

СЕКРЕЦИЯ АНТИМЮЛЛЕРОВОГО ГОРМОНА У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ДИАНЕ-35

Канд. мед. наук Т. Л. АРХИПКИНА, канд. мед. наук Л. П. ЛЮБИМОВА, О. В. ТЯЖЕЛОВА

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины», Харьков

Выявлено повышение секреции у больных с синдромом поликистозных яичников антимюллерового гормона (АМГ). На фоне лечения диане-35 у 24 % пациенток отмечена нормализация АМГ, у 24 % – умеренное снижение, у 52 % динамика секреции АМГ отсутствовала, что может указывать на различную степень поражения фолликулярного аппарата у больных. Индивидуальный анализ уровня АМГ после проведенной терапии дает возможность оценить степень тяжести заболевания и служить тестом для решения вопроса о выборе дальнейшего лечения.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, антимюллеров гормон, комбинированные оральные контрацептивы.

На современном уровне развития науки лечение больных с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) в основном направлено на восстановление овуляции и достижение беременности у ранее бесплодных пациенток [1]. Эффективность лечения во многом зависит от состояния фолликулярного аппарата, поэтому особый интерес ученых вызывает изучение факторов, которые влияют на фолликулогенез, могут препятствовать наступлению овуляции и приводить к кистозному перерождению яичников. Ряд исследователей считают, что нарушения фолликулогенеза при СПКЯ в наибольшей степени обусловлены повышением андрогенов яичникового происхождения. В свою очередь высокие уровни андрогенов подавляют созревание фолликулов на разной стадии и приводят к формированию типичных увеличенных яичников со множеством мелких фолликулов. Стимулирует образование андрогенов в яичниках повышенная секреция лютеонизирующего гормона (ЛГ). Одновременно с этим подавляется секреция фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) гипофизом, снижается активность фермента ароматазы в ткани яичника и тем самым подавляется ароматизация андрогенов и образование эстрогенов, в частности эстрадиола (E_2) [2]. Доказано, что в процессе фолликулогенеза в яичниках, помимо гонадотропинов гипофиза и половых гормонов, принимают участие также аутокринные и паракринные медиаторы [3].

В этой связи привлекает внимание изучение антимюллерова гормона (АМГ), который является гликопротеином и относится к семейству трансформирующих факторов роста β . АМГ впервые был обнаружен в 1986 г. как фактор, вызывающий регрессию мюллеровых протоков (маточных труб, матки и верхней части влагалища) у плодов мужского пола [4]. Выяснилось, что АМГ определяется в яичниках девочки с 32-й недели беременности,

продуцируется клетками гранулы преантральных и малых антральных фолликулов (менее 4 мм) на протяжении всего репродуктивного периода жизни и участвует в фолликулогенезе. В фолликулах большого размера продукция АМГ резко снижается и почти не определяется при достижении фолликулом диаметра более 8 мм. Также было отмечено, что доминантные и атретические фолликулы содержат крайне низкие уровни АМГ [5].

Сегодня установлено, что уровень АМГ у пациенток с СПКЯ значительно выше, чем у здоровых женщин [6]. По мнению одних авторов, увеличение продукции АМГ яичниками вызвано как увеличением числа фолликулов, вырабатывающих АМГ, так и увеличением выработки АМГ гранулой этих фолликулов [7]. Однако F. J. Broekmans и соавт. показали, что если рассчитать уровень АМГ относительно фолликулов диаметром от 3 до 10 мм, то уровень АМГ в расчете на один фолликул будет меньше, чем в норме [5]. Причина, по которой при СПКЯ фолликулы остаются на стадии, предшествующей доминантному фолликулу, остается неизвестной, в связи с этим трудно судить, является ли повышенный уровень АМГ продуктом останков роста фолликулов или это повышение играет самостоятельную патогенетическую роль.

