

Роль антимюллерового гормону в оцінці оваріального резерву при безплідді, асоційованому з малими формами генітального ендометріозу

О.С. Захаренко¹, О.М. Юзько², Л.В. Захаренко²

¹Буковинський центр репродуктивної медицини, м. Чернівці

²Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

У статті наведені дані щодо гормонального гомеостазу в жінок із безпліддям при зовнішньому генітальному ендометріозі (ГЕ). Результати проведених досліджень свідчать про негативний вплив ГЕ на стан репродуктивного здоров'я жінок.

Ключові слова: генітальний ендометріоз, безпліддя, репродуктивна функція, оваріальний резерв.

Збереження репродуктивного здоров'я нації є важливим медичним і державним завданням. Значне зменшення народжуваності призвело до того, що Україна входить у вісімку країн Європи з найнижчим рівнем дітородної активності. У структурі репродуктивних втрат важливе місце відводиться безпліддю, частота якого, за даними різних авторів, становить від 10–15 до 18–20% [4, 7, 8]. Частотою причиною порушення репродуктивної функції є генітальний ендометріоз (ГЕ). Тому впродовж останніх 20 років однією з найважливіших наукових проблем гінекології є питання етіології, патогенезу, діагностики та лікування ГЕ [1–3, 6, 9].

Незважаючи на значне число наукових публікацій у даному напрямку, не можна вважати проблему репродуктивного здоров'я жінок, хворих на ГЕ, повністю вирішеною.

Достовірними маркерами репродуктивного потенціалу жінки є оваріальний резерв яєчників і визначення гонадотропних гормонів.

Поняття «оваріальний резерв» за останні роки досить широко обговорюється в літературі. Це функціональний резерв яєчників, який визначає їх здатність до розвитку здорового фолікула з повноцінним ооцитом і до адекватної відповіді на стимуляцію [1–3]. Для оцінки стану оваріального резерву існує широкий набір тестів, які можна використовувати для прогнозу успішного лікування безпліддя в жінки [1, 3]. Прогностичними критеріями вважають вік жінки, рівень фолітропіну (ФСГ), об'єм яєчників і число антральних фолікулів у кожному з них, рівень інгібіну β [2, 5, 6].

Наведені параметри, як правило, корелюють між собою, вказуючи на достатньо чітку картину репродуктивного потенціалу жінки. Разом з тим, кожна окремо взята ознака, окрім фатально високого рівня ФСГ, не може бути достовірною в оцінці оваріального резерву. Дослідження останніх років спрямовані на пошук більш достовірних маркерів, здатних оцінити індивідуальні особливості старіння репродуктивної системи жінки і визначити біологічний вік яєчників. Тому привертає увагу антимюллеровий гормон, або фактор (АМГ), антимюллерова інгібуюча субстанція, що є глікопротеїном і належить до трансформуючих факторів росту [9]. Упродовж фетального періоду у плодів чоловічої статі АМГ, який синтезується в клітинах Сертолі тестикулів, сприяє дегенерації мюллерова (парамезонефричного) протоку. В яєчниках плодів АМГ починає синтезуватися в гранульозних клітинах «ранніх», що розвиваються, фолікулів

на початку III триместру вагітності. Вважається, що АМГ у жінок виробляється гранулозою малих антральних фолікулів. Цей гормон може бути відповідальним за перехід премордальних фолікулів із фази спокою у фазу активного росту, а також, можливо, за вибір на ранній антральній стадії чутливих до ФСГ фолікулів [1, 10]. Вважається, що рівень АМГ не залежить від гіпофізарних гонадотропнів (ГТ), різко не змінюється впродовж менструального циклу і відображає процеси, які відбуваються в яєчнику [4, 8].

За даними деяких авторів, АМГ може бути більш достовірним маркером репродуктивного потенціалу жінки [10, 11]. Роль АМГ в регуляції внутрішньоєєчникових взаємовідносин ще в стадії вивчення.

Метою дослідження було вивчити деякі показники гормонального статусу в жінок із безпліддям, асоційованим із ГЕ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 163 жінки з безпліддям, хворих на зовнішній ГЕ, віком від 19 до 39 років, які були розподілені на дві групи: I – 71 жінка з малими формами зовнішнього ГЕ, II – 92 жінки з великими формами зовнішнього ГЕ, виявленого під час діагностичної лапароскопії. Контрольна група – 30 практично здорових жінок. Рівень гормонів у сироватці крові, а саме: фолікулостимулювального гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), естрадіолу (E₂), прогестерону (П), пролактину (Прл), трийодтироніну (T₃), тироксину (T₄), тиреотропного (ТТГ), досліджували імуноферментним методом за допомогою наборів тест-систем фірми «Хоффман – Ла Рош» у лабораторії «Synovo».

