

Антимюллеров гормон как показатель репродуктивного здоровья женщин с ожирением и сопутствующим синдромом поликистозных яичников

А.К. ДУРМАНОВА¹, Н.К. ОТАРБАЕВ²

¹АО «Республиканский диагностический центр», отдел эндокринологии, Астана, Республика Казахстан; ²АО «Национальный медицинский холдинг», Астана, Республика Казахстан

Резюме

Цель исследования. Изучить овариальный резерв яичников и взаимосвязь уровня антимюллерова гормона (АМГ) с уровнями гормонов у женщин репродуктивного возраста с абдоминальным ожирением в сочетании с синдромом поликистозных яичников (СПЯ) и без него.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 157 женщин в возрасте от 18 до 45 лет с индексом массы тела более 30 кг/м². Условно 157 женщин с абдоминальным ожирением разделили на 2 группы: 20 — с СПЯ и 137 — без СПЯ. Изучали морфометрические параметры, показатели углеводного и липидного обмена, содержание гормонов, в том числе АМГ.

Результаты. У пациенток с СПЯ статистически значимо повышен уровень АМГ ($11,26 \pm 2,63$ нг/мл; $p < 0,0001$). В группе с ожирением без СПЯ уровень АМГ отрицательно коррелировал с уровнями фолликулостимулирующего — ФСГ ($p = 0,0004$) и лютеинизирующего — ЛГ ($p = 0,0171$) гормонов и индексом НОМА-ИР ($p = 0,0572$).

Заключение. У женщин репродуктивного возраста с абдоминальным типом ожирения без сопутствующего СПЯ на фоне инсулинорезистентности снижается овариальный резерв яичников, увеличивается уровень ФСГ и ЛГ, что приводит к ускорению процессов старения репродуктивной системы. При этом у пациенток с СПЯ выявлено достоверное повышение уровня АМГ; следовательно, определение уровня АМГ может использоваться в алгоритме диагностики СПЯ.

Ключевые слова: ожирение, антимюллеров гормон, синдром поликистозных яичников.

Anti-Müllerian hormone as an indicator of reproductive health in women with obesity and concomitant polycystic ovary syndrome

A.K. DURMANOVA¹, N.K. OTARBAEV²

¹Department of Endocrinology, Republican Diagnostic Center, Astana, Republic of Kazakhstan; ²National Medical Holding, Astana, Republic of Kazakhstan

Aim. To investigate the ovarian reserve and a relationship between the level of anti-Müllerian hormone (AMH) with that of hormones in reproductive-aged women with abdominal obesity concurrent with and without polycystic ovary syndrome (PCOS).

Subjects and methods. A total of 157 women aged 18 to 45 years with a body mass index (BMI) of more than 30 kg/m² were examined. The 157 women with abdominal obesity were conventionally divided into 2 groups: 1) 20 with PCOS and 2) 137 without this condition. Morphometric parameters, the indicators of carbohydrate and lipid metabolism, and the levels of hormones, including AMH, were studied.

Results. The patients with PCOS had statistically significantly elevated AMH levels (11.26 ± 2.63 ng/ml; $p < 0.0001$). The group of obese patients without PCOS showed a negative correlation of the levels of AMH with those of follicle-stimulating hormone (FSH) ($p = 0.0004$), luteinizing hormone (LH) ($p = 0.0171$), and HOMA-IR ($p = 0.0572$).

Conclusion. In reproductive-aged women with abdominal obesity without concomitant PCOS in the presence of insulin resistance, the ovarian reserve decreases and the levels of FSH and LH increase, which leads to accelerated aging processes in the reproductive system. In this case, the patients with PCOS display a significant increase in the AMH levels; therefore, their determination can be used in the algorithm for diagnosing PCOS.

Keywords: obesity, anti-Müllerian hormone, polycystic ovary syndrome.

