

ОЦЕНКА КРИТЕРИЕВ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА В ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Канд. мед. наук Т. Л. АРХИПКИНА

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

Изучены секреция антимюллерового гормона, объем яичников и число антральных фолликулов у больных синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), трубно-перитонеальным бесплодием и у здоровых женщин. Установлена зависимость исследуемых параметров от состояния репродуктивной системы. Показано значение антимюллерового гормона как диагностического критерия при СПКЯ.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, антимюллеровый гормон, объем яичников.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) включает в себя широкий спектр характерных клинических и биохимических показателей. Механизмы формирования этого заболевания еще плохо изучены, но основной его особенностью является нарушенный фолликулогенез, при котором отсутствует развитие доминантного фолликула, что приводит к ановуляции и кистозному перерождению яичников [1]. Рост фолликулов от примордиальной стадии до овуляции доминантного фолликула остается наиболее важной частью исследований в репродукции человека.

Фолликулогенез можно разделить на три периода. В первый гормоннезависимый период происходит формирование пула растущих фолликулов, когда последние растут от стадии примордиального до стадии вторичного. Факты, определяющие начало роста и дифференцировки примордиальных фолликулов, до сих пор не определены. Однако ряд авторов высказывают предположение о том, что это некий внутрияичниковый гормоннезависимый фактор, связанный с образованием межклеточных контактов и поддерживающий фолликулы в состоянии покоя [2]. Во второй период фолликулогенеза происходит базальный рост фолликулов от стадии вторичного до стадии большого антрального (1–2 мм в диаметре). Эта стадия роста фолликулов может происходить только в присутствии базальных уровней гипофизарных гонадотропинов, в первую очередь ФСГ, и носит название гормончувствительной фазы. В настоящее время выделен фактор, по которому можно судить о гормончувствительной фазе фолликулогенеза. Этим фактором является антимюллеровый гормон (АМГ) — гликопротеин, который относится к семейству трансформирующих факторов роста β . Считается, что у женщин АМГ синтезируется клетками гранулезы преантральных и малых антральных фолликулов (менее 4 мм), а также участвует в переходе «отдыхающих» примордиальных фолликулов в фазу активного роста. Более того, АМГ вместе с ФСГ контролирует процесс отбора новых фолликулов, находящихся на стадии ранних антральных

фолликулов. Как известно, прямое измерение пула примордиальных фолликулов невозможно, тем не менее их количество косвенно отражается числом растущих. Следовательно, фактор, секретируемый преимущественно растущими фолликулами, будет отражать размеры пула примордиальных. Таким образом, АМГ, который секретируется растущими фолликулами и может тестироваться в сыворотке крови, является маркером функциональной активности яичников и диагностическим критерием сохранности фолликулярного аппарата [3].

Третий, или гормонзависимый, период фолликулогенеза характеризуется формированием пула малых антральных фолликулов и их ростом, селекцией, созреванием доминантного фолликула и собственно овуляцией. Если первые две стадии проходят под влиянием интраовариальных факторов в отсутствии гонадотропинов, то последний этап напрямую регулируется гипофизом [4]. Нарушение функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и яичниковой систем может привести к нарушению фолликулогенеза, накоплению малых антральных фолликулов, которые вносят существенный вклад в развитие гиперандрогении, производство АМГ и формирование СПКЯ.

До настоящего времени наиболее часто используемыми параметрами для оценки состояния овариального резерва и для диагностики СПКЯ являются вычисление объема яичников и подсчет количества антральных фолликулов. Казалось бы, не вызывает сомнений, что объем яичников косвенно отражает овариальный резерв, так как зависит от числа растущих фолликулов, которое в свою очередь определяется величиной примордиального пула. Однако мнения ученых разнятся при рассмотрении объема яичников в качестве адекватного теста диагностики СПКЯ. И если одни авторы утверждают, что объем яичников имеет существенное значение в диагностике СПКЯ и прогнозировании ответа на стимуляцию [5], то другие пришли к выводу, что определение объема яичников в этом плане мало информативно. Большинство исследователей сходятся в том, что подсчет числа мелких антральных фолликулов

является более точным методом диагностики овариальной гиперандрогении [6].