Додатковим методом визначення оваріального резерву було вимірювання рівня АМГ у 28 жінок віком до 35 років на 2-й день менструального циклу. Рівень АМГ вимірювали методом ІФА. За норму були прийняті значення АМГ від 1 до 2,5 нг/мл. Аналогічні значення норми наведені в роботах інших авторів [9, 11]. Співставляючи рівні АМГ в досліджуваній групі пацієнток з нормою, ми виділили 4 групи значень:

0,01–0,09 нг/мл – дуже низький рівень АМГ;

0,1–0,9 нг/мл – низький рівень АМГ;

1,0–2,5 нг/мл – середній рівень АМГ;

понад 2,5 нг/мл – високий рівень АМГ.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Визначення рівня АМГ в обстеженій групі жінок з безпліддям, асоційованим з малими формами зовнішнього ГЕ, показало, що рівні цього гормону в більшості із них (18 жінок) відповідали низькому і середньому. Разом з тим в 1 (3,5%) жінки цей параметр зареєстрований як дуже низький – 0,06 нг/мл, у 3 (10,7%) жінок – на нижній межі низь-

Таблиця 1

Рівень антимюллерового гормону в жінок із безпліддям, зумовленим малими формами зовнішнього генітального ендометріозу (n=28)

Вік жінок, років	Рівень АМГ, n (%)			
	0,01-0,09 нг/мл	0,1-0,9 нг/мл	1,0-2,5 нг/мл	>2,5 нг/мл
20-25	-	1 (3,5)	5 (17,8)	-
26-30	-	3 (10,7)	5 (17,8)	6 (21,4)
31-35	-	1 (3,5)	2 (7,1)	3 (10,7)
36-40	1 (3,5)	1 (3,5)	-	-

Таблиця 2

Концентрація стероїдних гормонів у крові обстежених жінок (M±m)

Гормони	I група (n=71)	II група (n=92)	Контрольна (n=30)
Естрадіол, МО/л	208,31±18,81*	129,81±20,10	164,67±15,26
ФСГ, МО/л	7,58±0,61*	9,42±0,47	8,92±0,64
ЛГ, МО/л	10,82±0,34	18,96±0,57*	12,51±0,15
T, нмоль/л	275,41±1,04	292,61±1,08*	148,85±1,83
Прл, МО/л	301,25±13,98	284,47±14,16	326,15±13,27
П, пмоль/л	14,75±0,39	16,51±0,41	18,42±0,24

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з контрольною групою (p<0,05).

Таблиця 3

Концентрація гормонів щитоподібної залози у крові обстежених жінок (M±m)

Гормони	Групи обстежених жінок		
	I група (n=71)	II група (n=92)	Контрольна (n=30)
ТТГ, мМО/мл	4,51±0,02*	3,52±0,03*	2,52±0,02
T ₃ , пмоль/л	1,21±0,01*	1,28±0,05*	2,71±0,04
T ₄ , нмоль/л	59,24±1,12*	49,03±1,12*	110,82±1,07

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з контрольною групою (p<0,05).

ких значень; у 8 (28,6%) – середній рівень і в 9 (32,1%) – високий рівень. Показники АМГ в обстежених груп пацієнток наведені у табл. 1.

Для комплексної оцінки та аналізу репродуктивної функції нами також проведено визначення рівня концентрації гонадотропних і статевих гормонів у жінок із зовнішнім ГЕ. Отримані результати порівнювали з результатами аналогічних показників у контрольній групі, клініко-анамнестичні характеристики яких (крім фертильності) вірогідно відрізнялися від таких у пацієнток двох груп.

У жінок I групи спостерігалось підвищення рівня естрадіолу та зниження рівнів ФСГ і ЛГ у крові порівняно з II та контрольною групами, що при підвищеному рівні естрадіолу вказує на відсутність адекватної відповіді яєчників на стимулювальний вплив гіпофізарних гормонів (табл. 2).

Отже, на підставі отриманих даних можна стверджувати, що гіперестрогенний стан спостерігався частіше в жінок із безпліддям при малих формах ГЕ та супроводжувався зниженням рівня ФСГ та ЛГ. Встановлено також вірогідне зниження концентрації прогестерону в жінок із безпліддям при малих формах ГЕ порівняно з II та контрольною групою. Такі зміни функціонального стану репродуктивної системи сприяють порушенням фолікулогенезу, стероїдогенезу та перешкоджають нормальній овуляції, заплідненню, імплантації та розвитку плодового яйця [5, 8].

У жінок при малих формах ГЕ відзначається зниження T₃ до 1,21±0,01 пмоль/л, що вказує на дефіцит йоду,

оскільки обстежені жінки проживають на території, яка є ендемічною зоною з тиреопатій. Із представлених даних у табл. 3 видно, що в групі жінок при малих формах ендометріозу відзначається підвищення концентрації ТТГ до 4,51±0,03 мМО/л на тлі знижених показників T₃ до 1,21±0,01 пмоль/л і T₄ до 59,24±1,12 нмоль/л, причому рівень T₄ знижений у 2 рази порівняно з контролем (p<0,05). Це відповідає стану субклінічного гіпотиреозу і підтверджує низьку функціональну активність щитоподібної залози в цієї групи жінок.