АМГ — антимюллеров гормон
ИМТ — индекс массы тела
ИР — инсулинорезистентность
ЛГ — лютеинизирующий гормон
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
ОБ — окружность бедер

ОТ — окружность талии
СПЯ — синдромом поликистозных яичников
ТГ — триглицериды
УЗИ — ультразвуковые исследования
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ХС — холестерин
HbA_{1c} — гликированный гемоглобин

Нарушения эндокринной системы у женщин тесно связаны с ожирением, начиная с периода полового созревания и на протяжении всей жизни [1, 2]. Имеется прямая зависимость между увеличением массы тела и тяжестью нарушений овариальной функции, сопровождающихся

ановуляцией, неполноценностью лютеиновой фазы цикла и уменьшением числа беременностей [2].

Ожирение выявляется у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПЯ) в 25–42% случаев [3, 4]. Актуальность проблемы связаны не только с большой

Таблица 1. Сравнение гормонально-метаболических показателей у пациенток с ожирением с СПЯ и без СПЯ

Показатель	Женщины с СПЯ (n=20)	Женщины без СПЯ (n=137)	p
Возраст, годы	27,2±4,22	33,93±5,84	<0,0001
ИМТ, кг/м ²	33,18±2,50	35,49±5,71	0,0769
ОТ/ОБ	0,89±0,10	0,87±0,07	0,2700
Индекс НОМА-IR	5,06±3,71	4,79±3,00	0,7088
Глюкоза, ммоль/л	5,54±1,56	5,62±1,16	0,7974
HbA _{1c} , %	4,50±1,72	4,69±1,10	0,5282
Общий ХС, ммоль/л	4,89±1,05	5,46±1,57	0,1217
ЛПВП, ммоль/л	1,17±0,34	1,27±0,31	0,1910
ЛПНВ, ммоль/л	3,18±0,96	3,26±0,83	0,6939
ТГ, ммоль/л	1,55±0,76	1,76±0,90	0,3384
Тиреотропный гормон, мМе/мл	2,96±1,32	3,29±2,27	0,5271
ЛГ, мМед/мл	11,07±6,62	7,66±8,77	0,0975
ФСГ, мМед/мл	4,70±1,52	9,63±12,07	0,0706
Эстрадиол, пг/мл	68,18±93,21	58,37±63,99	0,5492
Пролактин, нг/мл	17,74±11,74	20,95±52,46	0,7859
Прогестерон, нг/мл	0,65±0,27	0,82±1,58	0,6343
Тестостерон, нг/мл	1,45±0,60	0,49±2,27	0,0629
Инсулин, мкМЕ/мл	19,38±10,59	18,65±9,21	0,7473
АМГ, нг/мл	11,26±2,63	1,58±1,40	<0,0001

Примечание. * — значения выражены в виде средней величины ± стандартное отклонение для непрерывных переменных и абсолютного числа (%) для качественных переменных. Индекс НОМА-IR — гомеостатическая модель для оценки резистентности к инсулину; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

распространенностью данной патологии, но и с сопутствующим бесплодием. Механизмы развития СПЯ при ожирении изучены в работах В.Н. Серова, В.Н. Прилепской, Т.В. Овсянниковой [3, 4]. Ведущая роль принадлежит хронической ановуляции, андройдному типу ожирения, сопровождающимся гиперинсулинемией [2, 5].

Антимюллеров гормон (АМГ) — показатель овариального резерва яичников. Однократное измерение уровня АМГ в любой день менструального цикла дает полную клиническую информацию о состоянии овариального резерва [6]. Многие исследования показывают, что при СПЯ уровень АМГ в крови повышен в 2—3 раза [7, 8].

Ввиду широкой распространенности ожирения в популяции женщин детородного возраста и сопутствующего поликистоза яичников своевременное выявление данной патологии могло бы способствовать улучшению репродуктивного здоровья. В этой связи актуальным представляется изучение АМГ и половых гормонов как самостоятельных независимых факторов риска развития ожирения и бесплодия.