Измерение объема яичников и вычисление количества антральных фолликулов производится путем ультразвукового исследования (УЗИ) яичников и является распространенным методом диагностики СПКЯ. Однако у 25% фертильных женщин без клинических симптомов гиперандрогении, имеющих нормальные менструальные циклы, при УЗИ визуализируется картина, аналогичная СПКЯ. Это позволило поставить под сомнение ценность ультразвуковой диагностики и дало основание считать увеличение объема и изменение структуры яичников только косвенными признаками СПКЯ [7]. В литературе все чаще появляются сообщения, что в современной диагностике СПКЯ более точным и специфичным является определение содержания в крови АМГ. Предполагается, что уровень АМГ не зависит от гипофизарных гонадотропинов, резко не изменяется в течение менструального цикла и, следовательно, отражает процессы, происходящие в самом яичнике [8].

Представленные противоречивые данные свидетельствуют о сложности постановки диагноза СПКЯ. В связи с этим крайне важной является адекватная оценка диагностических критериев данного заболевания.

Цель исследования — провести сравнительный анализ уровня АМГ, объема яичников и числа антральных фолликулов как диагностических критериев СПКЯ.

В клинике ГУ ИПЭП обследовано 30 больных СПКЯ в возрасте от 18 до 29 лет (средний возраст $24,4 \pm 0,2$ года). Диагноз СПКЯ ставили на основании критериев Всемирного консенсуса Европейского общества репродукции человека и эмбриологии и Американского общества репродуктивной медицины. Дефиниция СПКЯ определяется наличием хронической ановуляции и гиперандрогенией овариального генеза. Уточнение и верификация диагноза СПКЯ проводилась после дополнительного гормонального обследования и УЗИ. В группу сравнения были включены 25 пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием без оперативных вмешательств на яичниках, которые в прошлом неоднократно проходили курсы противовоспалительной терапии. Средний возраст обследованных составил $26,2 \pm 0,2$ года. В группу контроля вошли 30 здоровых женщин в возрасте $24,4 \pm 0,2$ года с нормальной менструальной функцией, обратившиеся для уточнения состояния репродуктивной системы перед планированием беременности.

Измерение уровня АМГ проводили в сыворотке крови на 2–3-й день менструального цикла методом ИФА с помощью коммерческого набора фирмы «DSL» (США). Оценка показателей АМГ проводилась согласно данным литературы [9] по следующим уровням: < 1 нг/мл — низкий уровень АМГ; от 1 до 4 нг/мл — средний уровень АМГ; свыше 4 нг/мл — высокий уровень АМГ.

Контроль параметров фолликулогенеза осуществлялся с помощью аппарата «Aloka prosound SSD-3500SX» (Япония). Объем яичников вычисляли на основании трех измерений по формуле:

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

где L — длина, W — ширина, T — толщина. В зависимости от объема яичников выделены три группы: объем яичников меньше 5 см^3 , $5\text{--}10 \text{ см}^3$ и более 10 см^3 [10]. В своей работе мы использовали данные литературы [11], согласно которым в зависимости от количества фолликулов выделяются три группы яичников: неактивные (менее 5 фолликулов), нормальные ($5\text{--}12$ фолликулов) и поликистозные (более 12 фолликулов).

Диагностическим критерием ультразвукового исследования для СПКЯ служит увеличение объема яичников более 9 см^3 и наличие периферических гипоехогенных структур (фолликулов) диаметром $6\text{--}10$ мм. В одном срезе должно быть не менее 8 неразвивающихся фолликулов при отсутствии признаков роста доминантного фолликула [12].

Статистическая обработка полученных данных проводилась методами вариационной статистики при помощи стандартного пакета статистических расчетов. Достоверность расхождений средних величин определяли по t -критерию Стьюдента. Расхождения считались достоверными при $p < 0,05$. Для изучения связи между показателями применялся метод корреляции с определением коэффициента корреляции (r) и установлением его значимости по t -критерию с 95% уровнем надежности ($p < 0,05$). Данные представлены как $\bar{X} \pm S\bar{x}$.

Результаты проведенного исследования показали, что уровень АМГ в контрольной группе женщин без нарушения репродуктивной системы колебался от 2,1 до 5 нг/мл и в среднем составил $3,6 \pm 0,2$ нг/мл. Этот показатель был принят за норму, что совпадает с данными литературы [9]. Следует отметить, что значения этого гормона у 80% женщин контрольной группы соответствовали средним и у 20% — высоким уровням. При этом у 93,3% женщин выявлен нормальный ($5\text{--}10 \text{ см}^3$) объем яичников, а у 6,7% — увеличенный. У 83,3% женщин контрольной группы число антральных фолликулов имело средние значения. В табл. 1 представлены изучаемые параметры у пациенток обследованных групп.

