

© Е. Э. Гродницкая, М. А. Курцер

ГУЗ Центр планирования семьи и
репродукции Департамента здравоохранения
г. Москвы.

АНТИМЮЛЛЕРОВ ГОРМОН КАК МАРКЕР СТЕПЕНИ ОВУЛЯТОРНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

УДК: 618.11–006.2–031.14–07

■ Целью настоящего исследования стала оценка уровня антимюллера гормона (АМГ) в сыворотке крови в качестве маркера степени овуляторной дисфункции у женщин с синдромом поликистозных яичников. Ввиду того, что уровни АМГ были достоверно значимо выше у женщин с ановуляторными циклами в сравнении с таковым у пациенток с наличием овуляции и коррелировали с ультразвуковыми характеристиками, ассоциированными с синдромом поликистозных яичников, можно заключить, что АМГ обладает хорошей диагностической ценностью в качестве маркера степени овуляторной дисфункции при данном заболевании.

■ **Ключевые слова:** антимюллеров гормон; овуляторная дисфункция; синдром поликистозных яичников.

Введение

Овуляторная дисфункция при синдроме поликистозных яичников (СПЯ) обусловлена увеличением числа фолликулов, которое происходит на ранних стадиях их развития, а также нарушением селекции доминантного фолликула из этого увеличенного пула [8]. Продemonстрированная в ряде исследований способность антимюллера гормона (АМГ) нарушать ранний рост фолликулов и увеличение его уровней при СПЯ, позволяют предполагать участие этого фактора в развитии ановуляции. С целью подтверждения этого предположения Stubbs и соавт. изучали экспрессию АМГ в фиксированных срезах поликистозных яичников женщин с овуляторными и ановуляторными циклами при помощи иммуноокрашивания. Доля позитивно окрашенных примордиальных и переходных фолликулов в ановуляторных поликистозных яичниках женщин была достоверно значимо ниже чем в овуляторных, а также в яичниках здоровых женщин, а интенсивность окрашивания в пренатальных и антральных фолликулах была сходной во всех 3 группах [3]. Предполагают, что отсутствие АМГ в ановуляторных поликистозных яичниках на ранних стадиях фолликулогенеза инициирует рост большего количества фолликулов.

В исследовании Das и соавт. концентрации АМГ были в 5 раз выше в фолликулярной жидкости нестимулированных фолликулов женщин с СПЯ с ановуляторными циклами в сравнении с таковыми при наличии овуляции [1]. В дальнейших исследованиях концентрация АМГ в сыворотке крови коррелировала с выраженностью симптомов: у пациенток с СПЯ и овуляторными циклами она была достоверно значимо ниже, чем у женщин с ановуляторными циклами и сравнимыми уровнями андрогенов [2].

Причина увеличения продукции АМГ у женщин с СПЯ в настоящее время остается невыясненной. Можно предполагать, что оно может быть следствием действия других факторов, измененных при этом заболевании, наиболее очевидным из которых представляется избыток андрогенов. В ряде исследований было продемонстрировано, что в сыворотке крови уровни АМГ положительно коррелируют с уровнями андрогенов [10, 4, 7, 2]. Однако в исследовании Carlsen и соавт. несмотря на прямую корреляцию между уровнями АМГ и андрогенов исходно, супрессия последних посредством назначения дексаметазона в течение 6 месяцев не сопровождалась снижением уровня АМГ [5].

Другим кандидатом на роль фактора, определяющего повышение уровня АМГ при СПЯ, является инсулин. La Macса и соавт. не обнаружили корреляции между уровнями

андрогенов и АМГ в сыворотке крови, но наблюдали прямую корреляцию между последними и нарушением чувствительности к инсулину [9]. В то же время другие исследования не выявили прямой корреляции между концентрациями инсулина и АМГ [10, 7]. Кроме того, снижение концентрации инсулина в результате терапии не сопровождалось параллельным снижением концентрации АМГ [5].

