

Роль антимюллерового гормона в диагностике синдрома поликистозных яичников в подростковом возрасте (обзор литературы)

Проф. Е.Л. СОБОЛЕВА, Е.С. ВЛАСОВА, д.м.н. И.Е. ЗАЗЕРСКАЯ

ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) является наиболее частой причиной гиперандрогении у женщин. Критерии диагностики СПЯ у лиц репродуктивного возраста до настоящего времени являются предметом спора. Диагностика СПЯ у подростков сопряжена с еще большими трудностями, так как многие его проявления присущи и нормальному пубертату. Все большее внимание уделяется поиску новых маркеров СПЯ у подростков, одним из которых может быть антимюллеров гормон. Однако данные о его диагностической ценности противоречивы, что требует проведения более масштабных исследований.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, гирсутизм, девочки-подростки, антимюллеров гормон, ановуляция.

The role of anti-Müllerian hormone in the diagnostics of polycystic ovary syndrome in adolescence (review)

E.L. SOBOLEVA, E.S. VLASOVA, I.E. ZAZERSKAYA

Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common cause of hyperandrogenism in women. The criteria for diagnosis in women of reproductive age at present are subject to dispute. At the same time, diagnosis in adolescent girls is associated with even greater challenges, since many of the manifestations of the disease are a manifestation of normal puberty. In the absence of clear criteria for diagnosis in adolescence, more attention is paid to the search for new markers PCOS, one of which may be anti-Müllerian hormone. However, data on its diagnostic value is currently controversial, which calls for more extensive research in order to develop specific criteria for the diagnosis PCOS in teenagers

Keywords: polycystic ovary syndrome, adolescence girls, anti-müllerian hormone, hirsutism, anovulation.

doi: 10.14341/probl201662456-59

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) остается одной из ведущих проблем гинекологической эндокринологии. Частота его встречаемости составляет 6—15% среди женщин репродуктивного возраста [1], причем СПЯ является наиболее частой (до 82% случаев) причиной гиперандрогении у женщин. Актуальность проблемы определяется распространенностью СПЯ, отсутствием единого мнения о его этиологии и патогенезе, критериях диагностики, также тактике лечения.

Первое определение СПЯ было дано в 1990 г. Национальным институтом здоровья США. Рекомендовались следующие диагностические критерии СПЯ: клинические или биохимические признаки гиперандрогении, хроническая ановуляция или нарушение менструального цикла при исключении других причин гиперандрогении [2]. В 2003 г. в практику были внедрены критерии Роттердамского консенсуса [3], согласно которым СПЯ диагностировался при наличии двух из трех признаков: олиго/ановуляции, клинической и/или биохимической гиперандрогении и поликистозных яичников, опять-таки при исключении других возможных

причин гиперандрогении. Диагностические критерии СПЯ у девочек-подростков всегда вызывали много вопросов. Действительно, при вступлении девочки в пубертатный период клинические признаки СПЯ могут изменяться, а часть из них может быть проявлением нормального пубертата.

На третьем Консенсусе по вопросам СПЯ в 2012 г. (Amsterdam ESHRE/ ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group) рассматривались вопросы диагностики СПЯ в подростковом возрасте [1].

Сведения об авторах:

Соболева Елена Леонидовна — д.м.н., проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Санкт-Петербург, Россия;
e-mail: doclena@inbox.ru;

Зазерская Ирина Евгеньевна — д.м.н., зам. дир. Института перинатологии и педиатрии по научной работе, зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Санкт-Петербург, Россия;
e-mail: zazera@mail.ru;

Власова Елена Сергеевна — клин. орд. каф. акушерства и гинекологии ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Санкт-Петербург, Россия;
e-mail: ElenaVlasova90@mail.ru

Наиболее отчетливым проявлением гиперандрогении был признан гирсутизм. Гиперандрогения — классический признак СПЯ — обычно проявляется уже в пубертате. Для постановки диагноза в этих случаях целесообразно опираться не только на клинические проявления гиперандрогении, но и повышенный уровень андрогенов в крови. Однако референсных значений этого уровня для подростков не существует.