Молодые женщины, имеющие трубно-перитонеальный фактор бесплодия, по средним параметрам овариального резерва практически не отличались от женщин контрольной группы. Полученные нами результаты УЗИ яичников показали, что средний объем яичников у них достоверно не отличался от контрольной группы ($7,6 \pm 0,3$ и $6,9 \pm 0,2 \text{ см}^3$; $p > 0,05$). Однако при индивидуальном изучении определялась высокая доля пациенток (16%) с уменьшенным ($< 5 \text{ см}^3$) объемом яичников (табл. 2). Нормальный объем яичников ($5\text{--}10 \text{ см}^3$) в исследуемой группе

Таблица 1

Гормональные и ультразвуковые показатели обследованных женщин

Показатель	Основная группа, n = 30	Группа сравнения, n = 25	Группа контроля, n = 30
АМГ, нг/мл	12,6±0,2*	3,9±0,4	3,6±0,2
Объем яичников, см ³	13,9±0,3*	7,6±0,3	6,9±0,2
Число антральных фолликулов	15,9±0,3*	6,9±0,3	6,2±0,2

* Достоверность изменений относительно группы контроля, $p < 0,05$.

Таблица 2

Показатели параметров овариального резерва, %

Показатель	Основная группа, n = 30	Группа сравнения, n = 25	Группа контроля, n = 30
АМГ			
< 1 нг/мл	—	3 (12%)	—
1–4 нг/мл	—	15 (60%)	24 (80%)
> 4 нг/мл	30 (100%)	7 (28%)	6 (20%)
Объем яичников			
< 5 см ³	—	4 (16%)	—
5–10 см ³	9 (30%)	16 (64%)	28 (93,3%)
> 10 см ³	21 (70%)	5 (20%)	2 (6,7%)
Число антральных фолликулов			
< 5	—	3 (12%)	1 (3,4%)
5–12	8 (26,7%)	15 (60%)	25 (83,3%)
> 12	22 (73,3%)	7 (28%)	4 (13,3%)

встречался в 1,5 раза реже, в то время как увеличенный ($> 10 \text{ см}^3$) — в три раза чаще, чем в группе контроля. Среднее число антральных фолликулов также достоверно не отличалось в обеих группах ($6,9 \pm 0,3$ и $6,2 \pm 0,2$; $p > 0,05$), хотя доля пациенток с низкими содержанием фолликулов была выше, а с нормальным — ниже, чем в контрольной группе. Средний уровень АМГ не отличался от показателей контрольной группы. Однако у 12% обследованных группы сравнения АМГ был ниже уровня показателей здоровых женщин, а у 28% превышал нормальные показатели. Можно предположить, что выявленные изменения в показателях овариального резерва являются следствием перенесенных воспалительных заболеваний.

У обследованных женщин с СПКЯ имело место увеличение всех рассматриваемых параметров овариального резерва. Уровень АМГ оказался в 3,5 раза выше, чем в контроле и группе сравнения, и колебался от 9,8 нг/мл до 14 нг/мл, а в среднем составил $12,6 \pm 0,2$ нг/мл. Объем яичника у пациенток с СПКЯ равнялся $13,9 \pm 0,3 \text{ см}^3$ и оказался достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в контрольной и группе сравнения (соответственно, $6,9 \pm 0,2$ и $7,6 \pm 0,3 \text{ см}^3$). Индивидуальный анализ показал, что объем яичника более 10 см^3 отмечен у 21 (70%) пациентки с СПКЯ, в то время как у остальных 9 (30%) он был меньше 10 см^3 , но

больше 8 см^3 . Количество антральных фолликулов в яичнике у больных СПКЯ в среднем составило $15,9 \pm 0,3$, что также значительно превышало показатели обследованных женщин других групп. Проведенный корреляционный анализ установил прямую корреляционную связь АМГ с объемом яичников ($r = 0,53$; $p < 0,05$) и числом антральных фолликулов ($r = 0,51$; $p < 0,05$).

Таким образом, результаты проведенной оценки параметров овариального резерва представили несомненные доказательства, что АМГ, объем яичников и число антральных фолликулов являются достаточно информативными тестами в диагностике репродуктивной патологии и, в частности, СПКЯ. Полученные нами данные совпадают с результатами исследований, представленных в литературе, о важности определения объема яичников и числа антральных фолликулов в диагностике СПКЯ. Несмотря на это, к количественному определению таких параметров следует относиться критически, так как УЗИ, по мнению многих исследователей, плохо отражает бассейн антральных фолликулов, кроме того требует усовершенствования ультразвуковой аппаратуры и опыта специалиста. В то же время наиболее точным диагностическим тестом СПКЯ следует рассматривать АМГ [13], уровень которого выше 10 нг/мл может считаться диагностическим критерием СПКЯ [14].

