

СОХРАНЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С ПЕРВИЧНОЙ ОЛИГОМЕННОРЕЕЙ В АНАМНЕЗЕ

Д.С.Лысяк, Т.В.Заболотских, Т.С.Быстрицкая

*Амурская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95*

РЕЗЮМЕ

Цель работы – изучение эффективности комплексного лечения первичной олигоменореи у девочек-подростков в сохранении репродуктивной функции. Обследовано 45 женщин в возрасте $20,96 \pm 0,63$ года с первичной олигоменореей в анамнезе (основная группа): 30 получили лечение и реабилитацию в подростковом возрасте (1 подгруппа), 15 – не получили (2 подгруппа). Контрольную группу составили 30 женщин с нормальным менструальным циклом, сопоставимых по возрасту. В сыворотке крови иммуноферментным методом исследовали уровень антимюллера гормона (АМГ), базальный уровень фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего, тиреотропного гормона, пролактина, кортизола, дегидроэпиандростерона-сульфата (ДЭА-С), общего тестостерона, эстрадиола на 3-5 день, и прогестерона на 22-24 день менструального цикла. Проводили трансвагинальное ультразвуковое исследование для определения объема яичников и числа фолликулов.

У женщин основной группы уровень АМГ был выше ($p < 0,01$), а ФСГ, прогестерона и эстрадиола – ниже по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$), что свидетельствует о нормогонадотропной функции гипофиза и гипофункции яичников. По клиническим данным, уровню общего тестостерона и ДЭА-С гиперандрогения не выявлена. АМГ в 1 подгруппе не имел статистически значимых различий с контрольной группой, во 2 подгруппе был выше – $8,04 \pm 1,77$ нг/мл ($p < 0,01$). АМГ отрицательно коррелировал с ФСГ ($r = -0,773$; $p < 0,05$), что не исключает роль АМГ в снижении овариальной стимуляции. Объем яичников в 1 подгруппе составил $13,91 \pm 2,96$ мл, во 2 подгруппе $20,42 \pm 4,48$ ($p < 0,001$) за счет числа фолликулов диаметром 2-5 мм, которые имели прямую корреляцию с АМГ ($r = 0,733$; $p < 0,05$). В 1 подгруппе у 74,6% женщин установились овуляторные менструальные циклы, у 73,6% из числа планирующих наступила беременность. Во 2 подгруппе у 60% визуализировалось мультифолликулярное строение яичников и ановуляторные менструальные циклы, что является предиктором снижения функционального овариального резерва и составляет риск развития поликистозных яичников.

Ключевые слова: подростковый возраст, гипофизарно-яичниковые гормоны, олигоменорея, репродуктивная функция, овариальный резерв.

SUMMARY

THE PRESERVATION OF REPRODUCTIVE

FUNCTION IN WOMEN WITH A HISTORY OF PRIMARY OLIGOMENORRHOEA

D.S.Lysyak, T.V.Zabolotskikh, T.S.Bystritskaya

*Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str.,
Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

The purpose of the research is to study the effectiveness of treatment of primary oligomenorrhoea in girls-teenagers to preserve the reproductive function. We examined 45 women aged 20.96 ± 0.63 years with a history of primary oligomenorrhoea (main group): 30 received treatment and rehabilitation in adolescence (1st subgroup), 15 have not received (2nd subgroup). The control group consisted of 30 women of similar age with normal menstrual cycles. The level of Anti-Mullerian hormone (AMH), the basal level of follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone, thyroid-stimulating hormone, prolactin, cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), total testosterone, estradiol on 3-5th day and progesterone on 22-24th day of the menstrual cycle were studied in the blood serum with immune-enzyme method. The transvaginal ultrasound investigation was performed to determine ovarian volume and the number of antral follicles.

