

Антимюллеров гормон при системной красной волчанке

Алекберова З.С., Егорова О.Н., Голоева Р.Г., Черкасова М.В.

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

В настоящее время при системной красной волчанке (СКВ) все большее внимание уделяется изучению овариального резерва, который может служить одним из показателей благоприятного ответа на терапию и планирования беременности. С этой целью в качестве наиболее чувствительного маркера, отражающего непрерывный рост мелких фолликулов, рассматривается антимюллеров гормон (АМГ). В статье приведены данные литературы о взаимосвязи сывороточного уровня гормона с возрастом, этнической принадлежностью, массой тела, активностью заболевания и проводимой терапией. Представлены три клинических наблюдения женщин детородного возраста с СКВ, разными длительностью болезни и суммарной дозой базисных противовоспалительных препаратов, у которых был определен уровень АМГ в сыворотке крови.

Ключевые слова: антимюллеров гормон; системная красная волчанка; глюкокортикоиды; иммунодепрессанты.

Контакты: Земфира Садуллаевна Алекберова; zalekberova@inbox.ru

Для ссылки: Алекберова ЗС, Егорова ОН, Голоева РГ, Черкасова МВ. Антимюллеров гормон при системной красной волчанке. Современная ревматология. 2021;15(1):105–110. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-105-110

Anti-Mullerian hormone in systemic lupus erythematosus

Alekberova Z.S., Egorova O.N., Goloeva R.G., Cherkasova M.V.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia*

Currently, in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) increasing attention is paid to the ovarian reserve evaluation, which can serve as one of the markers of a favorable response to therapy and pregnancy planning. For this purpose, anti-Mullerian hormone (AMH) is considered as the most sensitive marker, that reflect the continuous growth of small follicles. The article presents data on the relationship of serum hormone levels with age, ethnicity, body weight, disease activity, and therapy. We present clinical cases of three women of childbearing age with SLE, different duration of the disease and cumulative dose of disease-modifying antirheumatic drugs in whom the level of AMH in the blood serum was measured.

Keywords: anti-Mullerian hormone; systemic lupus erythematosus; glucocorticoids; immunosuppressants.

Contact: Zemfira Sadullaevna Alekberova; zalekberova@inbox.ru

For reference: Alekberova ZS, Egorova ON, Goloeva RG, et al. Anti-Mullerian hormone in systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):105–110. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-105-110

В последние десятилетия интерес к проблеме фертильности при системной красной волчанке (СКВ) неуклонно растет. Это обусловлено достигнутыми успехами в лечении заболевания, позволяющими контролировать его активность и предотвращать развитие необратимых изменений внутренних органов, что создает предпосылки для адекватного планирования и вынашивания беременности. Женская фертильность начинает снижаться в начале третьего десятилетия жизни, что приводит к дополнительным проблемам при планировании беременности, связанным с овариальным резервом у пациенток с СКВ, поэтому важен поиск эффективных маркеров для прогнозирования потенциала яичников. Современные тесты для оценки овариального резерва включают гормональные (фолликулостимулирующий гормон – ФСГ, – ингибин В, эстрадиол, лютеинизирующий гормон) и ультразвуковые (подсчет антральных фолликулов и измерение объема яичников) маркеры. 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 (TGF β) [1]. Он участвует в половой дифференциации эмбриона по мужскому типу, вызывая регрессию мюллерова протока – эмбриологического предшественника женского репродуктивного тракта [2]. В организме женщин АМГ вырабатывается еще до рождения (после 36-й недели гестации) в яичниках плода. Он секретируется только растущими фолликулами яичников, подавляя первичные фолликулы, и снижает чувствительность антральных фолликулов к ФСГ во время их циклического рекрутирования [3]. АМГ является ранним надежным и прямым индикатором снижения функции яичников [4]. Однако единого мнения о его пороговых значениях нет. Анализ сывороточных концентраций гормона в сопоставимых популяциях, исследованных с помощью двух различных сверхчувствительных тест-систем –

Beckman Coulter Elisa (BCE) и Diagnostic System Laboratories (DSL) Elisa, — выявил значительные различия в их значениях. Т. Freour и соавт. [5] показали, что уровень АМГ при использовании набора DSL был в 4,6 раза ниже, чем при исследовании с помощью тест-системы BCE. Ранее было установлено, что уровень сывороточного АМГ $<0,5$ нг/мл ассоциируется с истощением фолликулов, а $>1,26$ нг/мл соответствует хорошему яичниковому резерву [6, 7]. Концентрация АМГ в сыворотке крови стабильна на протяжении всего менструального цикла и коррелирует с остаточным фолликулярным пулом у женщин репродуктивного возраста. Применение контрацептивов не оказывает существенного влияния на его содержание [8–10].