Терапия больных с СПКЯ представляет весьма непростую задачу и включает воздействие на различные звенья патологического процесса. В настоящее время в комплексном лечении больных с СПКЯ широко применяются комбинированные оральные контрацептивы (КОК). При назначении КОК больным с СПКЯ преследуются следующие цели: нормализация синтеза гонадотропинов и уменьшение секреции андрогенов, восстановление менструального цикла, а также лечение бесплодия путем развития гестава-эффекта. В последние годы применение КОК рассматривается как терапия первой линии для повышения эффективности

консервативной стимуляции овуляции у кломи-
фенрезистентных больных с СПКЯ [3, 8].

До настоящего времени не найдены четкие
прогностические факторы эффективности лечения
бесплодия у женщин с СПКЯ. Несмотря на то что
АМГ считается одним из маркеров функциональ-
ной активности яичников и диагностическим кри-
терием сохранности их функционального резерва,
в литературе имеются единичные и неоднозначные
сообщения о секреции АМГ на фоне применения
различных схем лечения и, в частности, на фоне
терапии КОК [9].

Целью настоящего исследования явилось изу-
чение содержания в сыворотке крови АМГ у боль-
ных с СПКЯ на фоне лечения КОК диане-35.

Обследовано 25 больных с СПКЯ и 15 здоро-
вых женщин с нормальной менструальной функ-
цией, обратившихся для уточнения состояния
репродуктивной системы перед планированием
беременности. Возраст обследованных составил
 $24,5 \pm 0,2$ года, все женщины имели нормальную
массу тела, и у них отсутствовали нарушения
углеводного обмена. Диагноз СПКЯ ставили на
основании критериев Всемирного консенсуса Ев-
ропейского общества репродукции человека и эм-
бриологии и Американского общества репродук-
тивной медицины (Роттердам, Нидерланды, 2003)
[10]. Дефиниция СПКЯ определяется наличием
хронической ановуляции и гиперандрогении ова-
риального генеза. Уточнение и верификация диа-
гноза СПКЯ проводилась после дополнительного
гормонального и УЗИ обследования.

Гормональное исследование включало опреде-
ление уровня ЛГ, ФСГ, общего тестостерона (Т),
Е₂, глобулина, связывающего половые гормоны
(ГСПГ), в плазме крови на 2–5-й день менстру-
ального цикла иммуноферментным методом. Из-
мерение уровня АМГ проводили в сыворотке кро-
ви на 2–3-й день менструального цикла методом
ИФА с помощью коммерческого набора фирмы
«DSL» (США). Рассчитывали индекс свободных
андрогенов (ИСА) по формуле:

$$\text{ИСА} = \text{Т/ГСПГ} - 100\% \quad [11].$$

Контроль параметров фолликулогенеза осу-
ществлялся под динамическим ультразвуковым
наблюдением, обследование проводили на 2–5-й
день менструального цикла с помощью аппарата
«Aloka prosound SSD-3500SX» (Япония), объем
яичников вычисляли на основании трех измере-
ний по формуле:

$$V = 0,5236 \times L \times W \times H,$$

где L – длина, W – ширина, H – толщина. Диа-
гностическим критерием ультразвукового иссле-
дования для СПКЯ служит увеличение объема
яичников более 9 см³ и наличие периферических
гипоэхогенных структур (фолликулов) диаметром
6–10 мм. В одном срезе должно быть не менее
8 неразвивающихся фолликулов при отсутствии
признаков роста доминантного фолликула [3].

Из препаратов КОК мы отдали предпочтение
диане-35 («Schering», Германия), который содер-
жит 35 мкг этинилэстрадиола и 250 мг ципро-
терона ацетата и обладает выраженным антиан-
дрогенным действием.

Обследование проводилось до начала и через
6 мес приема препарата диане-35.

Статистическая обработка полученных данных
осуществлялась методами вариационной стати-
стики при помощи стандартного пакета статисти-
ческих расчетов. Достоверность расхождений
средних величин определяли по *t*-критерию Стью-
дента. Для изучения связи между показателями
применялся метод корреляции с определением ко-
эффициента корреляции (*r*) и установлением его
значимости по *t*-критерию с 95% уровнем надеж-
ности ($p < 0,05$). Данные представлены как $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$.