In women of the main group the level of AMH was higher ($p < 0.01$), but the level of FSH, estradiol and progesterone was lower if compared with the control group ($p < 0.01$), which indicates the role of the normogonadotropic function of the pituitary and ovarian hypofunction. According to clinical data, the level of total testosterone and DHEA-S, hyperandrogenism was not revealed. AMH in 1 subgroup had no statistically significant differences with the control group, in the 2nd subgroup it was higher – 8.04 ± 1.77 ng/ml ($p < 0.01$). AMH negatively correlated with FSH ($r = -0.773$; $p < 0.05$), which does not exclude the role of AMH in reducing ovarian stimulation. Ovarian volume in 1st subgroup was 13.91 ± 2.96 ml, in 2nd subgroup it was 20.42 ± 4.48 ($p < 0.001$) due to the number of antral follicles of 2-5 mm in diameter. They had a direct correlation with AMH ($r = 0.733$; $p < 0.05$). In 1st subgroup 74.6% of women had ovulatory menstrual cycles; among those planning pregnancy 73.6% became pregnant. In 2nd subgroup in 60% of women multifollicular ovaries structure and anovulatory menstrual cycles were visualized, which is a predictor of functional ovarian reserve decline and the risk of polycystic ovaries development.

Key words: adolescence, pituitary-ovarian hormones, oligomenorrhoea, reproductive function, ovarian reserve.

Проблема сохранения репродуктивной функции у

женщин имеет большое значение в связи с высокой гинекологической заболеваемостью у девочек-подростков, в структуре которой преобладают нарушения менструального цикла [2]. Становление регулярного менструального цикла происходит в течение 6-24 месяцев [14], по данным других авторов, до одного года после менархе [15]. В пубертатном периоде продолжается активное приспособление всех звеньев репродуктивной системы к циклическому функционированию, и к 17 годам устанавливается тесная взаимосвязь между параметрами овариального резерва и гормонального фона [1].

При изучении фолликулярного резерва у девочек-подростков с вторичной аменореей в возрасте до 18 лет выявлено снижение всех критериев овариального резерва. На основании факторов, влияющих на фолликулярный резерв яичников, разработан прогностический коэффициент, позволяющий рассчитать реальные возможности репродукции [3]. Вместе с тем, у 33,8% здоровых девочек с нормальным менструальным циклом при трансабдоминальном ультразвуковом исследовании выявлена поликистозная морфология яичников, которая ассоциируется с повышенным уровнем антимюллера гормона (АМГ) и сниженным содержанием фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) без биохимических показателей гиперандрогении [5]. Авторы оценивают это как физиологическое состояние яичников. При исследовании уровня АМГ у девочек-подростков с олигоменореей выявлено его повышение при нормальном или увеличенном содержании андрогенов [12]. Имеются сообщения о распространенности поликистозной морфологии яичников до 35% среди здоровых девочек-подростков через 2 года после менархе [10]. Состояние репродуктивной функции у женщин с первичной олигоменореей в анамнезе не изучено.

Цель работы – изучение эффективности комплексного лечения первичной олигоменореи у девочек-подростков в сохранении репродуктивной функции.

Материалы и методы исследования

В исследование включено 105 женщин репродуктивного возраста. Комплексное лечение и реабилитацию в подростковом возрасте получили 60 женщин с первичной олигоменореей в анамнезе (≤ 8 спонтанных менструаций в год), 15 обратились впервые в репродуктивном возрасте с жалобами на задержки менструации. Лечение включало циклическую витаминотерапию – 47 (78,3%), низкодозированные эстроген-гестагены – 34 (56,7%), синтетические прогестины – 11 (18,3%), с последующей реабилитацией с помощью циклодинона – 32 (53,3%), иглорефлексотерапии – 12 (20%) и Су Джок терапии – 13 (21,7%). У 11 (18,3%) девочек-подростков проводилась лапароскопическая операция в связи с разрывом кисты яичника и кровотечением, в том числе в 6 случаях выполнена резекция яичника, у 5 пациенток – коагуляция и ушивание яичника. Гистологическая верификация диагноза – киста желтого тела с кровоизлиянием. У 19 (31,7%) девочек-подростков установился нормальный менструальный цикл, у 41 (68,3%) в репродуктивном возрасте

отмечалась олигоменорея.