К настоящему времени проведено несколько работ, в которых сывороточный уровень АМГ использовался для оценки резерва яичников у пациенток с СКВ. Так, W. Luo и соавт. [11] на основании результатов исследования предположили, что активность СКВ может быть взаимосвязана с сывороточным уровнем АМГ. Другими исследователями обнаружено более выраженное снижение уровня АМГ в сыворотке крови у больных СКВ по сравнению с общей популяцией [12–14]. Однако Y. Li и соавт. [15] получены противоположные результаты. Имеющиеся сведения о влиянии цитостатической терапии на уровни АМГ при СКВ также противоречивы [11, 16, 17].

В целом же данные литературы указывают на роль АМГ как чувствительного и специфичного биомаркера яичникового резерва у пациенток с СКВ, о чем свидетельствуют и наши клинические наблюдения, в которых у пациенток с различной активностью СКВ, получающих цитостатическую терапию, был определен прогностический уровень сывороточного АМГ методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы BCE.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка С., 29 лет, осетинка, наблюдается в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с 2012 г. по поводу эритематозных высыпаний, энантемы, онемения левой кисти, головокружения, снижения остроты зрения, повышения артериального давления до 150/80 мм рт. ст., выраженной общей слабости и утомляемости.

Из анамнеза известно, что в 20 лет (2009 г.) появились дискоидные очаги на шее и в зоне «декольте», диагностирован аллергический дерматит, локальная терапия эффекта не дала. В марте 2012 г. присоединились суставной синдром, фебрильная температура тела и чувство тревоги. По данным обследования, проведенного по месту жительства: $Hb - 83$ г/л, $tr. - 212 \cdot 10^9$ /л, $л. - 4,5 \cdot 10^9$ /л, $СОЭ - 28$ мм/ч, СРБ и волчаночный антикоагулянт (ВА) отрицательные, ревматоидный фактор (РФ) <20 МЕд/мл, антитела к двуспиральной ДНК (анти-ds-ДНК) — 240 Ед/мл, антинуклеарный фактор (АНФ-Нер2) >20 480 гомиогенного свечения; разовая протеинурия — 0,3 г/л. На основании клинико-лабораторных данных диагностирована СКВ и впервые назначены глюкокортикоиды (ГК) в дозе 24 мг/сут с последующим ее снижением до 8 мг/сут в течение 3 мес.

При обследовании в ноябре 2012 г. в НИИР им. В.А. Насоновой подтвержден диагноз СКВ, подострого течения, активность 3-й степени: нефрит с выраженным мочевым синдромом (суточная протеинурия 2,3 г/сут), дискоидные очаги,

энантема твердого неба, лейкопения и иммунологические нарушения (анти-ds-ДНК, комплементы $C3/C4$, анти-Sm, SS-A/Ro), АНФ-Нер2 положительный. Проводилось следующее лечение: пульс-терапия ГК (суммарно 3000 мг, перорально 24 мг/сут), циклофосфан — ЦФ (суммарная доза к февралю 2013 г. 5600 мг), гидроксихлорохин (ГКХ) 200 мг/сут с положительным эффектом.

В январе 2013 г. развилась правосторонняя пневмония. Через 2 мес — ухудшение самочувствия, отмечалась напечность стоп и голеней. Данные клинико-лабораторного обследования: $Hb - 118-115$ г/л, анти-ds-ДНК >200 Ед/мл, суточная протеинурия — 2,872 г/л, мочевого осадок не изменен, по результатам биопсии почки подтвержден мезангиопролиферативный гломерулонефрит класса 2. Продолжена терапия ГК (парентерально 750 мг и перорально 24 мг/сут), впервые назначен микофенолата мофетил (ММФ) 2 г/сут, который пациентка принимала до февраля 2015 г.

