasti J. Premature ovarian failure: an update. *Fertil Steril*. 1998;70:1–15. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00099-5
- Coulam C, Ryan R. Prevalence of circulating antibodies directed toward ovaries among women with premature ovarian failure. *Am J Reprod Immunol Microbiol*. 1985;9:23–24. doi: 10.1111/j.1600-0897.1985.tb00336.x
- Forges T, Monnier-Barbarino P, Faure G, Bene M. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology. *Hum Reprod Update*. 2004;10:163–175. doi: 10.1093/humupd/dmh014
- Gasparin AA, Chakr RM, Brenol CV, Palominos PE, Xavier RM, Souza L, et al. Hormônio anti-Mülleriano como preditor de reserva ovariana em pacientes lúpicas: Uma revisão [Anti-Müllerian hormone levels as a predictor of ovarian reserve in systemic lupus erythematosus patients: A review]. *Rev Bras Reumatol*. 2015;55(4):363–367 (In Portuguese). doi: 10.1016/j.rbr.2014.05.008
- Lee MM, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance: A gonadal hormone with multiple functions. *Endocr Rev*. 1993;14(2):152–164. doi: 10.1210/edrv-14-2-152
- La Marca A, Stabile G, Arsenio A, Volpe A. Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod*. 2006;21(12):3103–3107. doi: 10.1093/humrep/del291
- Visser J, De Jong F, Laven J, Themmen A. Anti-Müllerian hormone: A new marker for ovarian function. *Reproduction*. 2006;131(1):1–9. doi: 10.1530/rep.1.00529
- Fréour T, Mirallié S, Bach-Ngohou K, Denis M, Barrière P, Masson D. Measurement of serum anti-Müllerian hormone by Beckman Coulter ELISA and DSL ELISA: Comparison and relevance in assisted reproduction technology (ART). *Clin Chim Acta*. 2007;375(1–2):162–164. doi: 10.1016/j.cca.2006.06.013

Заключение

По сравнению со здоровым контролем при ССД у женщин детородного возраста выявляются признаки нарушения функции яичников, включая уменьшение овариального резерва.

Снижение уровня АМГ у женщин с ССД возникает статистически значимо чаще, а риск снижения овариального резерва повышается в 7 раз. Низкий уровень АМГ ассоциируется с повышением концентрации ФСГ, нарушениями менструального цикла и развитием ПНЯ, что косвенно отражает более раннее угасание функции яичников с потенциальной утратой фертильности. Выявленные нарушения позволяют говорить о перспективности дальнейшего изучения вопросов репродукции при ССД и целесообразности использования вспомогательных репродуктивных технологий, включая своевременное сохранение яйцеклеток.

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по фундаментальной научной теме № 12204004000-7 «FURS-2022-003».

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

17. Broekmans F, Kwee J, Hendriks D. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):685-718. doi: 10.1093/humupd/dml034
18. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2737-2747. doi: 10.1002/art.38098
19. Henes M, Froeschlin J, Taran FA, Brucker S, Rall KK, Xenitidis T, et al. Ovarian reserve alterations in premenopausal women with chronic inflammatory rheumatic diseases: Impact of rheumatoid arthritis, Behçet's disease and spondyloarthritis on anti-Müllerian hormone levels. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(9):1709-1712. doi: 10.1093/rheumatology/kev124
20. Власова ГА, Перминова СГ, Кошелева НМ. Подходы к реализации репродуктивной функции у женщин с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом. *Гинекология*. 2021;23(2):167-172. [Vlasova GA, Perminova SG, Kosheleva NM. Approaches to the realization of reproductive function in women with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Gynecology*. 2021;23(2):167-172 (In Russ.)]. doi: 10.26442/20795696.2021.2.200739
21. Yalçın Bahat P, Kadiroğulları P, Topbas Selcuki NF, Yücel B, Çakmak K, Üreyen Özdemir E. Ovarian reserve in patients with ankylosing spondylitis. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;303(1):189-193. doi: 10.1007/s00404-020-05824-8
22. Brouwer J, Laven J, Hazes J, Schipper I, Dolhain R. Levels of serum anti-Müllerian hormone, a marker for ovarian reserve, in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:1534-1538. doi: 10.1002/acr.22013
23. Алекберова ЗС, Егорова ОН, Голоева РГ, Черкасова МВ. Антимюллеров гормон при системной красной волчанке. *Современная ревматология*. 2021;15(1):105-110. [Alekbberova ZS, Egorova ON, Goloeva RG, Cherkasova MV. Anti-Müllerian hormone in systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):105-110 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-1-105-110
24. Luo W, Mao P, Zhang L, Chen X, Yang Z. Assessment of ovarian reserve by serum anti-Müllerian hormone in patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2020;9(2):207-215. doi: 10.21037/apm.2020.02.11
25. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev*. 1997;18(1):107-134. doi: 10.1210/edrv.18.1.0291
26. Vural B, Caliskan E, Doger E, Ercin C. Uterine prolapse in a young nulligravida with scleroderma and premature ovarian failure. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2003;16:415-417. doi: 10.1007/s00192-004-1269-y
27. Esteves SC, Roque M, Bedoschi GM, Conforti A, Humaidan P, Alviggi C. Defining low prognosis patients undergoing assisted reproductive technology: POSEIDON criteria-the why. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;17(9):461. doi: 10.3389/fendo.2018.00461
28. Сигидин ЯА, Гусева НГ, Иванова ММ. Диффузные болезни соединительной ткани. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2004. [Sigidin YaA, Guseva NG, Ivanova MM. Diffuse diseases of connective tissue. A manual for physicians. Moscow: Meditsina; 2004 (In Russ.)].
29. Mok C, Lau C, Wong R. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum*. 1998;41:831-837. doi: 10.1002/1529-0131(199805)41:5<831::AID-ART9>3.0.CO;2-1
30. Laskari K, Zintzaras E, Tzioufas AG. Ovarian function is preserved in women with severe systemic lupus erythematosus after a 6-month course of cyclophosphamide followed by mycophenolate mofetil. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(1):83-86.
31. Ioannidis J, Katsifis G, Tzioufas A, Moutsopoulos H. Predictors of sustained amenorrhea from pulsed intravenous cyclophosphamide in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002;29(10):2129-2135.
32. D'Angelo S, Cuomo G, Paone C, Colutta E, La Montagna G, Valentini G. Low-dose intravenous cyclophosphamide in systemic sclerosis: A preliminary safety study. *Clin Rheumatol*. 2003;22(6):393-396. doi: 10.1007/s10067-003-0756-8
33. Vinet É, Bernatsky S, Hudson M, Pineau CA, Baron M; Canadian Scleroderma Research Group. Effect of menopause on the modified Rodnan skin score in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(3):R130. doi: 10.1186/ar4587

Голоева Р.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3139-8811>

Ананьева Л.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3248-6426>

Алекберова З.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6619-718X>

Глухова С.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>

Черкасова М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3246-1157>

Гарзанова Л.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5012-0540>

Конева О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3650-7658>

Решетняк Т.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>