Согласно Роттердамским критериям, одним из ключевых элементов в диагностике СПЯ у взрослых женщин является хроническая ановуляция, сочетающаяся с олигоменореей или вторичной аменореей. Однако хроническая ановуляция и нерегулярный менструальный цикл очень распространены в подростковом возрасте. Около 40—50% девочек-подростков имеют ановуляторные циклы [4, 5]. Частота встречаемости овуляторных циклов нарастает с увеличением гинекологического возраста: с 23 до 35% в течение 1-го года после менархе, и до 63—65% на 5-й год после менархе [4, 5]. У половины подростков с олигоменореей или вторичной аменореей имеет место ановуляция. Показано, что предикторами постоянной олигоменореи не являются ни повышенные уровни ЛГ и андрогенов, ни картина поликистозных яичников по данным УЗИ. Постоянная олигоменорея была установлена у 43% девочек с нормальным уровнем андрогенов, у 40% девочек с нормальным уровнем ЛГ и у 44% девочек с нормальной морфологией яичников. Подобно этому, о постоянстве олигоменореи нельзя судить на основании инсулинорезистентности или повышенного индекса массы тела (ИМТ). В то же время повышенный ИМТ является наиболее важным фактором риска сохранения ановуляции. УЗИ-критерии СПЯ, особенно при использовании абдоминального (а не вагинального датчика), в подростковом возрасте весьма ненадежны. Кроме того, в подростковом периоде могут быть диагностированы мультифолликулярные яичники, что является определенным этапом их развития, а не проявлением заболевания. S.Venturoli и соавт. [7], обследовавшие 73 подростков с нарушением менструального цикла, обнаружили поликистоз яичников в 41% случаев, 36% имели нормальные яичники, а 23% — мультифолликулярные.

В настоящее время рекомендуется диагностировать СПЯ только при наличии всех трех признаков, указанных в Роттердамском консенсусе [1]. При диагностике гиперандрогении, вероятно, лучше ориентироваться на уровень андрогенов в крови (определяемый чувствительными методами), чем на такие клинические симптомы, как акне и алопеция. Прогрессирующий гирсутизм, тем не менее, сохраняет диагностическое значение. Для диагноза СПЯ необходимо, чтобы нарушение менструального цикла сохранялось и через 2 года после менархе, а поликистоз яичников должен устанавливаться толь-

ко при увеличенном их объеме ($>10\text{ см}^3$). Число фолликулов в яичниках в подростковом возрасте не может быть критерием диагностики. После 18 лет целесообразен пересмотр диагноза.

Такие клинические проявления СПЯ, как гирсутизм и избыток массы тела, негативно влияют на качество жизни подростков, их самооценку и социальную адаптацию. Это может отразиться на психическом состоянии, приводя к развитию в дальнейшем расстройств в сексуальной сфере, депрессий и тревожных состояний [8]. Поэтому проблема своевременной диагностики СПЯ в подростковом возрасте крайне актуальна.

В качестве возможного маркера СПЯ все чаще рассматривается антимюллеров гормон (АМГ). Димерный гликопротеин АМГ (семейство трансформирующего фактора роста β) кодируется геном, состоящим из 5 экзонов [9], который локализуется на хромосоме 19p13.3 [10]. АМГ связывается со специфичным рецептором II типа (АМГ-RII), ген которого расположен на хромосоме 12 p13 [11]. АМГ-RII представляет собой трансмембранный белок, экспрессируемый в мезенхимальных клетках Мюллерового протока, клетках гранулезы яичника и клетках Сертоли и Лейдинга яичка [12]. Продуцируемый клетками гранулезы яичников, АМГ отражает количество преантральных и антральных фолликулов. Продукция АМГ продолжается до достижения фолликулом диаметра 8 мм [13, 14]. При увеличении числа антральных фолликулов продукция АМГ возрастает, и поэтому его уровень в сыворотке при СПЯ оказывается повышенным [15, 16].

P. Pigny и соавт. [17] подтвердили высокую специфичность (92%) и чувствительность (67%) повышенного уровня АМГ в качестве диагностического критерия СПЯ. Пороговый уровень гормона в сыворотке принимался равным 8,4 нг/мл. По данным D. Dewailly и соавт. [18], пороговым уровнем является 5 нг/мл (чувствительность — 92%, специфичность — 97%). Похожие данные были получены и другими авторами [19—21]. У подростков диагностическая специфичность повышенного уровня АМГ (пороговое значение — 8 нг/мл) составляла только 70%, а чувствительность — 61,7% [22]. По данным R. Hart и соавт. [23], специфичность повышенного уровня АМГ для прогнозирования СПЯ у подростков составляет $<70\%$, а чувствительность — 50%. Пороговый уровень АМГ у подростков неизвестен; его концентрация в сыворотке колеблется в широких пределах и зависит от чувствительности и специфичности метода определения.