В 2016 г. наступила беременность на фоне отмены ММФ и приема ГК 4 мг/сут. В III триместре развился диффузный отек нижних конечностей, суточная протеинурия — 3,635 г/л. Проведено экстренное родоразрешение на 34-й неделе гестации. Родился здоровый мальчик, рост — 47 см, масса тела — 2900 кг, оценка по шкале Апгар на 1/5-й минуте — 7/7. Лактация подавлена, проведена пульс-терапия ГК (суммарно 1500 мг) с увеличением дозы пероральных ГК до 16 мг/сут. В 2017 г. возобновлен прием ММФ в прежней дозе в комбинации с ГКХ 400 мг/сут, эту терапию получает до настоящего времени (см. таблицу). В 2018 г. активность заболевания по индексу SLEDAI 2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) — 2 балла, SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinic) — 1 балл, $Hb - 112$ г/л, $л. - 5,5 \cdot 10^9$ /л, $СОЭ - 12$ мм/ч, анти-ds-ДНК — 26,6 Ед/мл, АНФ-Нер2 — 1/640 sp, анти-Sm — 33,4 Ед/мл, анти-Ro >200 Ед/мл, суточная протеинурия — 0,01 г/сут, сывороточный уровень АМГ — 6,0 нг/л.

Таким образом, отрицательного влияния заболевания и/или проводимой терапии на репродуктивную функцию не отмечено. На фоне комбинированного лечения иммуносупрессивными препаратами удалось достичь низкой активности заболевания, что позволило пациентке зачать и выносить беременность.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка А., 30 лет, русская, заболела в феврале 2017 г., когда впервые отметила лихорадку до $39-40^\circ\text{C}$, артрит суставов кистей, синдром Рейно с язвочками на кистях, язвенный стоматит, единичные дискоидные высыпания в области лица и повышенное выпадение волос. Исключались заболевания: демодекс, микозы, гельминтная инвазия. Проводилась антибактериальная, антигельминтная и локальная терапия с незначительным влиянием на течение заболевания. Через год после посещения Доминиканской республики отметила эритематозные высыпания на спине, усиление симптомов синдрома Рейно. В анализах крови обращало на себя внимание ускорение $СОЭ$ до 50 мм/ч. Установлен диагноз дискоидной красной волчанки, начата терапия ГКХ 200 мг/сут.

В апреле 2018 г. впервые госпитализирована в НИИР им. В.А. Насоновой, где по данным проведенного обследования была диагностирована СКВ хронического течения, активность 3-й степени (SLEDAI 2K 13 баллов, SLICC 1 балл): множественные дискоидные высыпания, очаговая алопеция, энантема твердого неба, язвенный стоматит, хейлит, полиарт-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ / CLINICAL OBSERVATIONS

Характеристика пациенток с СКВ на момент определения сывороточного уровня АМГ
Characteristics of SLE Patients at the time of serum AMH testing

Показатель	Пациентка 1	Пациентка 2	Пациентка 3
Возраст, годы	29	29	29
Этническая принадлежность	Осетинка	Русская	Даргинка
ИМТ, кг/м ²	22,14	18,38	23,88
Длительность заболевания, годы	9	2	5
Использование гормональной контрацепции	Нет	Ярина Плюс (5 лет)	Нет
Количество беременностей: до заболевания на фоне лечения	0 1	0 0	1 2 (1 выкидыш на сроке 12 нед)
SLICC/ИП ACR	1	1	5
SLEDAI 2K	2	13	4
Лечение:			
ГК (на момент исследования), мг/сут	16	—	12
ГК (суммарно), г	25,55	—	43,655
ЦФ (суммарно), г	5,6	—	7,2
ГКХ (суммарно), г/сут	72,3	11,2	182,1
ГКХ (на момент исследования), мг/сут	400	200	—
ММФ (суммарно), г	224	—	219
ММФ (на момент исследования), г/сут	2,0	—	1,5
АЗА (суммарно), мг/сут	—	—	12,0
РТМ (суммарно), г	—	—	2,0
Время между последней дозой ЦФ и оценкой уровня АМГ	7 лет	—	6 мес
Сывороточный уровень АМГ (норма 2,2–7 нг/мл)	6,0	2,7	0,4

рит, синдром Рейно, лейкопения ($3,1 \cdot 10^9/\text{л}$), иммунологическая активность: анти-Sm, снижение уровня С4-компонента комплемента, анти-Ro, антитела к связанному с РНК-полимеразой 3 белку (анти-La), проба Кумбса положительная, ложноположительная реакция Вассермана; АНФ-Нер2 — 1/1280. Ангиопатия сетчатки. До назначения терапии был исследован уровень сывороточного АМГ, который не отличался от средних статистических показателей у здоровых женщин — 2,7 нг/л (см. таблицу).