ВИСНОВКИ

1. Результати проведених досліджень свідчать про негативний вплив генітального ендометріозу на стан репродуктивного здоров'я жінок. Вирішення цієї наукової проблеми вимагає чіткого підходу, починаючи з діагностики ГЕ та порушень репродуктивного здоров'я і закінчуючи адекватним лікуванням залежно від форми ГЕ.

2. Рівень АМГ в сироватці крові, взятої на початку менструального циклу, корелює переважно з числом преантральних фолікулів, тобто з реальним оваріальним резервом. Так, зниження рівня АМГ спостерігалось зі збільшенням віку. В обстеженій нами групі жінок із безпліддям, асоційованим з малими формами зовнішнього ГЕ, значення АМГ мали тенденцію до зниження.

Отже, рівень АМГ є маркером оцінки віку яєчника (стану пулу премоурдальних фолікулів) і/або може бути прогно-

стичною оцінкою при безплідді, зумовленому малими формами зовнішнього ГЕ, що дозволить сформулювати нові уяви про вплив зовнішнього ГЕ на стан овариального резерву.

3. Гіперестрогенний стан спостерігався частіше в жінок із безпліддям при малих формах ГЕ та супроводжувався зниженням рівнів ФСГ та ЛГ.

4. У жінок при малих формах ГЕ відзначається зниження T_3 , T_4 , що свідчить про дефіцит йоду, оскільки обстежені жінки проживають на території, яка є ендемічною зоною з тиреопатій.

Роль антимюллерового гормона в оценке овариального резерва при бесплодии, ассоциированном с малыми формами генитального эндометриоза

О.С. Захаренко, А.М. Юзько, Л.В. Захаренко

В статье приведены данные гормонального гомеостаза у женщин с бесплодием при наружном генитальном эндометриозе (ГЭ). Результаты проведенных исследований свидетельствуют о негативном влиянии ГЭ на состояние репродуктивного здоровья женщин. **Ключевые слова:** генитальный эндометриоз, бесплодие, репродуктивная функция, овариальный резерв.

Role antymullerovoho hormone in the evaluation of ovarian reserve in infertility associated with small forms of endometriosis

O.S. Zaharenko, O.M. Yuzko, L.V. Zaharenko

The paper presents the findings pertaining to hormonal homeostasis in women with sterility in case of external genital edometriosis. The results of the investigations carried out by the author are indicative of a negative influence of genital endometriosis on the state of the reproductive health of women.

Key words: genital endometriosis, sterility, reproductive function.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бебия З.Н., Орлов В.М. Антимюллеровый фактор. Журн. акуш. и жен. бол. – 1999. – № 2. – С. 66–70.
2. Боярский К.Ю. Роль показателей овариального резерва при лечении бесплодия ЭКО и ПЭ. В кн.: Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузьмичева. – М., 2005. – С. 53–61.
3. Боярский К.Ю. Функциональные тесты, определяющие овариальный резерв, и вспомогательные репродуктивные технологии // Пробл. репрод. – 1998. – № 3. – С. 26–31.
4. Назаренко Т.А., Волкова Н.И., Мишинева Н.Г., Соловьева Н.Г. Оценка овариального резерва у женщин репродуктивного возраста и его значение в прогнозировании успеха лечения бесплодия // Пробл. репрод. – 2005. – № 2. – С. 56–59.
5. Никитин А.И. Некоторые вопросы фолликуло- и оогенеза, оплодотворение при проведении процедуры вспомогательной репродукции / В кн.: Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / Под. ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузьмичева. – М., 2005. – С. 33–43.
6. Черных В.Б., Курило Л.Ф. Синдром миоллеровых протоков (обзор литературы) // Пробл. репрод. – 2001. – № 4. – С. 20–23.
7. De Vet A., Lave J.S. et al. Antimullerian hormone serum levels: a putative marker for ovaian aging // FFertil Steril. – 2002. – V. 77. – P. 357–362.
8. Fanchin R., Schonauer L.M., Righini C. et al. Serum anti-Mullerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation // Hum Reprod. – 2003. – V. 18: 2. – P. 328–332.
9. Fanchin R., Schonauer L.M., Righini C. et al. Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3 // Hum Reprod. – 2003. – V. 18: 2. – P. 323–327.
10. Penarrubia J., Fabregues F., Manau D. et al. Basal and pregnancy in assisted reproductive technology cycles stimulated with gonadotropin – releasing hormone agonist – gonadotropin treatment // Hun Reprod. – 2005. – V. 120: 4. – P. 915–922.
11. Seifer D., MacLaughlin D. et al. Early follicular serum mullerian – inhibiting substance levels are associated with ovarian response during art cycles // Fertil. – 2002. – V. 77. – P. 468–477.