

АНТИМЮЛЛЕРОВИЙ ГОРМОН ЯК ПРОГНОСТИЧНИЙ КРИТЕРІЙ ІНДУКЦІЇ ОВУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ НА СИНДРОМ ПОЛІКИСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

Архипкіна Т. Л.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) належить до найбільш частих причин порушення генеративної функції. Він зустрічається у 10–15 % жінок репродуктивного віку та у 73–75 % пацієнток з ендокринним безпліддям, що обумовлює значущість численних досліджень, спрямованих на вдосконалення алгоритмів лікування даного контингенту хворих [1]. На думку багатьох авторів, що займаються проблемою ендокринного безпліддя, успіх лікування хворих зі СПКЯ пов'язаний, в основному, з відновленням овуляції і досягненням вагітності у раніше безплідних пацієнток [2].

Протягом багатьох десятиліть «першою лінією терапії» безпліддя при СПКЯ є застосування кломіфен цитрату (КЦ) — антиестрогену, за хімічним складом подібного до синтетичного естрогену діетилstilбестролу, але який не має естрогенового впливу на органи-мішені (матку, піхву, молочні залози). Кломіфен зв'язується з рецепторами естрадіолу гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, блокує негативний зворотний зв'язок між ендогенними естрогенами та аденогіпофізом, що призводить до підвищення фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів і, відповідно, до стимуляції фолікулогенезу. Важлива його цінність — економічність, низький ризик побічних ефектів, максимально наближена до ідеальної терапевтичної мети дія — індукція розвитку єдиного фолікула, що імітує природний менструальний цикл [3]. Тим не мен-

ше, оцінка ефективності індукції овуляції КЦ суперечлива, а за даними різних авторів у 40–60 % хворих бажаного ефекту даним методом лікування досягти не вдається [4]. В той же час критерії кломіфенрезистентності, які на сьогодні мають місце та дозволяють прогнозувати ефективність стимуляції овуляції КЦ, є мало інформативними. Не дивлячись на значну кількість робіт, досі не встановлена значущість тих або інших параметрів у визначенні функціонального стану яєчників при безплідді. Оцінюючи неоднозначні результати лікування, можна припустити, що негативні або позитивні ефекти КЦ на овуляцію залежать від соматичного стану жінки та стану її фолікулярного апарату до початку терапії [5, 6].

У цьому аспекті цікавою є роль аутопаракринних механізмів регуляції стероїдогенезу при СПКЯ. В останні роки обговорюється поняття «оваріальний резерв» та його значення для вибору методу лікування [7]. Дані літератури стверджують, що ефективність лікування безпліддя багато в чому залежить від стану оваріального резерву в кожному конкретному випадку. Найбільш значущими критеріями, на підставі яких можна оцінити стан оваріального резерву, є вік, концентрація фолікулостимулюючого гормону, антимюллерового гормону (АМГ) на 2–3 день менструального циклу, об'єм яєчників та число антральних фолікулів.

У сучасній літературі серед критеріїв оваріального резерву особлива увага приді-

ляється АМГ, який жорстко корелює з числом антральних фолікулів, величиною пулу примордіальних фолікулів і знижується з віком [8]. Крім того, визначення АМГ можна використовувати для прогнозування зниження оваріального запасу і можливого ризику формування СПКЯ, синдрому гіперстимуляції або мізерної відповіді яєчників у програмах допоміжних репродуктивних технологій [9, 10].

До теперішнього часу не знайдені чіткі прогностичні критерії ефективності лікування безпліддя у жінок зі СПКЯ. Не див-

лячись на те, що АМГ вважається одним із маркерів функціональної активності яєчників і діагностичним критерієм збереження їх функціонального резерву, в літературі є лише поодинокі та неоднозначні повідомлення про секрецію АМГ на тлі застосування різних схем лікування, зокрема при стимуляції овуляції КЦ.

У зв'язку з викладеним вище, метою нашого дослідження було вивчення значущості антимюллерового гормону як прогностичного критерію успішної стимуляції яєчників у хворих зі СПКЯ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В дослідження включено 25 пацієнок репродуктивного віку (середній вік $24,5 \pm 0,2$ роки) зі СПКЯ та безпліддям. Діагноз СПКЯ встановлено з використанням рекомендацій Роттердамської угоди на підставі загальноприйнятих критеріїв, що характеризують цей синдром [11]. У всіх хворих були виключені інші причини безпліддя: трубний та чоловічий фактори, органічні зміни у малому тазу. Вибір цих пацієнок обумовлений тим, що при попередньому курсі лікування безпліддя у них була відсутня реакція на КЦ.

