

Болезнь Бехчета: репродуктивная функция и беременность

Алекберова З.С.¹, Бижанова Д.А.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119571, Москва, Ленинский проспект, 117

Проблема фертильности и исходов беременности при ревматических заболеваниях (РЗ) обсуждается как ревматологами, так и акушерами. В настоящей статье нами рассмотрены проблемы репродуктивной функции и исходы беременности у пациенток с болезнью Бехчета (ББ).

Изучение циркулирующего уровня АМГ открыло новую страницу в оценке овариальной функции и фертильности при разных заболеваниях, в том числе при РЗ. Определение АМГ как маркера овариального резерва существенно упростило его оценку и определение вклада самого заболевания в инфертильность пациенток.

Изучение акушерского анамнеза у пациенток с ББ продемонстрировало разные исходы беременности. Наши исследования, посвященные семейной агрегации при ББ, показали, что в определенных этнических группах есть многодетные семьи, что позволяет оценить на основе акушерского анамнеза как репродуктивную функцию, так и исходы беременности, причем не единственной, а нескольких беременностей, что важно при исследовании фертильности.

Сведения о влиянии беременности на ББ и наоборот немногочисленны и противоречивы: описано как обострение ББ в период гестации, так и улучшение симптомов заболевания. Есть данные об обострении ББ в III триместре беременности только у тех женщин, которые имели болезненные язвы гениталий. В то же время в ряде работ не отмечено влияния ни ББ на исход гестации, ни беременности на течение ББ.

Сделан вывод о необходимости дальнейшего изучения фертильности, беременности и ее исходов при ББ.

Ключевые слова: болезнь Бехчета; репродуктивная функция; овариальный резерв.

Контакты: Земфира Садуллаевна Алекберова; zalekberova@inbox.ru

Для ссылки: Алекберова ЗС, Бижанова ДА. Болезнь Бехчета: репродуктивная функция и беременность. Современная ревматология. 2018;12(2):103–106.

Behcet's disease: reproductive function and pregnancy

Alekberova Z.S.¹, Bizhanova D.A.²

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²117, Leninsky Prospect, Moscow 119571

The problem of fertility and pregnancy outcomes in rheumatic diseases (RDs) is discussed by both rheumatologists and obstetricians. The present paper considers the problems of reproductive function and pregnancy outcomes in patients with Behcet's disease (BD).

The study of the circulating level of anti-Müllerian hormone (AMH) opened a new page in the evaluation of ovarian function and fertility in different diseases, including RDs. The evaluation of AMH as a marker of ovarian reserve substantially simplified its estimate and the determination of the contribution of the disease itself to patients' infertility.

Examination of the obstetric histories of patients with BD demonstrated different pregnancy outcomes. Our studies of familial aggregation in BD showed that there were large families in certain ethnic groups, which allowed us to evaluate, on the basis of obstetric histories, both reproductive function and pregnancy outcomes, and not one pregnancy, but several pregnancies, which is important in the study of fertility.

Data on the impact of pregnancy on BD, and vice versa, are scarce and contradictory; described as both an exacerbation of BD during gestation and improvement of disease symptoms. There is evidence for an exacerbation of BD in the third trimester of pregnancy only in the women who had painful genital ulcers. At the same time, a number of works have not reveal the impact of either BD on the outcome of gestation or that of pregnancy on the course of BD.

It is concluded that there is a need for further investigations of fertility, pregnancy and its outcomes in BD.

Keywords: Behcet's disease; reproductive function; ovarian reserve.

Contact: Zemfira Sadullaevna Alekberova; zalekberova@inbox.ru

For reference: Alekberova ZS, Bizhanova DA. Behcet's disease: reproductive function and pregnancy. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12 (2):103–106.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-2-103-106

Повышение интереса к проблеме репродуктивного здоровья пациенток с ревматическими заболеваниями (РЗ) связано с обнаружением в крови антимюллера гормона (АМГ), который стал «краугольным камнем в изучении бесплодия» [1].

Клиническое значение АМГ до конца не определено и вызывает вопросы:

- является ли гормон предиктором успешного исхода беременности;
- можно ли считать его необходимым атрибутом диагностики или прогноза исхода беременности;
- играет ли он роль в инфертильности пациенток [2]?

А. Khader и соавт. [3] полагают, что АМГ – предиктор исхода беременности. М. Dolleman и соавт. [4] утверждают, что этот гормон ассоциируется с началом менопаузы. J.S. Loh и соавт. [5] не рассматривают АМГ как супермаркер в оценке овариального резерва.