Критериями включения в исследование явились женщины репродуктивного возраста с отсутствием самостоятельных менструаций с менархе более 45 дней до 6 месяцев. Критериями исключения служили: избыточная масса тела, ожирение, гиперандрогения, применение гормональных препаратов во время обследования, соматическая и эндокринная патология, оперативное лечение кисты яичника в подростковом возрасте.

В репродуктивном возрасте обследовано 45 женщин с первичной олигоменореей (основная группа), из них у 30 сохранялась олигоменорея после проведенного комплексного лечения и реабилитации в подростковом возрасте (1 подгруппа), 15 пациенток лечение в подростковом возрасте не получили (2 подгруппа). Контрольную группу составили 30 женщин с нормальным менструальным циклом. Все пациентки основной группы получали лечение в репродуктивном возрасте, направленное на регуляцию менструального цикла.

В сыворотке крови определяли базальный уровень ФСГ, лютеинизирующего гормона (ЛГ), тиреотропного гормона (ТТГ), пролактина, кортизола, общего тестостерона, эстрадиола, дегидроэпиандростерона-сульфата (ДЭА-С) и АМГ на 3-5 день самостоятельно менструального цикла ($n=30$) и прогестерон-индуцированного менструальноподобного кровоотделения ($n=15$) для исключения случайных выбросов гонадотропных и стероидных гормонов, прогестерона на 22-24 день менструального цикла методом твердофазного ИФА с использованием анализатора для иммуноферментных реакций АИФР-01 «Униплан» (Россия) и реагентов для определения гормонов. Для исследования АМГ использовали иммуноферментный набор MIS/AMH GEN ELISA (США), контрольные величины АМГ в диапазоне $2,9 \pm 0,6 - 8,2 \pm 1,6$ нг/мл.

Трансвагинальное ультразвуковое исследование выполнялось на 7-9 день менструального цикла на ультразвуковом аппарате «Voluson 730 Expert» с доплерометрической приставкой (General Electric, США). Измерения проводились в режиме реального времени. Измеряли наибольшую медиальную ось (длину), толщину и ширину яичника. Объем яичника рассчитывали по формуле: $OЯ = 0,532 \times \text{длина} \times \text{толщина} \times \text{ширина}$. Число фолликулов определяли в срезе при сканировании правого и левого яичника с внутреннего до наружного края по продольной проекции. Подсчитывали фолликулы диаметром от 2 до 9 мм и отдельно 2-5 мм и 6-9 мм. Мультифолликулярное строение яичников диагностировали при выявлении 12 и более фолликулов в диаметре 2-9 мм и объемом яичников более 10мл [14].

Исследование проводили с учетом требований Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека» и в соответствии с Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом МЗ РФ №266 от 19.06.2003 г.

Математическая обработка полученных данных

проводилась с помощью программы Microsoft Office Excel 2007 и пакета статистических программ «Statistica 10.0». Оценку статистической значимости различий производили с использованием параметрического t-критерия Стьюдента для независимых выборок ($M \pm \sigma$). Различия во всех случаях оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$. Силу корреляционной связи между изученными признаками определяли с помощью критерия корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний возраст женщин основной группы составил $20,96 \pm 0,63$ года, контрольной – $21,00 \pm 0,57$ года ($p > 0,05$), диапазон 18-25 лет. В основной группе было 28 (62,2%) студенток, 13 (28,9%) служащих и 4 (8,8%) неработающих, во 2 подгруппе преобладали студентки (80%). Возраст менархе в основной группе составил $12,70 \pm 0,27$ года, в контрольной – $13,18 \pm 0,29$ ($p < 0,05$). Гинекологический возраст в основной группе был $8,20 \pm 0,65$ года, в контрольной – $7,48 \pm 0,70$ ($p < 0,05$). Длительность менструации в основной группе варьировала в пределах $5,14 \pm 0,29$ дня, в контрольной –

$4,56 \pm 0,34$ ($p < 0,05$). Индекс массы тела (ИМТ) у женщин основной группы составил $20,44 \pm 0,72$ кг/м², контрольной – $21,04 \pm 0,83$ кг/м² ($p < 0,05$).