Для посилення ефекту стимуляції овуляції КЦ на першому етапі лікування всі пацієнтки протягом 6 місяців отримували терапію комбінованим оральним контрацептивом Діане-35. Через 6 місяців застосування Діане-35 призначали КЦ з 5 по 9 день циклу по 100 мг/добу протягом трьох місяців.

Після терапії Діане-35 перед проведенням стимуляції овуляції у всіх жінок визна-

чали рівень АМГ в сироватці крові на 2–3 день менструального циклу методом ІФА за допомогою комерційного набору фірми DSL.

Контрольну групу склали 15 здорових жінок з нормальною менструальною функцією, що звернулися для уточнення стану репродуктивної системи перед плануванням вагітності.

Статистична обробка отриманих даних проводилася методами варіаційної статистики за допомогою стандартного пакету статистичних розрахунків. Вірогідність розбіжностей середніх величин визначали по t-критерію Стьюдента. Розбіжності вважалися вірогідними при $P < 0,05$. Для вивчення зв'язку між показниками застосовували метод кореляційного аналізу з визначенням коефіцієнта кореляції (r) та встановленням його значущості за t-критерієм з 95 % рівнем надійності ($P < 0,05$). Дані наведені як $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Консервативне лікування безпліддя дозволило відновити репродуктивну функцію у 6 (25 %) раніше кломіфенрезистентних пацієнок зі СПКЯ. Для оцінки рівня АМГ як прогностичного критерію індукції овуляції пацієнтки ретроспективно були розподілені на дві групи в залежності від відповіді на лікування: групу 1 склали шість пацієнок, у яких настала вагітність; до групи 2 уві-

йшли 19 пацієнок з відсутністю ефекту від терапії, що проводилася. Проведений порівняльний аналіз клінічних даних щодо ефективності стимуляції яєчників не виявив статистично значущих відмінностей між виділеними групами (див. табл.).

Отримані дані цілком збігаються з результатами інших досліджень [13], які вказують на те, що у хворих зі СПКЯ має місце

Клініко-лабораторні показники обстежених жінок

Показник	Хворі зі СПКЯ (n = 25)	Перша група (n = 6)	Друга група (n = 19)	Контроль (n = 15)
Вік, роки	24,5 ± 0,2	23,9 ± 0,2	24,7 ± 0,2	23,8 ± 0,2
Початок менструацій, роки	12,8 ± 0,2	13,1 ± 0,3	12,6 ± 0,2	12,5 ± 0,2
Початок порушень менструального циклу, роки	12,9 ± 0,2	13,1 ± 0,2	12,9 ± 0,2	
Тривалість безпліддя, роки	2,4 ± 0,1	2,2 ± 0,1	2,6 ± 0,1	
ІМТ, кг/м ³	23,2 ± 0,8	24,2 ± 0,8	22,9 ± 0,7	22,4 ± 0,3
АМГ, нг/мл (до лікування)	12,8 ± 0,3*	9,9 ± 0,1* Δ	13,7 ± 0,2*	3,6 ± 0,2
АМГ, нг/мл (після лікування)	9,7 ± 0,3*	3,9 ± 0,4 ^Δ	11,7 ± 0,3	

П р и м і т к а. * — статистично значущі відмінності від контролю ($p < 0,05$); ^Δ — статистично значущі відмінності між першою та другою групами ($p < 0,05$).

значне підвищення рівня АМГ. Через 6 місяців лікування Діане-35 рівень АМГ суттєво ($P < 0,001$) знизився, хоча й перевищував ($P < 0,001$) цей показник у контрольній групі. Серед пацієток групи 1, що позитивно відповіли на стимуляцію, рівень АМГ після лікування Діане-35 і перед прийомом КЦ коливався від 2,7 до 5,1 нг/мл і в середньому склав $3,9 \pm 0,4$ нг/мл, тобто не перевищував показники здорових жінок і був вірогідно ($P < 0,001$) нижчим, ніж у жінок з негативною відповіддю. Базальний рівень гормону, що визначався до початку лікування, у цих жінок коливався від 9,8 до 10,3 нг/мл (у середньому $9,9 \pm 0,1$ нг/мл) і був також значуще ($P < 0,001$) нижчим, ніж у жінок групи 2 (див. табл.). Проведений кореляційний аналіз виявив статистично значущий зворотний зв'язок рівня АМГ до початку стимуляції овуляції з настанням вагітності ($r = -0,42$).