Состояние репродуктивной системы у пациенток с РЗ представлено в единичных работах. В 2004 г. С.Ш. Шабановой и соавт. [6] были опубликованы данные, касающиеся репродуктивной системы у больных системной красной волчанкой (СКВ). Авторы обнаружили гормональный дисбаланс: дефицит прогестерона, андрогенов и в меньшей степени эстрадиола. Нарушение менструального цикла и гормональной регуляции репродуктивной системы ассоциировалось с высокой активностью СКВ и терапией циклофосфаном (ЦФ). Определение АМГ как маркера овариального резерва существенно упростило его оценку и определение вклада самого заболевания в инфертильность пациенток [7].

Одно из крупных совместных исследований АМГ при РЗ проведено авторами из Германии и Арабских Эмиратов [8]. В исследование были включены больные ревматоидным артритом (РА; n=33), спондилоартритом (SpA; n=32) и болезнью Бехчета (ББ; n=30), ранее не получавшие цитостатические препараты (табл. 1).

При сравнении уровня АМГ у больных с РЗ и в контрольной группе оказалось, что при РЗ он был достоверно ниже (табл. 2). В то же время не обнаружено отрицательной ассоциации между ревматоидным фактором, антителами к циклическому цитруллинированному пептиду и длительностью болезни (>2 лет).

Существует ли связь генетических факторов с овариальным резервом пациенток, остается неясным. Установлено, что HLA-B27 достоверно ассоциируется со сниже-

нием уровня АМГ, вместе с тем аналогичная связь между АМГ и HLA-B51 у больных ББ не найдена. Авторы рекомендуют больным, получающим цитотоксическую терапию (например, при СКВ), осуществлять защиту яичников [9].

Накапливаются сведения об исследованиях АМГ при других РЗ. Ученые из Китая оценили овариальный резерв у двух групп пациенток с СКВ [10, 11]. Больные 1-й группы (n=23) не получали цитостатические препараты, пациентки 2-й группы (n=19) на момент исследования или ранее лечились ЦФ, контрольную группу составили здоровые женщины (n=21). Результаты исследования показали, что уровень Е2 был высоким, а АМГ – достоверно низким у больных СКВ как на фоне терапии ЦФ, так и без нее по сравнению с показателями контрольной группы. Следовательно, у больных СКВ, не получающих алкилирующую терапию, даже при небольшой давности болезни наблюдается снижение овариального резерва.

Овариальный резерв у больных с первичным антифосфолипидным синдромом (АФС) оценила группа авторов из Бразилии [12]. Из 85 женщин с АФС в возрасте 18–40 лет (средний возраст – 30,4±7,0 лет) 67 были исключены из исследования, поскольку имели другие аутоиммунные заболевания. Авторы использовали следующие градации уровня АМГ: сниженный – <1,0 нг/мл, низкий – <0,5 пг/мл, очень низкий – 0,2 нг/мл. Достоверно более низкий уровень АМГ (<1,0нг/мл) выявлен у 56% больных первичным АФС против 22% в контроле.

Таким образом, изучение циркулирующего уровня АМГ открыло новую страницу в оценке овариальной функции и фертильности при разных заболеваниях, включая РЗ. Снижение уровня этого гормона в крови позволяет своевременно откорректировать терапевтическую тактику и выбрать для каждой нозологии базисные препараты с минимальным негативным влиянием на фертильность.

Проблема беременности и ее исход при РЗ изучены недостаточно, в последние 15 лет исследования в этом направлении проводились в основном при СКВ и РА [13–15]. Работ, касающихся репродуктивной функции, мало, это связано с тем, что в семьях больных СКВ, как правило, один ребенок, редко два. Изучение акушерского анамнеза у пациенток с ББ продемонстрировало разные исходы беременности. Наши исследования, посвященные семейной агрегации при ББ, показали, что в определенных этнических группах есть многодетные семьи, что позволяет оценить на основе акушерского анамнеза как репродуктивную функцию, так и исходы беременности, причем не единственной (как это имеет место при СКВ), а нескольких беременностей, что важно при оценке фертильности.