У всех обследованных основной группы име-
лись характерные для СПКЯ гормональные нару-
шения (таблица). У больных отмечено повышение
($p < 0,001$) уровня ЛГ, снижение ($p < 0,05$) ФСГ
и, как следствие, повышение ($p < 0,001$) коэффи-
циента ЛГ/ФСГ. Средний уровень Т был значи-
тельно выше ($p < 0,01$), а Е₂ меньше ($p < 0,001$),
чем в контрольной группе, что сопровождалось
повышением коэффициента Т/Е₂. Одновременно
с этим средний уровень ГСПГ оказался значитель-
но ниже ($p < 0,001$), а ИСА значительно выше
($p < 0,001$) в сравнении с показателями здоровых
женщин. Кроме того, при проведении УЗИ органов
малого таза установлено достоверное ($p < 0,001$)
увеличение объема яичников, количества антраль-
ных фолликулов, при этом средний диаметр фол-
ликулов составил $6,2 \pm 0,3$ мм.

В результате проведенного лечения диа-
не-35 выявлено снижение уровня ЛГ (с $11,2 \pm 0,4$
до $8,8 \pm 0,3$ МЕ/л; $p < 0,001$), Т (с $2,9 \pm 0,2$
до $2,1 \pm 0,2$ нмоль/л; $p < 0,01$); повышение ФСГ
(с $3,6 \pm 0,2$ до $4,6 \pm 0,2$ МЕ/л; $p < 0,002$) и Е₂
(с $0,21 \pm 0,01$ до $0,29 \pm 0,02$ нмоль/л; $p < 0,001$),
ГСПГ (с $33,6 \pm 2,3$ до $40,4 \pm 2,1$ нмоль/л; $p < 0,05$) и,
как следствие, значительное ($p < 0,02$) снижение
ИСА, что свидетельствует о выраженном анти-
андрогенном эффекте препарата. УЗИ органов
малого таза показало существенное сокращение
овариального объема (с $13,9 \pm 0,3$ до $10,9 \pm 0,3$ см³;
 $P < 0,001$) и уменьшение числа антральных фол-
ликулов (с $15,6 \pm 0,3$ до $11,8 \pm 0,4$; $p < 0,001$). По-
лученные нами данные совпадают с результатами
большинства работ, в которых изучалась дина-
мика клинических и гормональных показателей
у больных с СПКЯ на фоне лечения диане-35 [12].

Уровень АМГ у здоровых женщин контрольной
группы колебался от 2,1 до 5,0 нг/мл и в среднем
составил $3,6 \pm 0,2$ нг/мл. У обследованных женщин
с СПКЯ уровень АМГ оказался в 3,5 раза выше,
чем в контрольной группе и колебался от 9,8 до
14,8 нг/мл, составив в среднем $12,9 \pm 0,3$ нг/мл. Про-
веденный корреляционный анализ позволил устано-
вить статистически значимую связь АМГ со всеми
критериями диагностики СПКЯ: прямую зависи-

Изучаемые показатели у больных с СПКЯ

Показатель	Пациентки с СПКЯ, n = 25		Контрольная группа, n = 15
	до лечения	после лечения	
ЛГ, МЕ/л	11,2±0,4*	8,8±0,3*, **	4,3±0,1
ФСГ, МЕ/л	3,6±0,2*	4,6±0,2**	4,1±0,2
ЛГ/ФСГ	3,1±0,2*	1,8±0,3*, **	1,1±0,1
Т, нмоль/л	2,9±0,2*	2,1±0,1*, **	1,3±0,1
Е ₂ , нмоль/л	0,21±0,01*	0,29±0,0**	0,32±0,02
АМГ, нг/мл	12,6±0,3*	7,1±0,3*, **	3,6±0,2
Объем яичника, см ³	13,9±0,3*	10,9±0,3*, **	6,2±0,2
Число антральных фолликулов	15,9±0,3*	11,8±0,4*, **	6,2±0,9
ГСПГ, нмоль/л	33,6±2,9*	40,4±2,1*, **	60,9±3,4
ИСА, %	9,9±1,1*	6,1±0,9*, **	3,2±0,2