Таким чином, у нашому дослідженні виявлено зв'язок між рівнем АМГ і успіхом стимуляції овуляції у хворих зі СПКЯ. Порівняльний аналіз вмісту АМГ у пацієток зі СПКЯ відносно їх відповіді на стимуляцію функції яєчників показав, що хворих зі СПКЯ можна розділити на дві групи. Пер-

ша група — пацієтки які мають значно підвищений базальний рівень АМГ і не відповідають на терапію комбінованими оральними контрацептивами та стимуляцію овуляції КЦ. Друга група — хворі зі СПКЯ, у яких базальні показники АМГ дещо нижчі, та вони мають позитивний ефект від терапії, що проводиться. Отримані нами дані узгоджуються з даними інших авторів, які вказували на те, що ступінь підвищення базального рівня АМГ відображає тяжкість захворювання СПКЯ [14].

За даними літератури, особливе значення необхідно приділяти АМГ в репродуктивному віці перед плануванням вагітності, коли він може стати предиктором відповіді яєчників на стимуляцію овуляції [15]. Однак деякими авторами висловлюється думка про неоднозначність цих припущень у жінок зі СПКЯ [16]. Багатьма авторами підкреслюється гетерогенність СПКЯ, яка обумовлює результати лікування. Ймовірно, відсутність реакції яєчників у відповідь на адекватну стимуляцію можна пояснити порушенням механізмів аутопаракринної регуляції фолікулогенезу в результаті тривалої хронічної ановуляції.

ВИСНОВКИ

1. Антимюллеровий гормон може бути використаний як маркер відповіді яєчників на контрольовану стимуляцію

овуляції у хворих зі синдромом полікістозних яєчників.

2. Сприятливим прогностичним критерієм щодо відповіді на стимуляцію овуляції у даного контингенту хворих є базальний рівень антимюллерового гор-

мону не більше 10,3 нг/мл і зниження даного гормону на тлі терапії комбінованими оральними контрацептивами до 5,1 нг/мл.

ЛІТЕРАТУРА

1. Обоснование дифференцированного подхода к индукции овуляции при лечении бесплодия у больных с синдромом поликистозных яичников [Текст] / Т. А. Назаренко, Т. Н. Чечурова, Э. Р. Дуринян [и др.] // Проблемы репродукции. — 2002. — № 3. — С. 52–56.
2. Bouchard, P. Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome [Text] / P. Bouchard // Ann. Endocrinol. (Paris). — 2010. — Vol. 71, № 3. — P. 225–227.
3. Дедов, И. И. Синдром поликистозных яичников: руководство для врачей [Текст] / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М.: ООО Медицинское информативное агенство, 2007. — 368 с.
4. Тихомиров, А. Л. Синдром поликистозных яичников: факты, теории, гипотезы [Текст] / А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин // Міжнар. ендокринолог. журн. — 2007. — Т. 11, № 5. — С. 18–27.
5. Trent, M. Fertility Concerns and Sexual Behavior in Adolescent Girls with Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Quality of Life [Text] / M. Trent, M. Rich, S. Austin // J. Pediatr. Adol. Gynecol. — 2003. — Vol. 16. — P. 33–37.
6. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome [Text] / S. Franks, J. Stark, K. Hardy // Hum. Reprod. — 2008. — Vol. 14, № 4. — P. 367–378.
7. Состояние овариального резерва при некоторых формах функционального бесплодия [Текст] / Д. О. Жорданидзе, Т. А. Назаренко, Э. Р. Дуринян [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2010. № 5. — С. 25–31.
8. Anti-Mullerian hormone: A new marker for ovarian function [Text] / J. A. Visser, F. H. de Jong, J. S. Laven [et al.] // Reproductio — 2006. — Vol. 131, № 1. — P. 1–9.
9. Regulation of Anti-Mullerian Hormone Production in the Cow: A Multiscale Study at Endocrine, Ovarian, Follicular, and Granulosa Cell Levels [Text] / R. Charlene, C. Medique, S. Farbe [et al.] // Biol. Reprod. — 2011. — Vol. 84, № 3. — P. 560–571.
10. Barad, D. H. Utility of age-specific serum anti-Mullerian hormone concentrations [Text] / D. H. Barad, A. Weghofer, N. Gleicher // Reprod. Biomed. Online. — 2011. — Vol. 22, № 3. — P. 284–291.
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) [Text] // Hum. Reprod. — 2004. — Vol. 19, № 1. — P. 41–47.
12. Serum anti-Mullerian hormone as a predictive marker of polycystic ovarian syndrome [Text] / S. Parco, C. Novelli, F. Vascotto [et al.] // Int. J. Gen. Med. — 2011. — № 4. — P. 759–763.
13. A Functional Anti-Mullerian Hormone Gene Polymorphism is Associated with Follicle Number and Androgen Levels in Polycystic Ovary Syndrome Patients / Marlies E. Kevenaar, Joop S. E. Laven, Sharon Lie Fong [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2008. — Vol. 93, № 1. — P. 1310–1316.
14. Anderson, R. A. Measuring anti-Mullerian hormone for the assessment of ovarian reserve: When and for whom is it indicated? [Text] / R. A. Anderson, S. M. Nelson, W. H. Wallace // Maturitas. — 2012. — Vol. 71, № 1. — P. 28–33.
15. Comparing serum basal and follicular fluid levels of anti-Mullerian hormone as a predictor of in vitro fertilization outcomes in patients with and without polycystic ovary syndrome [Text] / S. Arabzadeh, G. Hossein, B. H. Rashidi [et al.] // Ann. Saudi Med. — 2010. — Vol. 30, № 6. — P. 442–447.