В представленном клиническом случае у женщины репродуктивного возраста с небольшой длительностью СКВ не выявлено влияния проводимой терапии и высокой активности заболевания на уровень АМГ.

Клиническое наблюдение 3

Пациентка К., 32 лет, даргинка. Впервые обратилась в НИИР им В.А. Насоновой в 2014 г. с жалобами на полиартрит с вовлечением лучезапястных и проксимальных межфаланговых суставов кистей, локтевых суставов с формированием сибательных контрактур, отеки стоп, алопецию, невынашивание беременности, тромбоз вен правой нижней конечности. Дебют заболевания после первой беременности в возрасте 22 лет (2010 г.), закончившейся срочными самопроизвольными родами через естественные родовые пути и рождением девочки (масса тела 2480 г, рост 48 см, оценка по шкале Апгар на 1/5-й минуте 5/7). На 2-й день после родов развился острый тромбоз глубоких вен правой нижней конечности, госпитализирована в хирургическое отделение, где проводилась терапия антикоагулянтами прямого и непрямого действия, которая

была продолжена на амбулаторном этапе в течение 6 мес. В 2012 г. — вторая беременность, закончившаяся самопроизвольным выкидышем на сроке 12 нед. Через 7 мес отметила повышение температуры тела 38 °С, слабость, артрит/артралгии, нарушение ритма сердца, одышку. По месту жительства диагностированы острая ревматическая лихорадка, возвратный ревмокардит, полиартрит, хроническая сердечная недостаточность 2–3 функционального класса, посттромбофлебитический синдром. Проводилась терапия антибактериальными, нестероидными противовоспалительными препаратами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента с удовлетворительным эффектом. В 2014 г. возникли полиартрит, отек стоп. По данным обследования, проведенного в стационаре: Нв — 107 г/л, л. — $3,8 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ — 33 мм/ч, СРБ — 25 мг/л, лейкоцитурия, бактериурия, посев мочи без роста микрофлоры, РФ и ВА отрицательные, анти-ds-ДНК — 15,1 Ед/мл. По данным эхокардиографии отмечена незначительная аортальная регургитация. При УЗИ определено диффузное увеличение щитовидной железы до 1–2 степени. Ультразвуковая доплерография нижних конечностей подтвердила посттромботическую болезнь правой нижней конечности. Учитывая результаты клинико-лабораторного обследования, установлен диагноз: СКВ подострого течения, активность 2-й степени. Рекомендации по лечению ГК, ГКХ и варфарином пациентка не соблюдала.

При обращении в НИИР им. В.А. Насоновой подтвержден диагноз СКВ, хронического течения, активность 2 (SLEDAI 2K 9, SLICC 1): артралгии, двусторонний экссудативный плеврит, адгезивный перикардит, синдром Рейно, лихорадка, лимфоаденопатия, усиленное выпадение волос, анти-Sm >200 ед/л,

АНФ-Нер2 — 1/1280 sp. Синдром Шёгрена, хроническая форма: паренхиматозный паротит выраженной стадии, позитивные анти-Ro (143,9 ед/мл) и РФ (154 МЕ/мл), СРБ — 27,7 мг/л. Генетическая тромбофилия: гомозиготная мутация в гене фактора V (FV Leiden), гетерозиготные мутации в генах γ -фибриногена, тромбоспондина 4, гликопротеина I, цитохрома P450, эпоксиэстеразы витамина K, ангиотензинконвертирующего фермента. Нарушение ритма и проводимости сердца: предсердные экстрасистолы, пароксизмы трепетания предсердий, атриовентрикулярная блокада 1-й степени. Врожденный порок сердца: открытое овальное окно со сбросом крови слева направо. Протаз митрального клапана 1-й степени с регургитацией 1–2-й степени. Венозный тромбоз в стадии неполной реканализации глубоких и поверхностных вен правой голени. Посттромбофлебитический синдром. Железодефицитная анемия легкой степени тяжести. Аутоиммунный тиреоидит, гипертиреоз. Рецидивирующая мочевого инфекция, обострение. Начата терапия ГК 16 мг/сут, ГКХ 400 мг/сут и варфарином 5 мг/сут.