При анализе гормональных показателей у женщин с олигоменореей (табл. 1) выявлен более низкий уровень ФСГ ($p < 0,05$) и высокий ЛГ ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой. Соотношение ЛГ/ФСГ в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла у женщин основной группы был выше, чем контрольной ($p < 0,001$), но находилось в пределах возрастной нормы. Не исключается роль стрессовых факторов, которые приводят к нарушению дофаминэргической регуляции секреции гонадотропин-релизинг гормона, в результате повышается базальный уровень ЛГ и снижается содержание ФСГ [4].

Уровень пролактина и ТТГ у женщин обследуемых групп не имел статистической значимости. Содержание кортизола было наиболее высоким у пациенток 2 подгруппы ($p < 0,01$), но не превышало контрольных величин. Уровень ДЭА-С не имел различий в обследуемых группах, что свидетельствовало об отсутствии надпочечниковой гиперандрогении.

Таблица 1

Гормональные показатели у женщин репродуктивного возраста с олигоменореей и нормальным менструальным циклом

Показатели	Контрольная группа	Основная группа	1 подгруппа	2 подгруппа
АМГ, нг/мл	$5,04 \pm 0,61$	$6,39 \pm 0,96^*$	$5,23 \pm 0,77$	$8,04 \pm 1,78^{**}$
ФСГ, МЕ/мл	$5,38 \pm 0,57$	$4,49 \pm 0,44^*$	$4,59 \pm 0,54^*$	$4,28 \pm 0,91^*$
ЛГ, МЕ/мл	$5,46 \pm 0,72$	$7,40 \pm 1,06^{**}$	$7,72 \pm 1,46^{**}$	$8,64 \pm 2,62^*$
ЛГ/ФСГ	$1,10 \pm 0,15$	$1,56 \pm 0,20^{***}$	$1,53 \pm 0,21^{**}$	$1,62 \pm 0,50^*$
Пролактин, мМЕ/л	$329,70 \pm 57,73$	$333,21 \pm 38,36$	$322,00 \pm 50,48$	$376,44 \pm 79,38$
ТТГ, мкМЕ/мл	$1,17 \pm 0,68$	$1,61 \pm 0,25$	$1,64 \pm 0,26$	$1,55 \pm 0,76$
Кортизол, нмоль/л	$314,51 \pm 63,81$	$421,24 \pm 61,99^*$	$381,75 \pm 91,06$	$503,65 \pm 109,60^{**}$
ДЭА-С, нмоль/л	$2,60 \pm 0,54$	$2,52 \pm 0,41$	$2,46 \pm 0,54$	$2,68 \pm 0,51$
Общий тестостерон, нмоль/л	$1,95 \pm 0,50$	$2,54 \pm 0,31^*$	$2,36 \pm 0,39$	$2,93 \pm 0,45^{**}$
Эстрадиол, нмоль/л	$0,42 \pm 0,18$	$0,25 \pm 0,06$	$0,26 \pm 0,08$	$0,20 \pm 0,07^*$
Прогестерон, нмоль/л	$57,73 \pm 12,76$	-	$36,57 \pm 9,46^{**}$	-

Примечание: здесь и в следующей таблице * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – уровень статистической значимости различий относительно контрольной группы.

Уровень общего тестостерона в основной группе женщин был выше, чем в контрольной, и статистически более значимо во 2 подгруппе ($p < 0,01$), но находился в пределах контрольных величин, что не характерно для яичниковой гиперандрогении. Более высокий уровень общего тестостерона можно объяснить атрезией фолликулов в общей когорте в связи с уменьшением уровня ФСГ и недостаточной ароматизацией андрогенов в эстрогены в клетках гранулезы.

Согласно данным литературы, низкий уровень общего тестостерона ассоциирует с снижением функционального овариального резерва в связи с несостоятельностью тека-клеток яичников [9].

Уровень эстрадиола у женщин основной группы был в 1,7 раза ниже по сравнению с контрольной, и наиболее низкий во 2 подгруппе ($0,20 \pm 0,07$ нмоль/л; $p < 0,05$). Содержание пролактина у женщин с установившимся овуляторным менструальным циклом было

в 1,5 раза ниже по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$), что является диагностическим критерием гипофункции яичников.