* Достоверность изменений относительно группы контроля ($p < 0,05$);

** Достоверность изменений до и после лечения ($p < 0,05$).

мость с объемом яичников ($r = 0,48$; $p < 0,05$) и числом антральных фолликулов ($r = 0,54$; $p < 0,05$); ЛГ ($r = 0,62$; $p < 0,05$) и Т ($r = 0,5$; $p < 0,05$); обратную зависимость с ФСГ ($r = -0,35$; $p < 0,05$) и Е₂ ($r = -0,36$; $p < 0,05$). Таким образом, у всех больных с СПКЯ имеется значительное увеличение АМГ, при этом высокие показатели гормона соответствуют характеристикам синдрома.

Через 6 мес лечения уровень АМГ существенно ($p < 0,001$) снизился, однако превосходил среднее значение женщин контрольной группы ($p < 0,001$). Анализ полученных результатов установил, что секреция АМГ у большинства (13,52%) больных с СПКЯ на фоне проводимого лечения практически не изменилась, колебалась от 9,6 до 13,5 нг/мл и в среднем составила 12,1±0,3 нг/мл. У 6 (24%) обследованных выявлено некоторое снижение этого гормона и его показатели колебались от 5,3 до 7,2 нг/мл (в среднем 6,2±0,2 нг/мл), в то же время секреция АМГ у этих пациенток сохранялась более высокой ($p < 0,001$), чем у здоровых женщин. У 6 (24%) пациенток этот гормон зарегистрирован на уровне показателей здоровых женщин, его уровень колебался от 2,7 до 5,0 нг/мл и в среднем составил 3,9±0,2 нг/мл. Нами не выявлено статистически значимых различий содержания в крови гонадотропных и стероидных гормонов, а также объема яичников и числа антральных фолликулов у больных с СПКЯ, по-разному ответивших изменением секреции АМГ после проведенного лечения диане-35.

Литература

1. Обоснование дифференцированного подхода к индукции овуляции при лечении бесплодия у больных с синдромом поликистозных яичников / Т. А. Назаренко, Т. Н. Чечурова, Э. Р. Дуринян и др. // Пробл. репродукции.— 2002.— № 3.— С. 52–56.
2. Манушарова Р. А., Черкезова Э. И. Гинекологическая эндокринология: Руководство для врачей.— М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008.— 280 с.
3. Синдром поликистозных яичников: руководство

Полученные в ходе нашей работы данные в определенной степени подтверждают мнение исследователей, которые указывают на значение АМГ в патогенезе СПКЯ и его участие в нарушении фолликулогенеза [13, 14]. Применение в течение 6 мес комбинированных оральных контрацептивов (диане-35) приводит к снижению гиперандрогении, уменьшению объема яичников, количества фолликулов и, если действие препарата относительно антиандрогенного эффекта было полностью предсказуемо, то динамика секреции АМГ оказалась неоднозначной. Нормализация уровня гормона на фоне лечения отмечена только у четверти больных, в то время как у остальных выявлено или умеренное снижение, или отсутствие динамики. Можно предположить, что у больных СПКЯ имеется различная степень поражения фолликулярного аппарата, а сохраняющиеся у большинства обследованных высокие значения АМГ при значительном снижении андрогенов могут свидетельствовать о выраженных изменениях в фолликулярном аппарате яичников. Индивидуальный анализ уровня АМГ после проведенного лечения диане-35 даст возможность оценить тяжесть нарушений при СПКЯ и послужит тестом для решения вопроса о выборе дальнейшего лечения. Изучение значения АМГ при СПКЯ продолжает сохранять свою актуальность, многие вопросы остаются нерешенными, а их диагностический потенциал требует дальнейшего исследования [15].