Целью настоящей работы явились изучение овариального резерва яичников и взаимосвязи уровня АМГ с уровнями гормонов у женщин репродуктивного возраста с абдоминальным ожирением в сочетании с СПЯ и без него.

Материалы и методы

В исследование приняли участие 157 женщин детородного возраста от 18 до 45 лет с индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м², обратившихся в отдел эндокринологии АО «Республиканский диа-

гностический центр» Национального медицинского холдинга Республики Казахстан. Из 157 пациенток с ожирением у 20 выявлен СПЯ. Участниц исследования разделили на 2 группы: 20 — с СПЯ и 137 — без СПЯ.

Критериями исключения из исследования служили клинически значимые онкологические заболевания; андрогенпродуцирующие опухоли яичников и надпочечников; неклассическая форма врожденной дисфункции коркового вещества надпочечников; синдром Кушинга; сердечно-сосудистые заболевания; беременность; лактация; курение; менопауза.

Все женщины подписали информированное согласие на участие в исследовании. Образцы крови брали в утренние часы натощак, на 2—5-й день менструального цикла или в любой день в отсутствие менструации.

Использовали следующие методы исследования:

— анкетирование с целью сбора анамнестических данных для оценки состояния здоровья и наследственности;

— оценка морфометрических показателей: рост, масса тела, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), уровень артериального давления, расчет ИМТ (индекс Кетле) по формуле: масса тела (кг)/рост² (м). Тип ожирения считали абдоминальным при ОТ/ОБ более 0,8;

— лабораторные показатели: липидный состав крови — общий холестерин (ХС) и триглицериды — ТГ (ферментативный колориметрический метод); липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и липопротеины высокой плотности — ЛПВП (гомогенный ферментативный колориметрический метод); аполипопротеины А и В (иммунонефелометрический анализ); глюкоза натощак (стандартный ферментный метод), гликированный гемоглобин — HbA_{1c} (турбидиметрический ингибиторный иммуноанализ); определение уровня гормонов: тиреотропный гормон, пролактин, эстрогены, прогестерон, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), тестостерон, с-пептид и инсулин (электрохемилюминесцентный иммунотест Eclia), АМГ (иммуноферментный анализ);

Сведения об авторах:

Отарбаев Нуржан Курмангалиевич — д.м.н., зам. председателя правления

Контактная информация:

Дурманова Айгуль Калибаевна — д.м.н., зав. отд. эндокринологии; e-mail: aiguldurmanova@mail.ru

Таблица 2. Корреляция уровня АМГ с гормональными показателями у женщин с ожирением с СПЯ и без СПЯ

Показатель	Женщины с СПЯ (n=20)		Женщины без СПЯ (n=137)	
	коэффициент корреляции	p	коэффициент корреляции	p
Тестостерон, нг/мл	0,2057	0,3844	-0,0252	0,7703
Тиреотропный гормон, мМе/мл	-0,4223	0,0636	0,0277	0,7476
Индекс НОМА-IR	0,2335	0,3218	-0,1629	0,0572
Прогестерон, нг/мл	-0,0240	0,9200	0,1418	0,0983
Пролактин, нг/мл	0,1123	0,6375	0,0312	0,7170
Эстрадиол, пг/мл	-0,1197	0,6153	-0,1131	0,1883
ФСГ, мМе/мл	-0,1514	0,5240	-0,2999	0,0004
ЛГ, мМе/мл	-0,1357	0,5685	-0,2035	0,0171

Примечание. * — $p < 0,05$.

— ультразвуковые исследования (УЗИ) проводились на 7-й день менструального цикла, на аппарате Logiq E9 («General Electric», США) с использованием трансвагинального конвексного датчика IC 5—9 МГц: УЗИ органов малого таза, измеряли длину, переднезадний и поперечный размеры матки, изучали состояние миометрия и эндометрия, измеряли размеры яичников, изучали их структуру (количество фолликулов в одном срезе);

— для каждой пациентки на основе данных об уровнях инсулина и глюкозы натощак рассчитывали показатель НОМА-IR по формуле:

$$\text{НОМА} = \frac{\text{инсулин} \left(\frac{\text{мкЕд}}{\text{мл}} \right) \cdot \text{глюкоза} \left(\frac{\text{ммоль}}{\text{л}} \right)}{22,5}$$

При базальном уровне инсулина ≥ 18 мкЕд/мл констатировали гиперинсулинемию, при НОМА $\geq 2,27$ — инсулинорезистентность (ИР).