Цель исследования

Оценить насколько адекватно уровни АМГ в сыворотке крови отражают степень овуляторной дисфункции при СПЯ, а также взаимосвязь между его концентрацией и гормональными и метаболическими характеристиками заболевания.

Материалы и методы

Обследовано 40 женщин с СПЯ в возрасте от 24 до 36 лет (средний возраст $29,6 \pm 5,7$ лет). Группу (I) составили 20 пациенток с СПЯ и наличием овуляции, а группу (II) 20 женщин с ановуляторными циклами, сопоставимых по возрасту и индексу массы тела (ИМТ).

Диагноз СПЯ устанавливался на основании критериев консенсуса ESHRE/ASRM, 2003 г. [11]. С целью исключения врожденной дисфункции коры надпочечников при наличии уровней 17-гидроксипрогестерона (17 ОНП) ≥ 5 нмоль/л проводили анализ наиболее частых мутаций гена CYP21 методом аллель-специфической ПЦР. Наличие овуляции устанавливали на основании фолликулометрии и уровню прогестерона > 16 нмоль/л в лютеиновой фазе менструального цикла [6].

Критерии исключения: гиперпролактинемия; гипотиреоз; другие эндокринные или системные заболевания, потенциально оказывающие влияние на физиологию репродукции человека, а также прием лекарственных препаратов, способных нарушать нормальную функцию оси гипоталамус-гипофиз-яичники, в течение 6 месяцев, предшествующих исследованию.

Всем пациенткам проводилось комплексное обследование, включавшее оценку антропометрических данных: (ИМТ вычислялся по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела, кг} / \text{рост, м}^2$), гирсутизма по шкале Ферримана-Голлвея, алопеции по шкале Людвига, УЗИ органов малого таза (определялся объем яичника как среднее объема обоих яичников и число фолликулов как среднее количества всех фолликулов 2–9 мм в диаметре в обоих яичниках), а также исследование концентрации гормонов в сыворотке

крови. Определяли уровни 17 ОНП, общего тестостерона (Т), сексстероидсвязывающего глобулина (СССГ), дегидроэпиандростерона сульфата (ДГАС), пролактина и ТТГ в сыворотке крови методом хемилюминесцентного иммуноанализа на аппарате «Immulite 2000» с использованием диагностических наборов «Siemens Medical Solutions Diagnostics». Забор крови для гормонального анализа проводился в 8.00 на 3–7-й день менструального цикла, уровень прогестерона определяли в лютеиновую фазу цикла или же при отсутствии УЗИ признаков овуляции в любой день. Индекс свободного тестостерона (ИСТ) рассчитывали по формуле: $\text{ИСТ} = \text{общий Т} / \text{СССГ} \times 100$. Уровень антимюллерова гормона в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы BECKMAN COULTER, США.

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета программ Statistica 6,0 (StatSoft Inc.). Количественные показатели представлялись в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение. Сравнение количественных показателей в группах осуществлялось при помощи U-теста Манна-Уитни. Для изучения взаимосвязи между количественными показателями применялся метод ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования

Длительность менструального цикла женщин I группы составила в среднем $34 \pm 5,9$ дней, а пациенток II группы $62,5 \pm 30,7$. Концентрация АМГ в сыворотке крови была достоверно значимо ниже в группе I в сравнении с группой II (критерий Манна-Уитни, $p < 0,0001$) (рис. 1).

Кроме того, у женщин с овуляторными циклами достоверно значимо меньше были объем яичника ($p < 0,03$), число фолликулов ($p < 0,0001$) и концентрация ЛГ в сыворотке крови ($p < 0,03$) в сравнении с пациентками с ановуляцией, критерий Манна-Уитни (рис. 2, 3).