В январе 2015 г. наступила третья беременность на фоне продолжения приема ГК 8 мг/сут, ГКХ 400 мг/сут и введения фраксипарина 0,6 мл/сут. В августе 2015 г., на 32–33-й неделе гестации, возникли лихорадка до 39 °C, боль в грудной клетке, одышка и кашель с желтой мокротой. Экстренно проведено родоразрешение путем кесарева сечения. Родился здоровый ребенок. При компьютерной томографии органов грудной клетки выявлены признаки абсцесса верхней доли правого легкого, двусторонний гнойный плеврит, двусторонняя нижнедолевая пневмония. Проводилось антибактериальное лечение с положительным эффектом. В сентябре 2016 г. появились распространенные эритематозные высыпания, выраженный отек ног; СОЭ — 70 мм/ч, гипопропротеинемия — 41,9 г/л, анти-ds-ДНК — 245,5 Ед/мл, гипоккомплементемия, АНФ-Нер2 — 1/1280 sp, суточная протеинурия — 3 г/сут, измененный мочевой осадок (выраженная эритроцитурия). Интенсивная терапия ГК (суммарно 4,0 г) и ЦФ (суммарно 1,0 г) на фоне перорального приема метипреда 24 мг/сут, фраксипарина и альбумина позволила стабилизировать торпидное течение заболевания. За последние 4 года обострения носили волнообразный характер, что потребовало дополнительного парентерального введения ГК (суммарно 16,675 г), ЦФ (суммарно 7,2 г), человеческого иммуноглобулина (суммарно 55 г). В 2019 г. инициировано лечение ритуксимабом (РТМ, к настоящему моменту суммарная доза препарата составила 2,0 г) на фоне перорального приема ГК 8–16 мг/сут и антикоагулянтов. Вне обострения принимала ГКХ, или азатиоприн (АЗА), или ММФ (см. таблицу).

Последняя госпитализация в НИИР им В.А. Насоновой — в марте 2020 г. с диагнозом СКВ, хронического течения, активность умеренная (SLEDAI-2K 4 балла, SLICC/ИП 5 баллов): стойкие артриты, позитивные анти-Sm (93,2 Ед/мл), аутоантитела к экстрагируемым ядерным антигенам — рибонуклеопротеинам (анти-RNP >200 Ед/л) и АНФ-Нер2 (1/1280 sp). Вторичный глюкокортикоидный остеопороз, без патологических переломов. Наследственная генетическая тромбофилия. Рецидивирующие венозные тромбозы глубоких и поверхностных вен нижних конечностей правой голени в стадии реканализации.

В представленном клиническом случае наблюдалась высокая активность СКВ, которая требовала применения мегадоз ГК и ЦФ, а также других препаратов, что, безусловно, представляло интерес для оценки овариального резерва.

Сывороточный уровень АМГ был определен после 6 мес перерыва в приеме ЦФ и составил 0,4 нг/мл, что свидетельствует об истощении фолликулов.

Обсуждение. У анализируемых пациенток не выявлено связи между возрастом и уровнем АМГ, что, вероятно, обусловлено малым числом наблюдений. В исследовании С. Di Mario и соавт. [18] обнаружена отрицательная связь между сывороточным уровнем АМГ и возрастом как у пациенток с СКВ, так и в контрольной группе, в то же время различий в уровне гормона у больных и здоровых женщин соответствующего возраста не отмечено. Другие авторы установили взаимосвязь уровня АМГ с бесплодием в молодом возрасте, доказав его высокую диагностическую ценность в качестве чувствительного и специфичного биомаркера овариального резерва при СКВ [19–22]. S. Ekblom-Kullberg и соавт. [22] при сравнении репродуктивной функции у пациенток с СКВ и здоровых женщин не обнаружили различий в уровнях АМГ, но ранняя менопауза значительно чаще наступала при СКВ. Около 14–27% женщин с преждевременной недостаточностью яичников имеют аутоиммунные реакции [23], при которых выявляются аутоантитела против стероид-продуцирующих клеток и оофорит с инфильтрацией CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитами [24]. Показано, что у здоровых женщин моложе 45 лет низкий уровень АМГ является предиктором менопаузы [25, 26] и развития сердечно-сосудистых заболеваний, особенно ишемической болезни сердца [27, 28]. Женщины с СКВ в молодом возрасте подвержены большему риску наступления ранней менопаузы и возникновения кардиоваскулярной патологии по сравнению с общей популяцией, в связи с чем определение сывороточного уровня АМГ может иметь прогностическое значение [29, 30].