Диагноз СПЯ устанавливали на основании Роттердамского консенсуса европейских экспертов (2003 г.) [9], если у пациентки имелись любые 2 из 3 следующих признаков: 1) нерегулярные менструации (ИМ) (≤ 6 /год), олиго- или ановуляция; 2) симптомы избыточной секреции и активности андрогенов (гирсутизм, акне) и/или биохимическая гиперандрогения; 3) типичные изменения яичников при УЗИ яичников (≥ 12 фолликулов размером 2—9 мм), если исключены другие причины, которые могут вызвать СПЯ.

При проведении статистического анализа данных, представленных в работе, полученные результаты исследования вносили в базы данных, подготовленные в программе Microsoft Excel XP. Анализ данных проводили с использованием статистической программы Stata.

Результаты

Сравнение биохимических и гормональных данных между женщинами с СПЯ и без СПЯ. В табл. 1 представлена сравнительная характеристика биохимических и гормональных показателей у женщин с СПЯ и без СПЯ с ожирением. Женщины в группе с СПЯ были моложе (средний возраст $27,2 \pm 5,8$ года против $33,9 \pm 4,2$ года), ИМТ в этой группе соответствовал I степени ожирения ($33,18 \pm 2,50$ кг/м²), а в группе без СПЯ — II степени ($35,49 \pm 5,71$ кг/м²). Уровень АМГ у женщин с СПЯ был значительно выше ($p < 0,0001$), чем в группе без СПЯ. Из анамнеза в группе СПЯ данное заболевание диагностировано впервые, ранее лечение пациентки не получали. По данным УЗИ органов малого таза у пациенток с СПЯ, объем каждого яичника составляет $13,76 \pm 1,94$ см³; по всей толще двух яичников обнаружены множественные анэхогенные включения (более 12 на одном срезе, диаметром 3—10 мм). У женщин в группе без СПЯ признаков поли-

кистоза яичников при УЗИ не выявлено, средний объем яичников составил $7,59 \pm 1,23$ см³

Корреляция уровня АМГ с клиническими/биохимическими показателями у пациенток с ожирением. В группе с ожирением без СПЯ уровень АМГ отрицательно коррелировал с уровнем ФСГ ($p = 0,0004$) и ЛГ ($p = 0,0171$) и с индексом НОМА-IR ($p = 0,0572$) (табл. 2). В группе женщин с СПЯ не выявлено статистически значимой корреляции уровня АМГ с другими показателями.

Обсуждение

У обследуемых нами 157 женщин выявлен абдоминальный тип ожирения. Обнаружено, что уровень АМГ подвержен колебаниям у пациенток с ожирением в зависимости от наличия сопутствующего СПЯ, и статистически значимо повышен у женщин с СПЯ ($11,26 \pm 2,63$ нг/мл; $p < 0,0001$). Это объясняется тем, что повышение продукции АМГ яичниками при СПЯ вызвано не только увеличением числа фолликулов, вырабатывающих АМГ, но и увеличением выработки АМГ гранулезой этих фолликулов.

В группе без СПЯ уровень АМГ был достоверно ниже. По нашему мнению, у пациенток с абдоминальным ожирением гиперинсулинемия стимулирует биосинтез андрогенов в текастромальных клетках яичника, нарушается нормальный рост и созревание фолликулов, снижается уровень АМГ, что может привести к хронической ановуляции и бесплодию. Снижение овариального резерва яичников на фоне ожирения у пациенток без СПЯ ускоряет процессы старения женской репродуктивной системы.