Литература

1. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome / V. L. Nelson, K. N. QIN, R. L. Rosenfield et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 5925–5933.
2. Baker S., Spears N. The role of intra-ovarian interactions in the regulation of follicle dominance // Human Reprod. Update. — 1999. — Vol. 5. — P. 153–165.
3. Anti-Mullerian hormone in polycystic ovary syndrome and normo-ovulatory women: Correlation with clinical, hormonal and ultrasonographic parameters / A. F. Begawy, A. N. EL-Mazny, N. A. Abou-Salem et al. // Middle East Fertility Soc. J. — 2010. — Vol. 15, № 4. — P. 253–258.
4. Боярский К. Ю., Гайдуков С. Н., Чкуасели А. С. Факторы, определяющие овариальный резерв женщины

- (обзор литературы) // Акушерство и женские болезни.— 2009.— № 2.— С. 65–71.
5. *Elgindy E. A., El-Haieg D. O., El-Sebacy A.* Anti-Mullerian hormone: correlation of early follicular, ovulatory and midluteal levels with ovarian response and cycle outcome in intracytoplasmic sperm injection patients // *Fertility and Sterility*.— 2008.— Vol. 89, № 6.— P. 1670–1676.
 6. Age-related normogram for antral follicle count Mc Gill reference guide / B. Almog, F. Shehata, E. Shalom-Paz et al. // *Fertility and Sterility*.— 2010.— Vol. 95, № 2.— P. 663–666.
 7. *Тихомиров А. Л., Лубнин Д. М.* Синдром поликистозных яичников: факты, теории, гипотезы // *Міжнар. ендокринолог. журн.*— 2007.— Т. 11, № 5.— С. 18–27.
 8. *Anderson R. A., Nelson S. M., Wallace W. H.* Measuring anti-Mullerian hormone for the assessment of ovarian reserve: When and for whom is it indicated? // *Maturitas*.— 2012.— Vol. 71, № 1.— P. 28–33.
 9. *Nelson S. M., Jates R. W., Lyall H.* Anti-Mullerian hormone based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception // *Hum. Reprod.*— 2009.— Vol. 24, № 4.— P. 867–875.
 10. *Назаренко Т. А., Мишинева Н. Г., Фанченко Н. Д.* Роль антимюллерова гормона в оценке овариального генеза // *Пробл. репродукции*.— 2005.— № 6.— С. 26–30.
 11. Состояние овариального резерва при некоторых формах функционального бесплодия / Д. О. Жорданидзе, Т. А. Назаренко, Э. Р. Дуринян и др. // *Акушерство и гинекология*.— 2010.— № 5.— С. 25–31.
 12. 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.
 13. *Van Houten E. L., Themmen A. P., Visser J. A.* Anti-Mullerian hormone (AMH) regulator and marker for ovarian function // *Ann. Endocrinol.*— 2010.— Vol. 71, № 3.— P. 191–207.
 14. Пат. 69 387 Україна, МПК G01N 33/48, A61B 5/145. Спосіб діагностики синдрому полікістозних яєчників / Т. Л. Архипкіна, Л. П. Любимова, В. О. Бондаренко та ін. (UA); заявник і патентовласник Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данілевського АМН України» (UA).— № у 201 112514; заявл. 25.10.11; опубл. 25.04.12, Бюл. № 8.— 4 с.

ОЦІНКА КРИТЕРІЇВ ОВАРІАЛЬНОГО РЕЗЕРВУ В ДІАГНОСТИЦІ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

Т. Л. АРХИПКІНА

Вивчено секрецію антимюллерового гормону, об'єм яєчників та кількість астральних фолікулів у хворих на синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), трубно-перітонеальне безпліддя та у здорових жінок. Встановлено залежність досліджуваних параметрів від стану репродуктивної системи. Показано значення антимюллерового гормону як діагностичного критерію СПКЯ.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, антимюллеровий гормон, об'єм яєчників.

ASSESSMENT OF OVARIAN RESERVE CRITERIA IN DIAGNOSIS OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

T. L. ARKHYPKINA

Secretion of anti-Mullerian hormone, ovary volume, and the number of antral follicles were investigated in patients with polycystic ovary syndrome (POS), tubular peritoneal infertility, and in healthy women. Dependence of the investigated parameters on the state of the reproduction system was established. Significance of anti-Mullerian hormone as a diagnostic criterion of POS is shown.

Key words: polycystic ovary syndrome, anti-Mullerian hormone, ovary volume.

Поступила 26.07.2012