Концентрация АМГ достоверно значимо коррелировала с длительностью менструального цикла ($r = 4,7$; $p < 0,001$), объемом яичника ($r = 3,6$; $p < 0,001$) и числом фолликулов ($r = 6,9$; $p < 0,001$). Эти данные согласуются с результатами исследования Laven и соавт, в котором также была выявлена положительная корреляция между длительностью менструального цикла и АМГ в сыворотке [4]. В то же время La Macs и соавт, показали, что при наличии СПЯ у женщин с аменореей уровни АМГ в сыворотке более высокие в сравнении с пациентками с олигоменореей [9]. Кроме того, в исследова-

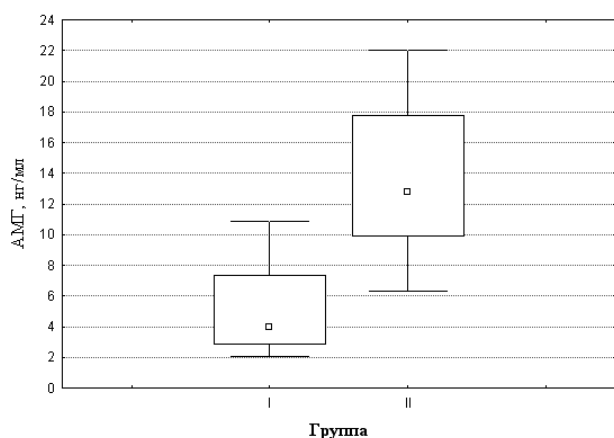


Рис. 1. Концентрации АМГ в сыворотке крови у женщин с СПЯ и овуляторными и ановуляторными циклами

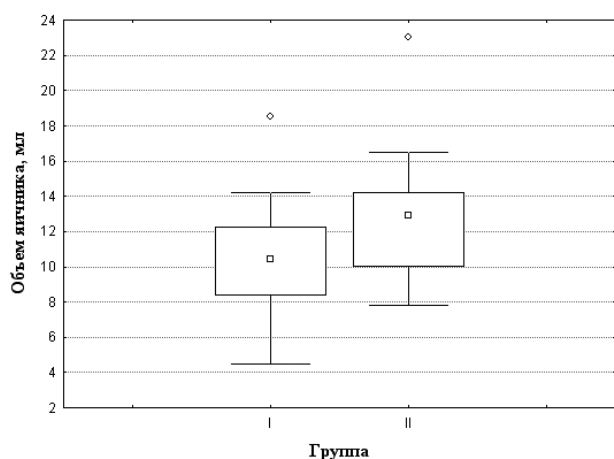


Рис. 2. Объем яичника у женщин с СПЯ и овуляторными и ановуляторными циклами

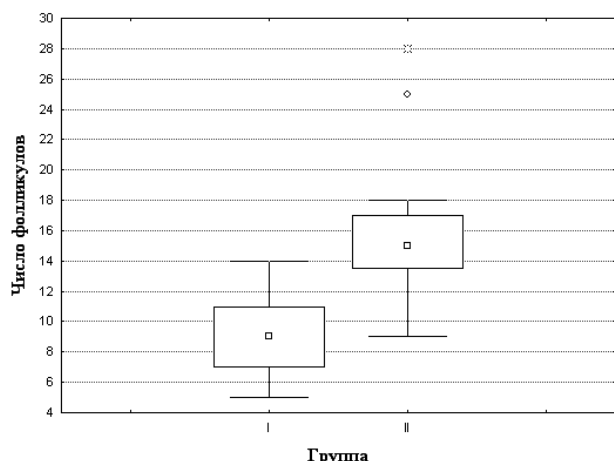


Рис. 3. Число фолликулов у женщин с СПЯ и овуляторными и ановуляторными циклами

нии Pigny также была выявлена положительная корреляция между числом небольших антральных фолликулов и АМГ как у женщин с СПЯ, так и у их здоровых сверстниц, причем у последних эти показатели были достоверно значимо ниже [7]. В совокупности данные этих исследований предполагают более высо-

кие уровни АМГ у тех женщин с СПЯ, у которых процесс созревания фолликулов нарушен в большей степени.