АНТИМЮЛЛЕРОВИЙ ГОРМОН ЯК ПРОГНОСТИЧНИЙ КРИТЕРІЙ ІНДУКЦІЇ ОВУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ НА СИНДРОМ ПОЛІКИСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

Архипкіна Т. Л.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків

Наведено результати стимуляції овуляції після попередньої терапії комбінованими оральними контрацептивами у 25 хворих на синдром полікістозних яєчників, що були кломіфенрезистентними раніше. Встановлено, що антимюллеровий гормон є маркером, на підставі якого можливо прогнозувати відповідь яєчників на стимуляцію овуляції. Сприятливими прогностичними критеріями можуть бути базальний рівень антимюллерового гормону не більше 10,3 нг/мл та зниження гормону на тлі ад'ювантної терапії комбінованими оральними контрацептивами до 5,1 нг/мл.

К л ю ч о в і с л о в а: синдром полікістозних яєчників, антимюллеровий гормон, стимуляція овуляції.

АНТИМЮЛЛЕРОВИЙ ГОРМОН КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ КРИТЕРИЙ ИНДУКЦИИ ОВУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Архипкина Т. Л.

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

Представлены результаты стимуляции овуляции после предварительной терапии комбинированными оральными контрацептивами у 25 ранее кломифенрезистентных больных с синдромом поликистозных яичников. Установлено, что антимюллеровый гормон является маркером прогнозируемого ответа яичников на стимуляцию овуляции. Благоприятными прогностическими критериями могут быть базальный уровень антимюллерова гормона не более 10,3 нг/мл и снижение гормона на фоне адъювантной терапии комбинированными оральными контрацептивами до 5,1 нг/мл.

К л ю ч е в ы е с л о в а: синдром поликистозных яичников, антимюллеровый гормон, стимуляция овуляции.

ANTIMULLERIAN HORMONE AS PREDICTION CRITERION OF OVULATION INDUCTION IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

T. L. Arkhypkina

SI «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

Results of ovulation stimulation by oral contraceptives preliminary therapy are presented in 25 previously clomiphene-resistant patients with PCOS. It was established, that antimullerian hormone is a marker of predicted ovaries response to ovulation stimulation. Basal level of antimullerian hormone $\leq 10,3$ ng/ml and hormone decrease $\leq 5,1$ ng/ml on the background therapy of oral contraceptives are favorable prediction criterions.

K e y w o r d s: polycystic ovary syndrome, antimullerian hormone, induction of ovulation.