Одними из основных естественных факторов, которые приводят к снижению овариального резерва, являются этническая принадлежность и избыточная масса тела. В представленных клинических наблюдениях взаимосвязь уровня АМГ с этнической принадлежностью, индексом массы тела (ИМТ), длительностью СКВ не прослеживалась. По данным М. Angle и соавт. [31], уровень АМГ у афроамериканок 22–40 лет с СКВ был в 1,5–1,6 раза ниже, чем у женщин без СКВ. Незначительное снижение сывороточного уровня гормона у женщин с СКВ, которые никогда не лечились циклоsporином, ассоциировалось с возрастом, ИМТ и использованием гормональной контрацепции. Другие исследования продемонстрировали значимо низкий уровень АМГ у здоровых женщин из Индии, Юго-Восточной Азии, стран Карибского бассейна, Китая и Латинской Америки по сравнению с их ровесницами из Европы [32–35]. В литературе представлены сообщения о снижении овариального резерва, обусловленном избыточной массой тела, курением, эндометриозными кистами и хирургическими вмешательствами на яичниках, инфекциями органов малого таза, аутоиммунными заболеваниями, радиационным облучением и химиотерапией [1, 36, 37]. По мнению ряда исследователей, использование контрацептивов существенно не влияет на уровень АМГ [8–10, 29, 38], что было подтверждено и у нашей второй пациентки.

Предполагается, что фертильность при ревматических заболеваниях может снижаться из-за нарушений менструального цикла и ановуляторных циклов во время активности заболевания и приема высоких доз ГК [39]. Некоторая

степень нерегулярности менструального цикла наблюдается почти у 53% пациенток с СКВ в возрасте до 40 лет, а при высокой активности заболевания менструальные нарушения встречаются чаще [30]. Поражение почек и неврологическая симптоматика также могут приводить к снижению уровня АМГ при СКВ. С. Di Mario и соавт. [18] не выявили значимой разницы в показателях АМГ у пациенток с СКВ, получавших только ГКХ, ЦФ или другие иммунодепрессанты, по сравнению с контролем. Однако авторы подчеркивают, что последовательное использование метотрексата (МТ), АЗА, ММФ, циклоспорина и ЦФ приводит к значительному снижению уровня АМГ независимо от тяжести заболевания. Возможно, ЦФ и МТ существенно влияют на яичниковый резерв при СКВ. Сегодня отсутствует единое мнение о влиянии последовательного воздействия базисных противовоспалительных препаратов на овариальный резерв у больных СКВ. Одни исследователи утверждают, что у женщин с СКВ, получающих комбинированную терапию цитостатиками и ЦФ, уровень АМГ значительно ниже, чем у пациенток находящихся на монотерапии ЦФ и другими

иммунодепрессантами. В то же время ряд авторов выявил прямую корреляцию кумулятивной дозы ЦФ и МТ с низким уровнем АМГ [11, 14, 16, 17]. С. Di Mario и соавт. [18] подтвердили, что низкая суммарная доза ЦФ не обладает негативным эффектом в отношении овариального резерва, но тяжелое течение заболевания обуславливает низкий уровень АМГ.