Уровень АМГ в основной группе составил $6,39 \pm 0,96$ нг/мл (диапазон 3,7-12,3 нг/мл), в контрольной – $5,04 \pm 0,61$ нг/мл ($p < 0,05$, диапазон 3,8-7,7 нг/мл). В 1 подгруппе среднее значение АМГ было статистически незначимо относительно контрольной группы (диапазон 3,7-8,8 нг/мл), во 2 подгруппе – более высокое $8,04 \pm 1,78$ нг/мл ($p < 0,05$, диапазон 4,2-12,3 нг/мл). В основной группе АМГ не коррелировал с показателем ИМТ и отрицательно коррелировал с ФСГ ($r = -0,773$; $p < 0,05$), это не исключает роль АМГ в снижении овариальной стимуляции в естественном менструальном цикле на ранней стадии развития фолликула. АМГ нарушает рост антральных фолликулов, что возможно

за счет снижения чувствительности рецепторов к ФСГ [6]. Вместе с тем, при снижении содержания АМГ в фолликуле не происходит адекватный ответ на стимуляцию ФСГ и развитие фолликула с полноценной яйцеклеткой, что является предиктором снижения функционального овариального резерва [8, 11]. Причина увеличения содержания АМГ остается неясной, одной из возможных причин является увеличение концентрации общего тестостерона, продуцируемого тека-клетками яичников [13]. В наших исследованиях у женщин с олигоменореей в анамнезе уровень АМГ коррелировал с показателем общего тестостерона ($r = 0,431$; $p < 0,05$).

Ультразвуковые параметры яичников представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели ультразвуковых параметров яичников

Показатели	Контрольная группа	Основная группа	1 подгруппа	2 подгруппа
Объем яичников, мл	$12,19 \pm 1,11$	$16,48 \pm 2,61^{**}$	$13,91 \pm 2,96$	$20,42 \pm 4,48^{***}$
Число фолликулов	$14,86 \pm 1,13$	$19,08 \pm 1,78^{***}$	$17,39 \pm 2,28^*$	$24,53 \pm 2,55^{***}$
Число фолликулов диаметром 2-5мм	$10,10 \pm 1,10$	$12,5 \pm 1,86^*$	$11,43 \pm 2,50$	$16,80 \pm 1,98^{***}$
Число фолликулов диаметром 6-9 мм	$4,76 \pm 0,91$	$6,61 \pm 1,32^*$	$5,96 \pm 1,69$	$7,80 \pm 1,33^{***}$

У женщин основной группы объем яичников был выше по сравнению с контрольной ($p < 0,01$). Объем одного или обоих яичников более 10 мл выявлен у 14 (31,1%) женщин основной группы, в 1 и 2 подгруппах – у 4 (13,3%) и у 10 (66,7%), соответственно, что обусловлено увеличением числа фолликулов ($p < 0,001$). Наибольшее число фолликулов визуализировалось у женщин 2 подгруппы, у которых преобладали мелкие антральные фолликулы диаметром 2-5мм ($p < 0,001$). Показатель АМГ в основной группе коррелировал с объемом яичников ($r = 0,691$; $p < 0,05$) и числом фолликулов диаметром 2-5мм ($r = 0,733$; $p < 0,05$), с числом фолликулов диаметром 6-9мм корреляция не выявлена. Увеличение концентрации АМГ происходит за счет увеличения его синтеза в клетках гранулезы до стадии малых антральных в каждом фолликуле, что подтверждается повышением мРНК АМГ в этих клетках [7]. В рандомизированном исследовании 749 женщин с бесплодием при овариальной стимуляции рекомбинантным ФСГ у 85% установлена прямая связь между АМГ и количеством ооцитов, что показывает высокую прогностическую точность АМГ в наступлении беременности [5].