В ряде исследований [24—27] показано, что уровень АМГ положительно коррелирует с уровнем тестостерона и андростендиона, а также с индексом свободных андрогенов, но не с наличием ожирения или инсулинорезистентности. Наиболее масштабное исследование среди подростков проведено в

Финляндии в 1986 г. [28]. У тех женщин, у которых в 26 лет имел место гирсутизм или был диагностирован СПЯ, в подростковом возрасте (16 лет) уровень АМГ был более высоким, чем у женщин без избыточного оволосения. L.Cui и соавт. [29] выявили у детей отрицательную корреляцию между уровнями АМГ и тестостерона; однако в пубертатном и репродуктивном периодах эта корреляция приобретала положительный знак. Корреляция между уровнем АМГ и ИМТ отсутствовала [30]. M. Pawelczak и соавт. [31] постулировали наличие связи между уровнем АМГ в сыворотке и размерами яичников, а также распределением фолликулов по периферии у подростков с СПЯ. Авторы предложили использовать уровень АМГ в качестве маркера состояния яичников при недоступности точного УЗИ. Y. Siow и соавт. [32] показали, что у девочек с СПЯ уровень АМГ выше, чем у девочек с регулярным менструальным циклом. Повышенный уровень АМГ предлагалось расценивать как раннее проявление СПЯ.

Заключение

Вопрос о том, является ли повышенный уровень АМГ диагностическим маркером СПЯ у подростков, в настоящее время не имеет однозначного ответа. Исследования на эту тему немногочисленны и проведены на небольших выборках. Граница подросткового периода для девочек нередко продлевается до 21 года, что в России считается уже репродуктивным возрастом. Необходимы дальнейшие исследования на более крупных популяционных выборках подростков с СПЯ. Разработка специфичных диагностических критериев СПЯ у подростков остается приоритетным направлением в эндокринной гинекологии.

Информация о финансировании и конфликте интересов.

Обзорно-аналитическая работа по подготовке статьи проведена на личные средства авторов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012; 97(1):28-38.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.024
2. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, eds. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell. 1992;377-384.
3. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1):19-25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.004
4. Metcalf MG, Skidmore DS, Lowry GF, Mackenzie JA. Incidence of ovulation in the years after the menarche. *J Endocrinol*. 1983;97(2):213-219. doi: 10.1677/joe.0.0970213
5. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, et al. Menstrual irregularities in adolescents: hormonal pattern and ovarian morphology. *Horm Res*. 1986;24(4):269-279. doi: 10.1159/000180567
6. van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB, et al. Predictive value of menstrual cycle pattern, body mass index, hormone levels and polycystic ovaries at age 15 years for oligo-amenorrhoea at age 18 years. *Hum Reprod*. 2004;19(2):383-392. doi: 10.1093/humrep/deh079
7. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, et al. Longitudinal change of sonographic ovarian aspects and endocrine parameters in irregular cycles of adolescence. *Pediatr Res*. 1995;38(6):974-980. doi: 10.1203/00006450-199512000-00024
8. Довженко Т.В., Ильина Н.А., Гродницкая Е.Э. Проблема психических нарушений при синдроме поликистозных яичников. // *Социальная и клиническая психиатрия*. — 2015. — Т. 25. — № 2. — С. 94-100. [Dovzhenko TV, Ilyina NA, Grodnitskaya EE. Mental disorders in persons with polycystic ovary syndrome. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya*. 2015;25(2):94-100. (In Russ.)].
9. Cate RL, Mattaliano RJ, Hession C, et al. Isolation of the bovine and human genes for Müllerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells. *Cell*. 1986;45(5):685-698. doi.org/10.1016/0092-8674(86)90783-X
10. Cohen-Haguenaer O, Picard JY, Mattéi MG, et al. Mapping of the gene for anti-Müllerian hormone to the short arm of human chromosome 19. *Cytogenet. Cell Genet*. 1987;44(1):2-6. doi: 10.1159/000132332
11. Imbeaud S, Faure E, Lamarre I, et al. Insensitivity to anti-Müllerian hormone due to a mutation in the human anti-Müllerian hormone receptor. *Nat Genet*. 1995;11:382-388. doi: 10.1038/ng1295-382
12. Josso N, Clemente N. Transduction pathway of anti-Müllerian hormone, a sex-specific member of the TGF- β family. *Trends Endocrinol Metab*. 2003;14(2):91-97. doi: 10.1016/S1043-2760(03)00005-5
13. Weenen C, Laven JS, von Bergh AR, et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod*. 2004;10(2):77-83. doi: 10.1093/molehr/gah015
14. Jeppesen JV, Anderson RA, Kelsey TW, et al. Which follicles make the most anti-Müllerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. *Mol Hum Reprod*. 2013;19(8):519-527. doi: 10.1093/molehr/gat024
15. Laven JS, Mulders AG, Visser JA, et al. Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):318-323. doi.org/10.1210/jc.2003-030932
16. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, et al. Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(1):240-245. doi: 10.1210/jc.2006-1582
17. Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum anti-Müllerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(3):941-945. doi: 10.1210/jc.2005-2076
18. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod*. 2011;26(11):3123-3129. doi: 10.1093/humrep/der297
19. Ilidromiti S, Kelsey TW, Anderson RA, Nelson SM. Can anti-Müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syn-