- для врачей / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко.— М.: ООО «Медицинское информативное агенство», 2007.— 368 с.
4. *Александрова Н. В., Марченко Л. А.* Современные подходы к оценке овариального резерва у женщин с преждевременной недостаточностью яичников (обзор литературы) // Пробл. репродукции.— 2007.— № 2.— С. 22–29.
 5. Anti-Mullerian hormone and ovarian dysfunction / F. J. Broekmans, J. A. Visser, J. S. Laven et al. // *Trends. Endocrinol. Metab.*— 2008.— Vol. 19, № 9.— P. 340–347.
 6. Relationship between serum Mullerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women / C. L. Cook, Y. Siow, A. G. Brenner et al. // *Fertil. Steril.*— 2002.— Vol. 77, № 1.— P. 141–146.
 7. Granulosa cell production of anti-Mullerian hormone is increased in polycystic ovaries / L. Pellat, L. Hanna, M. Bricat et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2006.— Vol. 92, № 1.— P. 240–245.
 8. *Bronavalli S., Ehrmann D.* Pharmacological therapy of Polycystic Ovary Syndrome // *Clin. Obstet. Gynecol.*— 2007.— Vol. 50, № 1.— P. 244–254.
 9. Anti-Mullerian hormone levels during hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome / A. Somunkiran, T. Yavuz, O. Yucel et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*— 2007.— Vol. 134, № 2.— P. 196–201.
 10. 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) // *Hum. Reprod.*— 2004.— Vol. 19, № 1.— P. 41–47.
 11. *Манухин И. Б., Геворкян М. А., Чагай Н. Б.* Ановуляция и инсулинорезистентность.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.— 416 с.
 12. *Марцинковская В. В., Жук С. И.* Гиперандрогения глазами гинеколога: эволюция взглядов на проблему диагностики и подходов к лечению (обзор литературы) // *Здоровье женщины.*— 2007.— Т. 2, № 30.— С. 72–81.
 13. *Назаренко Т. А., Мишинева Н. Г., Фанченко Н. Д.* Роль антимюллерового гормона в оценке овариального генеза // *Пробл. репродукции.*— 2005.— № 6.— С. 26–30.
 14. Anti-Mullerian hormone: a new marker for ovarian function / J. A. Visser, F. H. de Jong, J. S. Laven et al. // *Reproduction.*— 2006.— Vol. 19.— P. 77–83.
 15. Anti-Mullerian hormone (AMH): what do we still need to know? / A. La Marca, F. J. Broekmans, A. Volpe et al. // *Hum. Reprod.*— 2009.— Vol. 24, № 9.— P. 2264–2275.

СЕКРЕЦІЯ АНТИМЮЛЛЕРОВОГО ГОРМОНУ У ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ НА ФОНІ ТЕРАПІЇ ДІАНЕ-35

Т. Л. АРХІПКИНА, Л. П. ЛЮБИМОВА, О. В. ТЯЖЕЛОВА

Виявлено підвищення секреції у хворих із синдромом полікістозних яєчників антимюллерового гормону (АМГ). На фоні лікування діане-35 у 24 % пацієток відзначено нормалізацію АМГ, у 24 % — помірне зниження, у 52 % динаміка секреції АМГ була відсутньою, що може вказувати на різний ступінь ураження фолікулярного апарату у хворих. Індивідуальний аналіз рівня АМГ після проведеної терапії надасть можливість оцінити ступінь тяжкості захворювання і стане тестом для вирішення питання щодо вибору подальшого лікування.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, антимюллерів гормон, комбіновані оральні контрацептиви.

ANTI-MULLER HORMONE SECRETION IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AGAINST A BACKGROUND OF THERAPY WITH DIANE-35

T. L. ARCHIPKINA, L. P. LIUBIMOVA, O. V. TIAZHELOVA

Increased secretion of anti-Muller hormone (AMH) was revealed in patients with polycystic ovary syndrome. In 24% of patients AMH normalized, in 24% reduced moderately, in 52% AMH secretion did not change against a background of treatment with Diane-35, which allows to emphasize various degree of disorders of the follicular apparatus in the patients. Individual analysis of AMH level after the therapy promotes assessment of the degree of the disease severity and can be a test in solving the question about the choice of further treatment.

Key words: polycystic ovary syndrome, anti-Muller hormone, combination oral contraceptives.

Поступила 24.10.2011