Таким образом, собственные наблюдения и данные литературы обосновывают роль АМГ как чувствительного и специфичного биомаркера яичникового резерва у пациенток с СКВ, подчеркивая важную роль в снижении овариального резерва иммуносупрессивной терапии и высокой активности заболевания. Анализ уровня АМГ в сыворотке крови у женщин детородного возраста может быть полезным при принятии терапевтических решений и выборе стратегии сохранения яичников у пациенток с СКВ, планирующих беременность. Очевидна необходимость дальнейшего изучения роли АМГ у данной категории больных, вероятно, в рамках многоцентровых клинических исследований, выполненных по единому дизайну.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gasparin AA, Chakr RM, Brenol CV, et al. Anti-Müllerian hormone levels as a predictor of ovarian reserve in systemic lupus erythematosus patients: a review. *Rev Bras Reumatol*. 2015 Jul-Aug;55(4):363-7. doi: 10.1016/j.rbr.2014.05.008. Epub 2014 Nov 26.
2. Lee MM, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance: a gonadal hormone with multiple functions. *Endocr Rev*. 1993 Apr;14(2):152-64. doi: 10.1210/edrv-14-2-152.
3. La Marca A, Stabile G, Arsenio AC, Volpe A. Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod*. 2006 Dec;21(12):3103-7. doi: 10.1093/humrep/del291. Epub 2006 Aug 21.
4. Visser JA, De Jong FH, Laven JS, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction*. 2006 Jan;131(1):1-9. doi: 10.1530/rep.1.00529.
5. Freour T, Mirallie S, Bach-Ngohou K, et al. 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 Jan;375(1-2):162-4. doi: 10.1016/j.cca.2006.06.013. Epub 2006 Jun 20.
6. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006 Nov-Dec;12(6):685-718. doi: 10.1093/humupd/dml034. Epub 2006 Aug 4.
7. Gnath C, Schuring AN, Friol K, et al. Relevance of anti-Müllerian hormone measurement in a routine IVF program. *Hum Reprod*. 2008 Jun;23(6):1359-65. doi: 10.1093/humrep/den108. Epub 2008 Apr 2.
8. Jayaprakasan K, Pandian D, Hopkinson J, et al. Effect of ethnicity on live birth rates after in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection treatment. *BJOG*. 2014 Feb;121(3):300-6. doi: 10.1111/1471-0528.12504. Epub 2013 Nov 6.
9. Bleil ME, Gregorich SE, Adler NE, et al. Race/ethnic disparities in reproductive age: An examination of ovarian reserve estimates across four race/ethnic groups of healthy, regularly cycling women. *Fertil Steril*. 2014 Jan;101(1):199-207. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.015. Epub 2013 Oct 29.
10. Григорян ОР, Красновская НС, Михеев РК и др. Овариальный резерв и аутоиммунные заболевания щитовидной железы (обзор литературы). *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(2):16-21.
11. [Grigoryan OR, Krasnovskaya NS, Mikheev RK, et al. Ovarian reserve and autoimmune diseases of the thyroid gland (literature review). *Ozhirenie i metabolismm*. 2019;16(2):16-21. (In Russ.)].
12. Luo W, Mao P, Zhang L, et al. Assessment of ovarian reserve by serum anti-Müllerian hormone in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2020 Mar;9(2):207-15. doi: 10.21037/apm.2020.02.11. Epub 2020 Mar 3.
13. Gao H, Ma J, Wang X, et al. Preliminary study on the changes of ovarian reserve, menstruation, and lymphocyte subpopulation in systemic lupus erythematosus (SLE) patients of childbearing age. *Lupus*. 2018 Mar;27(3):445-53. doi: 10.1177/0961203317726378. Epub 2017 Aug 18.
14. Malheiro OB, Rezende CP, Rocha AL, et al. Regular menstrual cycles do not rule out ovarian damage in adult women with systemic lupus erythematosus. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Oct;30(10):701-4. doi: 10.3109/09513590.2014.922949. Epub 2014 Jun 5.
15. De Araujo DB, Yamakami LY, Aikawa NE, et al. Ovarian reserve in adult patients with childhood-onset lupus: a possible deleterious effect of methotrexate? *Scand J Rheumatol*. 2014;43(6):503-11. doi: 10.3109/03009742.2014.908237. Epub 2014 Jun 2.
16. Li Y, Zhao Y, Ci CZ, et al. Anti-Müllerian hormone: its significance in female lupus patients and relation with anti-ovarian antibody. *Chinese Journal of Rheumatology*. 2010;14:305-7.
17. Morel N, Bachelot A, Chakhtoura Z, et al. Study of anti-Müllerian hormone and its relation to the subsequent probability of pregnancy in 112 patients with systemic lupus erythematosus, exposed or not to cyclophosphamide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Sep;98(9):3785-92. doi: 10.1210/jc.2013-1235. Epub 2013 Jul 5.
18. Mok CC, Chan PT, To CH. Anti-Müllerian hormone and ovarian reserve in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):206-10. doi: 10.1002/art.37719.
19. Clara Di Mario, Luca Petrica, Maria Rita Gigante Anti-Müllerian hormone serum levels in systemic lupus erythematosus patients: Influence of the disease severity and therapy on the ovarian reserve. *Endocrine*. 2019 Feb;63(2):369-375. doi: 10.1007/s12020-018-1783-1. Epub 2018 Oct 15.
20. Van Disseldorp J, Lambalk CB, Kwee J, et al. Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Müllerian hormone and antral follicle counts. *Hum Reprod*. 2010 Jan;25(1):221-7. doi: 10.1093/humrep/dep366. Epub 2009 Oct 19.
21. Li C, Xie J, Wang X, et al. Strong reduction of anti-Müllerian hormone in systemic lupus erythematosus woman of reproductive age. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1226-7.
22. Terba Y, Tanner T, Wahezi D. Evaluation of ovarian reserve and function in adolescent females with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:3233-4.