- drome? A systematic review and metaanalysis of extracted data. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2013;98(8):3332-3340. doi: 10.1210/jc.2013-1393
20. Eilertsen TB, Vanky E, Carlsen SM. Anti-Mullerian hormone in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: can morphologic description be replaced? *Hum Reprod.* 2012;27(8):2494-2502. doi: 10.1093/humrep/dep213
 21. Гродницкая Е.Э., Щербатюк Ю.В., Бендусов И.А., и др. Антимюллеров гормон как маркер синдрома поликистозных яичников. // *Проблемы репродукции.* — 2013. — №6. — С.27-30. [Grodniatskaia EE, Shcherbatiuk YuV, Bendusov IA, et al. Anti-müllerian hormone as a diagnostic marker of polycystic ovary syndrome. *Modern reproductive technologies.* 2013;(6):27-30. (In Russ.)].
 22. Li L, Chen X, Mo Y, et al. Elevated serum anti-mullerian hormone in adolescent and young adult Chinese patients with polycystic ovary syndrome. *Wien Klin Wochenschr.* 2010;122(17):519-524. doi: 10.1007/s00508-010-1426-x
 23. Hart R, Doherty DA, Norman RJ, et al. Serum anti-mullerian hormone (AMH) levels are elevated in adolescent girls with polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Fertil Steril.* 2010;94(3):1118-1121. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.11.002
 24. Piltonen T, Morin-Papunen L, Koivunen R, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2005;20(7):1820-1826. doi: 10.1093/humrep/deh850
 25. Nardo LG, Yates AP, Roberts SA, et al. The relationships between AMH, androgens, insulin resistance and basal ovarian follicular status in non-obese subfertile women with and without polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2009;24(11):2917-2923. doi: 10.1093/humrep/dep225
 26. Carlsen SM, Vanky E, Fleming R. Anti-Müllerian hormone concentrations in androgen-suppressed women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2009;24(7):1732-1738. doi: 10.1093/humrep/dep074
 27. Piouka A, Farmakiotis D, Katsikis I, et al. Anti-Mullerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels. *Am J Phys Endocrinol Metab.* 2009;296(2):E238-E243. doi: 10.1152/ajpendo.90684.2008
 28. Pinola P, Morin-Papunen LC, Bloigu A, et al. Anti-Müllerian hormone: correlation with testosterone and oligo- or amenorrhoea in female adolescence in a population-based cohort study. *Hum Reprod.* 2014;29(10):2317-2325. doi: 10.1093/humrep/deu182
 29. Cui L, Qin Y, Gao X, et al. Antimullerian hormone: correlation with age and androgenic and metabolic factors in women from birth to postmenopause. *Fertil Steril.* 2016;105(2):481-485e.1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.10.017
 30. Cengiz H, Ekin M, Dagdeviren H, et al. Comparison of serum anti-Müllerian hormone levels in normal weight and overweight-obese adolescent patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;180:46-50. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.06.018
 31. Pawelczak M, Kenigsberg L, Milla S, et al. Elevated serum anti-Müllerian hormone in adolescents with polycystic ovary syndrome: relationship to ultrasound features. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(9-10):983-989. doi: 10.1515/jpem-2012-0013
 32. Siow Y, Kives S, Hertweck P, et al. Serum Müllerian-inhibiting substance levels in adolescent girls with normal menstrual cycles or with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2005;84(4):938-944. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.02.052