В нашем исследовании из 60 женщин с первичной олигоменореей в анамнезе, получивших комплексное лечение и реабилитацию в подростковом и репродуктивном возрасте, у 48 (75%) установился овуляторный менструальный цикл, у 28 (73,7%) из 38 планирующих наступила беременность. У женщин, не получивших лечение в подростковом возрасте, отмечался ановуляторный менструальный цикл, у 9 (60%) пациенток при

ультразвуковом исследовании визуализировалось мультифолликулярное строение яичников.

Заключение

У женщин с первичной олигоменореей в анамнезе отмечается гипофункция яичников. При комплексном лечении и реабилитации в подростковом и репродуктивном возрасте уровень АМГ в сыворотке крови, объем яичников и число фолликулов не имеют статистически значимых различий с контрольной группой, что свидетельствует о нормальном овариальном резерве и является прогностическим признаком овуляторных менструальных циклов, которые установились в 75% случаев. При отсутствии лечения в подростковом возрасте выявлен более высокий уровень АМГ относительно контрольных величин, увеличение объема яичников за счет числа фолликулов, что является предиктором снижения функционального овариального резерва и составляет риск развития поликистозных яичников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буралкина Н.А., Уварова Е.В. Параметры овариального резерва девочек 15-17 лет с гармоничным половым и физическим развитием // Репродукт. здоровье детей и подростков. 2010. №3. С.20–28.
2. Быстрицкая Т.С., Целуйко С.С. Беременность и гинекологическое здоровье у подростков. Ростов-на-Дону: Феникс, 2006. 256 с.
3. Гурьева В.А., Куракина В.А., Волощенко Л.Г. Оценка овариального резерва и прогностической

значимости повреждающих факторов у девочек-подростков с вторичной аменореей // *Репродукт. здоровье детей и подростков*. 2012. №3. С.33–41.

4. Руководство по эндокринной гинекологии / под ред. Е.М.Вихляевой. М.: Мед. информ. агентство, 2002. 768 с.

5. Antimüllerian hormone in gonadotropin releasing-hormone antagonist cycles: prediction of ovarian response and cumulative treatment outcome in good-prognosis patients / J.Arce [et al.] // *Fertil. Steril.* 2013. Vol.99, №6. P.1644–1653.

6. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic / D.Dewailly [et al.] // *Hum. Reprod.* 2011. Vol.26, №11. P.3123–3129.

7. Metformin reduces serum müllerian-inhibiting substance levels in women with polycystic ovary syndrome after protracted treatment / R.Fleming [et al.] // *Fertil. Steril.* 2005. Vol.83, №1. P.130–136.

8. Antral follicle responsiveness to follicle-stimulating hormone administration assessed by the Follicular Output RaTe (FORT) may predict *in vitro* fertilization-embryo transfer outcome / V.Gallot [et al.] // *Hum. Reprod.* 2012. Vol.27, №4. P.1066–1072.

9. Hypoandrogenism in association with diminished functional ovarian reserve / N.Gleicher [et al.] // *Hum.Reprod.* 2013. Vol.28, №4. P.1084–1091.

10. Circulating maternal testosterone concentrations at 18 weeks of gestation predict circulating levels of antimüllerian hormone in adolescence: a prospective cohort study / R.Hart [et al.] // *Fertil. Steril.* 2010. Vol.94, №4. P.1544–1547.

11. Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age / J.S.Laven [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2004. Vol.89, №1. P.318–323.

12. Association of insulin resistance with anti-Müllerian hormone levels in women without polycystic ovary syndrome (PCOS) / H.T.Park [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2010. Vol.72, №1. P.26–31.

13. Stage-Specific Expression of Androgen Receptor, Follicle-Stimulating Hormone Receptor, and Anti-Müllerian Hormone Type II Receptor in Single, Isolated, Human Preantral Follicles: Relevance to Polycystic Ovaries / S.Rice [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2007. Vol.92, №3. P.1034–1040.

14. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored consensus workshop group 2004. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome // *Hum. Reprod.* 2004. Vol.19, №1. P.41–47.

15. Polycystic ovarian morphology in adolescents with regular menstrual cycles is associated with elevated anti-Müllerian hormone / C.Villarrol [et al.] // *Hum. Reprod.* 2011. Vol.26, №10. P.2861–2868.