22. Ekblom-Kullberg S, Kauniainen H, Alfa P. Reproductive health in women with systemic lupus erythematosus compared to population controls. *Scand J Rheumatol*. 2009;38(5):375-80. doi: 10.1080/03009740902763099.
23. Nelson LM. Clinical practice, primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med*. 2009 Feb 5;360(6):606-14. doi: 10.1056/NEJMcpr0808697.
24. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev*. 1997 Feb;18(1):107-34. doi: 10.1210/edrv.18.1.0291.
25. Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, Graem N, et al. Expression of anti-Müllerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Oct;84(10):3836-44. doi: 10.1210/jcem.84.10.6047.
26. Bhide P, Pundir J, Homburg R, et al. Biomarkers of ovarian reserve in childhood and adolescence: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019 May;98(5):563-72. doi: 10.1111/aogs.13574. Epub 2019 Mar 5.
27. Fanchin R, Taieb J, Lozano DH, et al. High reproducibility of serum anti-Müllerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Hum Reprod*. 2005 Apr;20(4):923-7. doi: 10.1093/humrep/deh688. Epub 2005 Jan 7.
28. Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, et al. Stable serum levels of anti-Müllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Hum Reprod*. 2007 Jul;22(7):1837-40. doi: 10.1093/humrep/dem101. Epub 2007 May 7.
29. Somunkiran A, Yavuz T, Yucel O, et al. Anti-Müllerian hormone levels during hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007 Oct;134(2):196-201. doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.01.012. Epub 2007 Mar 1.
30. Shabanova SS, Ananieva LP, Alekberova ZS, et al. Ovarian function and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. May-Jun 2008;26(3):436-41.
31. Anglely M, Spencer JB, Lim SS, Howards PP. Anti-Müllerian hormone in African-American women with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2020 Nov;7(1):e000439. doi: 10.1136/lupus-2020-000439.
32. Chakravarty EF, Clowse ME, Costenbader K, et al. Patient risk perception of teratogenicity of disease modifying anti-rheumatic drugs. *Arthritis Rheum*. 2010;62 Suppl:S135.
33. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, et al. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Nov;5(11):2060-8. doi: 10.2215/CJN.00240110. Epub 2010 Aug 5.
34. Hickman RA, Gordon C. Causes and management of infertility in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Sep;50(9):1551-8. doi: 10.1093/rheumatology/ker105. Epub 2011 Jun 7.
35. Boivin J, Bunting L, Collins JA, et al. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod*. 2007 Jun;22(6):1506-12. doi: 10.1093/humrep/dem046. Epub 2007 Mar 21.
36. Costa M, Colia D. Treating infertility in autoimmune patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jun;47 Suppl 3:iii38-41. doi: 10.1093/rheumatology/ken156.
37. Galey-Fontaine J, Cedrin-Durnerin I, Chaibi R, et al. Age and ovarian reserve are distinct predictive factors of cycle outcome in low responders. *Reprod Biomed Online*. 2005 Jan;10(1):94-9. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60808-5.
38. Streuli I, Fraisse T, Pillet C, et al. Serum antimüllerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids. *Fertil Steril*. 2008 Aug;90(2):395-400. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.023. Epub 2007 Oct 24.
39. Gayed M, Gordon C. Pregnancy and rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Nov;46(11):1634-40. doi: 10.1093/rheumatology/kem156. Epub 2007 Jul 10.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

21.04.2020/13.12.2020/10.01.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

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

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

Егорова О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-4846-5531>

Черкасова М.В. <https://orcid.org/0000-0002-5253-371X>