Таким образом, результаты настоящего исследования говорят о том, что АМГ обладает хорошей диагностической ценностью в качестве маркера степени овуляторной дисфункции при СПЯ.

Литература

1. Anti-Müllerian hormone is increased in follicular fluid from unstimulated ovaries in women with polycystic ovary syndrome / Das M. [et al.] // Human Reproduction. — 2008. — Vol.23. — P.2122–2126.
2. Anti-Müllerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels / Piouka A. [et al.] // Am. J. Physiology. Endocrinol. Metabolism. — 2009. — Vol. 296. — P.E238–E243.
3. Anti-Müllerian hormone protein expression is reduced during the initial stages of follicle development in human polycystic ovaries / Stubbs S. A. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabolism. — 2005. — Vol. 90. — P. 5536–5543.
4. Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age / Laven J. S. E. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabolism. — 2004. — Vol. 89. — P. 318–323.
5. Carlsen S. M., Vanky E., Fleming R. Anti-Müllerian hormone concentrations in androgen-suppressed women with polycystic ovary syndrome // Human Reproduction. — 2009. — Vol. 24. — P. 1732–1738.
6. Coutts J. R., Adam A. H., Fleming R. The deficient luteal phase may represent an anovulatory cycle // Clin. Endocrinol. — 1982. — Vol. 17, N 4. — P. 389–394.
7. Elevated serum level of anti-Müllerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicle arrest / Pigny P. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabolism. — 2003. — Vol. 88. — P. 5957–5962.
8. Jonard S., Dewailly D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest // Human Reproduction Update. — 2004. — Vol.10. — P.107–117.
9. Müllerian-inhibiting substance in women with polycystic ovary syndrome: relationship with hormonal and metabolic characteristics / La Marca A. [et al.] // Fertility Sterility. — 2004. — Vol. 82. — P. 970–972.
10. Serum anti-Müllerian hormone levels during controlled ovarian hyperstimulation in women in polycystic ovaries with and without hyperandrogenism / Eldar-Geva T. [et al.] // Human Reproduction. — 2005. — Vol. 20. — P. 1814–1819.
11. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) // Human Reproduction. — 2004. — Vol.19. — P.41–47.

Статья представлена И. Ю. Коганом,
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН
Санкт-Петербург

ANTI-MÜLLERIAN HORMONE AS A MARKER FOR THE EXTENT OF OVULATORY DYSFUNCTION IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME WOMEN

Grodnitskaya E. E., Kurtser M. A.

■ **Summary:** The purpose of the present study was to evaluate Anti-Müllerian hormone (AMH) as a clinically relevant marker for the extent of ovarian dysfunction in polycystic ovary syndrome women. Because AMH concentrations were significantly higher in anovulatory patients, compared with ovulatory and correlated well with ultrasound markers associated with ovary syndrome women, AMH may be used as a marker for the extent of the disease.

■ **Key words:** anti-Müllerian hormone; ovulatory dysfunction; polycystic ovary syndrome.

■ Адреса авторов для переписки

Гродницкая Елена Эдуардовна — акушер-гинеколог, кандидат медицинских наук.

E-mail: elena1778@mail.ru.

Курцер Марк Аркадьевич — главный врач, профессор, доктор медицинских наук.

E-mail: cfp@list.ru.

«Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы»

117209, г. Москва, Севастопольский проспект, д. 24 А

Grodnitskaya Elena E. — MD, PhD.

E-mail: elena1778@mail.ru.

Kurtser Mark A. — MD, PhD, Professor, Chief Physician Centre of Family Planning and Reproduction.

E-mail: cfp@list.ru.

Centre of Family Planning and Reproduction,
Moscow City health protection Department Sevastopolsky Avenue 24A,
Moscow 117209, Russia