REFERENCES

1. Buralkina N.A., Uvarova E.V. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov* 2010; 3:20–28.

2. Bystritskaya T.S., Tseluyko S.S. *Beremennost' i ginekologicheskoe zdorov'e u podrostkov* [Pregnancy and gynecological health in adolescents]. Rostov-na-Donu: Feniks; 2006.

3. Gurieva V.A., Kurakin V.A., Voloshchenko L.G. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov* 2012; 3:33–41.

4. Vihlyayeva E.M. *Rukovodstvo po endokrinnoy ginekologii* [Guide endocrine gynecology]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2002.

5. Arce J.C., La Marca A., Mirner Klein B., Nyboe Andersen A., Fleming R. Antimüllerian hormone in gonadotropin releasing-hormone antagonist cycles: prediction of ovarian response and cumulative treatment outcome in good-prognosis patients. *Fertil. Steril.* 2013; 99(6):1644–1653.

6. Dewailly D., Gronier H., Poncelet E., Robin G., Leroy M., Pigny P., Duhamel A., Catteau-Jonard S. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic. *Hum. Reprod.* 2011; 26(11):3123–3129.

7. Fleming R., Harborne L., MacLaughlin D.T., Ling D., Norman J., Sattar N., Seifer D.B. Metformin reduces serum müllerian-inhibiting substance levels in women with polycystic ovary syndrome after protracted treatment. *Fertil. Steril.* 2005; 83(1):130–136.

8. Gallot V., Berwanger da Silva A.L., Genro V., Grynberg M., Frydman N., Fanchin R. Antral follicle responsiveness to follicle-stimulating hormone administration assessed by the Follicular Output RaTe (FORT) may predict *in vitro* fertilization-embryo transfer outcome. *Hum. Reprod.* 2012; 27(4):1066–1072.

9. Gleicher N., Kim A., Weghofer A., Kushnir V.A., Shohat-Tal A., Lazzaroni E., Lee H.J., Barad D.H. Hypoandrogenism in association with diminished functional ovarian reserve. *Hum. Reprod.* 2013; 28(4):1084–1091.

10. Hart R., Sloboda D.M., Doherty D.A., Norman R.J., Atkinson H.C., Newnham J.P., Dickinson J.E., Hickey M. Circulating maternal testosterone concentrations at 18 weeks of gestation predict circulating levels of antimüllerian hormone in adolescence: a prospective cohort study. *Fertil. Steril.* 2010; 94(4):1544–1547.

11. Laven J.S., Mulders A.G., Visser J.A., Themmen A.P., De Jong F.H., Fauser B.C. Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2004; 89(1):318–323.

12. Park H.T., Cho G.J., Ahn K.H., Shin J.H., Kim Y.T., Hur J.Y., Kim S.H., Lee K.W., Kim T. Association of insulin resistance with anti-Müllerian hormone levels in women without polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2010; 72(1):26–31.

13. Rice S., Ojha K., Whitehead S., Mason H. Stage-Specific Expression of Androgen Receptor, Follicle-Stimulating Hormone Receptor, and Anti-Müllerian Hormone Type II Receptor in Single, Isolated, Human Preantral Follicles: Relevance to Polycystic Ovaries. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2007; 92(3):1034–1040.

14. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored consensus workshop group 2004. Revised 2003 consensus on diag-

nostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 2004; 19(1):41–47.

15. Villarroel C., Merino P.M., López P., Eyzaguirre F.C, Van Velzen A., Iñiguez G., Codner E. Polycystic ovar-

ian morphology in adolescents with regular menstrual cycles is associated with elevated anti-Müllerian hormone.

Hum. Reprod. 2011; 26(10):2861–2868.

Поступила 09.07.2014

Контактная информация

Денис Сергеевич Лысяк,

*кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии,
Амурская государственная медицинская академия,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.*

E-mail: denis_lysyak@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Denis S. Lysyak,

*MD, PhD, Associate Professor of Department of Obstetrics and Gynecology,
Amur State Medical Academy,
95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.*

E-mail: denis_lysyak@mail.ru