Мы проанализировали уровень АМГ и различные клинические и биохимические показатели у женщин с ИМТ более 30 кг/м² с СПЯ и без СПЯ. В нашем исследовании наблюдалось повышение уровня ЛГ, понижение уровня ФСГ, повышение уровня тестостерона у женщин с ожирением в группе СПЯ, что соответствует результатам аналогичных исследований, согласно которым у женщин с СПЯ обнаруживаются более высокие уровни ИР, показателей липидного обмена, уровней тестостерона и АМГ [7, 10].

При проведении сравнительного анализа у пациенток с ожирением без СПЯ между уровнем АМГ и показателями гормонального статуса выявлена отрицательная корреляция с уровнем ФСГ ($p = 0,0004$) и ЛГ ($p = 0,0171$), корреляция с индексом НОМА-IR ($p = 0,0572$). Полученные нами данные свидетельствуют, что у женщин с ожирением

ем без СПЯ на фоне ИР снижается овариальный резерв яичников, увеличивается уровень ФСГ и ЛГ, что в итоге может привести к более раннему наступлению менопаузы. У пациенток с СПЯ корреляций с уровнем различных гормонами не выявлено. Вероятно, это связано с малым числом пациенток в группе с СПЯ (всего 20).

Заключение

Таким образом, у женщин репродуктивного возраста с абдоминальным типом ожирения без сопутствующего СПЯ на фоне ИР снижается овариальный резерв яичников, увеличивается уровень ФСГ и ЛГ, что в итоге приводит к ускорению процессов старения репродуктивной си-

стемы. При этом у пациенток с СПЯ выявлено достоверное повышение уровня АМГ, следовательно, его определение может использоваться в алгоритме диагностики данного заболевания.

Благодарность

Исследование проводилось на базе АО «Республиканский диагностический центр» Национальный медицинский холдинг (аккредитован JCI в 2014 г.) с 2013 по 2015 г., отдел эндокринологии, в рамках научного гранта министерства образования и науки Республики Казахстан, № госрегистрации 0113РК00748.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болотова Н.В., Аверьянов А.П., Дронова Е.Г., Райгородский Ю.М., Левит С.В. Транскраниальные физические методы коррекции нейроэндокринных и церебральных нарушений у девушек-подростков с ожирением. *Терапевтический архив*. 2012;10:33-36.
2. Metwally M, Li T, Ledger W. The impact of obesity on female reproductive function. *Obesity Rev*. 2007;8(6):515-523.
3. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Железистая гиперплазия эндометрия: принципы диагностики и гормональной терапии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2008;7(4):20-24.
4. Сперанская Н.В., Овсянникова Т.В., Глазкова О.И. Синдром поликистозных яичников, как причина нарушений репродуктивной функции. *Гинекология*. 2000;2(2):42-46.
5. Маркова Т.Н., Кичигин В.А., Маданов И.В., Семакина С.М., Диомидова В.Н. Гормонально-метаболические аспекты формирования ожирения и метаболического синдрома в этнических грешках (на примере Чувашской Республики). *Терапевтический архив*. 2014;5:73-77.
6. La Marca A, Giulini S, Tirelli A, Bertucci E, Marsella T, Xella S, Volpe A. Anti-Mullerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Human Reprod*. 2006;22(3):766-771.
7. Cook C, Siow Y, Brenner A, Fallat M. Relationship between serum müllerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertil Steril*. 2002;77(1):141-146.
8. Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, Dewailly D. Elevated Serum Level of Anti-Mullerian Hormone in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: Relationship to the Ovarian Follicle Excess and to the Follicular Arrest. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(12):5957-5962.
9. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reprod*. 2004;19(1):41-47.
10. Андреева Е.Н., Пищулин А.А., Акмаев Р.И., Карпова Е.А., Деркач Д.А. Сравнительное изучение влияния инсулинорезистентности на андрогенную активность надпочечников у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистоза яичников. *Ожирение и метаболизм*. 2010;2:29-34.

Поступила 25.12.2015