Сведения о влиянии беременности на ББ и наоборот немногочисленны и противоречивы. Если в одних публикациях описано обострение ББ в период гестации [16], то в других, напротив, – улучшение симптомов заболевания [17]. Есть данные об обострении ББ в III триместре беременности только у тех женщин, которые

Таблица 1. *Общая характеристика больных с РЗ*

Показатель	РА (n=33)	SpA (n=32)	ББ (n=30)
Средний возраст, годы	26 (19–38)	28,5 (18–40)	33 (18–40)
Средняя длительность болезни, годы	6 (0,3–30)	5,9 (0,5–22)	6 (0,3–30)

Таблица 2. *Сравнение уровня АМГ у больных с РЗ и в контрольной группе*

РЗ	АМГ, нг/мл		p
	больные с РЗ	контрольная группа	
РА	1,8	2,4	0,009
SpA	1,5	2,3	0,013
ББ	1,1	1,9	0,007

Н О В Ы Е М Е Т О Д Ы Д И А Г Н О С Т И К И

имели болезненные язвы гениталий [18]. В то же время в ряде работ не отмечено влияния ни ББ на исход гестации, ни беременности на течение ББ [19]. Так, у 18 из 27 пациенток D. Bang и соавт. [20] наблюдали обострение ББ в I триместре беременности, проявившееся афтозным стоматитом и язвенным поражением гениталий. Другие авторы подчеркивают, что само заболевание не индуцировало ни преждевременных родов, ни спонтанных аборт. В некоторых случаях уже после родоразрешения возникало обострение ББ, главным образом афтозного стоматита.

По данным, опубликованным в 2003 г. S. Uzun и соавт. [21], ремиссию ББ имели 52,3% из 23 беременных, обострение – 23,3% из 12 беременных, у 9 беременных не наблюдалось ухудшения симптомов ББ.

Имеются единичные сообщения о новорожденных от матерей с ББ [22]. По-видимому, необходимо накопление большего числа наблюдений для окончательного суждения о «взаимоотношениях» беременности и ББ.

Согласно наблюдениям J. Jadaon и соавт. [23], во время беременности и в послеродовом периоде ремиссия ББ сохраняется достоверно чаще, чем обострения.

В более поздних работах указывается, что ББ в целом не влияет на исход беременности [24]. Описаны лишь единичные случаи тромботических эпизодов во время беременности и в послеродовом периоде. Тромбозы чаще формируются в венозных синусах и внутричерепных полостях [25].

J. Jadaon и соавт. [23] сообщают о случаях разрешения беременности у женщин с ББ путем кесарева сечения и исходах в виде выкидыша, однако в других публикациях этот факт не нашел подтверждения [26].

В 2014 г. вышла в свет книга Lorezo Emmi «Behcets syndrome», в которой отдельная глава посвящена беременности и ее влиянию на обострение или ремиссию заболевания [27].

Мы проанализировали сведения об исходах беременности у пациенток с ББ, которые наблюдаются в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Из 8 беременностей в 4 случаях зафиксирована «замершая беременность». Этот факт подтверждает необходимость дальнейшего изучения фертильности, беременности и ее исходов при ББ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Visser JA, de Jong FH, Laven JS, et al. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction*. 2006 Jan; 131(1):1-9.
2. Seifer DB, Baker VL, Leader B. Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertil Steril*. 2011 Feb;95(2):747-50. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.10.011. Epub 2010 Nov 13.
3. Khader A, Lloyd SM, McConnachie A. External validation of anti-Müllerian hormone based prediction of live birth in assisted conception. *J Ovarian Res*. 2013 Jan 7;6(1):3. doi: 10.1186/1757-2215-6-3.
4. Dolleman M, Faddy MJ, van Disseldorp J, et al. The relationship between anti-Müllerian hormone in women receiving fertility assessments and age at menopause in subfertile women: evidence from large population studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 May;98(5):1946-53. doi: 10.1210/jc.2012-4228. Epub 2013 Mar 18.
5. Loh JS, Maheshwari A. Anti-Müllerian hormone – is it a crystal ball for predicting ovarian ageing? *Hum Reprod*. 2011 Nov; 26(11):2925-32. doi: 10.1093/humrep/der271. Epub 2011 Aug 16.
6. Шабанова СШ, Алекберова ЗС, Гузов ИИ и др. Овариальная функция у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2004;42(3):4-9. [Shabanova SSh, Alekberova ZS, Guзов II, et al. Ovarian function in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(3):4-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2004-1469
7. Brouwer J, Laven JS, Hazes JM, et al. Levels of serum anti-Müllerian hormone, a marker for ovarian reserve, in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Sep;65(9):1534-8. doi: 10.1002/acr.22013.
8. Henes M, Froeschlin J, Taran FA, et al. Ovarian reserve alterations in premenopausal women with chronic inflammatory rheumatic diseases: impact of rheumatoid arthritis, Behr's disease and spondyloarthritis on anti-Müllerian hormone levels. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Sep;54(9):1709-12. doi: 10.1093/rheumatology/kev124. Epub 2015 May 8.
9. Henes M, Henes JC, Neunhoeffler E, et al. Fertility preservation methods in young women with systemic lupus erythematosus prior to cytotoxic therapy: experiences from the FertiPROTEKT network. *Lupus*. 2012 Aug; 21(9):953-8. doi: 10.1177/0961203312442753. Epub 2012 Mar 21.
10. Ma W, Zhan Z, Liang X, et al. Subclinical impairment of ovarian reserve in systemic lupus erythematosus patients with normal menstruation not using alkylating therapy. *J Womens Health (Larchmt)*. 2013 Dec;22(12):1023-7. doi: 10.1089/jwh.2013.4255.
11. Lawrenz B, Henes J, Henes M, et al. Impact of systemic lupus erythematosus on ovarian reserve in premenopausal women: evaluation by using anti-Müllerian hormone. *Lupus*. 2011 Oct;20(11):1193-7. doi: 10.1177/0961203311409272. Epub 2011 Jul 18.
12. Yamakami LY, Serafini PC, de Araujo DB, et al. Ovarian reserve in women with primary antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2014 Aug;23(9):862-7. doi: 10.1177/0961203314529468. Epub 2014 Mar 25.
13. Кошелева НМ, Хузмиева СИ, Алекберова ЗС. Системная красная волчанка и беременность. II. Влияние системной красной волчанки на исходы беременности. *Научно-практическая ревматология*. 2006;44(2):52-9. [Kosheleva NM, Khuzmieva SI, Alekberova ZS. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. II. Effect of systemic lupus erythematosus on pregnancy outcomes. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2006;44(2):52-9. (In Russ.)].
14. Кошелева НМ, Матянова ЕВ. Ревматоидный артрит и беременность. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(6):589-99. [Kosheleva NM, Matyanova EV. Rheumatoid arthritis and pregnancy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(6):589-99. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-589-599
15. Лиля АМ, Трофимов ЕА, Лиля ВА. Системная красная волчанка: особенности течения у беременных и варианты терапии. *Современная ревматология*. 2015; 9(3):43-7. [Lila AM, Trofimov EA, Lila VA. Systemic lupus erythematosus: Specific features of its course and therapy options. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(3):43-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-3-43-47
16. Har H, Cha D, Kim D. A case of Behcet's syndrome associated with pregnancy. *New Med.J.* 1983;27:45-8
17. Ferrano G, Lo Meo C, Moscarelli G, et al. A case of pregnancy in patients suffering from the Behcet's syndrome. *Acta Eur Fertil*.

1984 Jan-Feb;15(1):67-70.

18. Hamza M, Ellench M, Zribi A. Behcet's disease and pregnancy. *Ann Rheum Dis.* 1988 Apr;47(4):350.

19. Marsal S, Falga C, Simejn P, et al. Behcet's disease and pregnancy relationship study. *Br J Rheumatol.* 1997 Feb;36(2):234-8.

20. Bang D, Sun Chun I, Yaam I. The influence of Pregnancy on Behcet's disease, Textbook and Atlas. Springer; 2001. P. 87-192

21. Uzun S, Alpsoy E, Durdu M, et al. The clinical course of BehHet's disease in

pregnancy: a retrospective analysis and review of the literature. *J Dermatol.* 2003 Jul;30(7):499-502.

22. Fam A, Siminovitch K, Carette S. Neonatal Behcet's syndrome in an infant of a mother with the disease. *Ann Rheum Dis.* 1981 Oct;40(5):509-12.

23. Jadaon J, Shushan A, Ezra Y, et al. BehHet's disease and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005 Oct;84(10):939-44.

24. Noel N, Wechsler B, Nizard J, et al. BehHet's disease and pregnancy. *Arthritis*

Rheum. 2013 Sep;65(9):2450-6. doi: 10.1002/art.38052.

25. Komaba H, Takeda Y, Fukagawa M. Extensive deep vein thrombosis in a postpartum woman with BehHet's disease associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2007 Jan;71(1):6.

26. Marshall SE. BehHet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004 Jun;18(3):291-311.

27. Lorenzo Emmi. Behcet's syndrome. Springer Verlag; 2014. P. 159-64.

Поступила 3.04.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.