

РОЛЬ ФАКТОРОВ ФОЛЛИКУЛОГЕНЕЗА В ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ ОВАРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ГИПЕРАНДРОГЕНИЕЙ

Московкина А.В.¹, Пузикова О.З.¹

¹Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, e-mail: moskangel@bk.ru

Проведена оценка клинико-диагностического значения антимюллерова гормона и фоллистатина в качестве маркеров овариальной дисфункции у девочек-подростков с синдромом гиперандрогении. Повышение уровня фоллистатина и антимюллерова гормона (АМГ) у пациенток с гиперандрогенией и нерегулярным менструальным циклом коррелировало с повышенным уровнем андрогенов, наличием клинических и эхографических признаков овариальной дисфункции. Полученные данные свидетельствуют о начальных стадиях формирования синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) у подростков с синдромом гиперандрогении (СГА). Прямая корреляция уровня фоллистатина с показателями андрогенов у пациенток с СГА подтверждает патогенетическую связь между гиперандрогенией и нарушением фолликулогенеза в яичниках, наиболее сильная связь была выявлена с уровнем адреналовых андрогенов – ДГЭА и ДГЭА-С. Повышенный уровень АМГ и/или фоллистатина у пациенток с регулярным менструальным циклом и клинической гиперандрогенией следует считать маркером субклинической формы дисфункции яичников, выделив этих пациенток в группу риска по формированию СПКЯ. Правомочность выделения различных степеней тяжести овариальной дисфункции в зависимости от показателей фолликулогенеза подтверждается наличием четкой прямой корреляции АМГ с количеством антральных фолликулов, то есть накоплением выраженных морфофункциональных изменений в яичниках. На основании полученных показателей нами предложена классификация синдрома гиперандрогении у девочек-подростков в зависимости от выраженности овариальной дисфункции на основании повышения уровня АМГ или фоллистатина. Оценка степени тяжести овариальной дисфункции на основании определения уровня АМГ и/или фоллистатина позволит разработать дифференцированные подходы к определению тактики лечения, что даст возможность предотвращать развитие репродуктивных нарушений с исходом в СПКЯ.

Ключевые слова: антимюллеров гормон, фоллистатин, гиперандрогения, девочки-подростки, овариальная дисфункция.

ROLE OF FOLLICULOGENESIS FACTORS IN THE EVALUATION OF OVARIAN DYSFUNCTION IN HYPERANDROGENIC ADOLESCENT GIRLS

Moskovkina A.V.¹, Puzikova O.Z.¹

¹Scientific and Research Institute of Obstetrics and Pediatrics Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, e-mail: moskangel@bk.ru

The clinical and diagnostic value of antimullerian hormone and follistatin as markers of ovarian dysfunction in adolescent girls with hyperandrogenia syndrome was assessed. An increase in the levels of follistatin and AMH in patients with hyperandrogenism and irregular menstrual cycles correlated with an increased level of androgens, the presence of clinical and echographic signs of ovarian dysfunction. The obtained data testify to the initial stages of the formation of the polycystic ovary syndrome (PCOS) in adolescents with hyperandrogenism. A direct correlation of the level of follistatin with the androgen indices in patients with MHA confirms the pathogenetic relationship between hyperandrogenism and folliculogenesis in the ovaries, the strongest link was revealed with the level of adrenal androgens - DHEA and DHEA-C. Elevated levels of AMH and / or follistatin in patients with a regular menstrual cycle and clinical hyperandrogenism should be considered a marker of subclinical form of ovarian dysfunction, highlighting these patients as a risk group for the formation of PCOS. Eligibility for the isolation of various degrees of severity of ovarian dysfunction, depending on the indices of folliculogenesis, is confirmed by the presence of a clear direct correlation of AMH with the number of antral follicles, that is, the accumulation of pronounced morpho-functional changes in the ovaries. On the basis of the obtained indices, we proposed a classification of the syndrome of hyperandrogenia in adolescent girls, depending on the severity of ovarian dysfunction based on an increase in the level of AMH or follistatin. Evaluation of the severity of ovarian dysfunction on the basis of determining the level of AMH and / or follistatin will allow to develop differentiated approaches to the definition of treatment tactics, which will make it possible to prevent the development of reproductive disorders with the outcome in PCOS.

Keywords: antimullerian hormone, follistatin, hyperandrogenism, adolescent girls, ovarian dysfunction.

Выявление нарушений репродуктивной функции на раннем этапе является важной задачей гинекологической эндокринологии. Синдром гиперандрогении (СГА) – одна из причин, вызывающих нарушения в различные возрастные периоды жизни женщины. К сожалению, явной проблемой оценки тяжести и разработки методов коррекции является то, что различные клинические симптомы СГА на определенном возрастном этапе могут быть вариантами физиологической нормы [1]. В связи с этим исследования факторов, влияющих на фолликулогенез на фоне имеющейся гиперандрогении, представляют особый интерес. Данные многочисленных исследований свидетельствуют о патогенетической связи между повышением уровня антимюллера гормона (АМГ) и синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) у женщин [2; 3]. В литературе ведется дискуссия о верхнем пределе значений АМГ в качестве маркера СПКЯ у женщин. Называются значения (с различной степенью специфичностью и достоверности) – от 3,15 до 8,4 ng/ml [4; 5]. Исследование АМГ при различных вариантах течения СПКЯ выявило, что самые высокие уровни АМГ были обнаружены в случаях, когда присутствовали наиболее выраженные его формы, охватывающие все три основных диагностических критерия синдрома [6].

Также одним из факторов, влияющих на фолликулогенез, является фоллистатин – полипептид, выделенный в фолликулярной жидкости. Есть основания предполагать, что именно генетически детерминированные изменения секреции фоллистатина играют ключевую роль в нарушении фолликулогенеза при гиперандрогении. Кроме того, по данным Urbanek et al., изучивших 37 кандидатных генов СПКЯ, полиморфизм гена фоллистатина показал наиболее сильную связь с гормональными и метаболическими проявлениями этого заболевания [7]. Таким образом, накопленные данные свидетельствуют о важном клинко-диагностическом значении АМГ и фоллистатина у женщин с СПКЯ [8]. Однако сообщения, посвященные исследованию маркеров фолликулогенеза у подростков, носят единичный характер, в связи с чем представлялось актуальным комплексное изучение маркеров фолликулогенеза у девочек с СГА с учетом наличия или отсутствия овариальной дисфункции.

Цель исследования: оценить клинко-диагностическое значение АМГ и фоллистатина в качестве маркеров тяжести овариальной дисфункции при синдроме гиперандрогении у девочек-подростков.

Материалы и методы исследования

Проведено обследование 125 девочек-подростков в возрасте от 15 до 17 лет (средний возраст $16,1 \pm 0,2$), имеющих гинекологический возраст более 2 лет (время, прошедшее с момента менархе) и нормальный индекс массы тела. 1-ю группу составили 61 пациентка 15-17 лет с регулярным менструальным циклом, проявлениями андрогензависимой дермопатии

(акне, гирсутизм). Во 2-ю группу были включены 64 девочки-подростка 15-17 лет с проявлениями андрогензависимой дерматопии и нарушениями менструального цикла по типу олигоменореи и вторичной аменореи. В 3-ю (контрольную) группу вошли 30 обследуемых 15–17 лет с нормальным менструальным циклом и без клинических проявлений гиперандрогении. Обследование осуществлялось по единому протоколу, включавшему исследование в сыворотке крови содержания АМГ в нг/мл и фоллистатина в пг/мл методом хемилюминесцентного иммуноферментного анализа (ИФА). Функциональное состояние гипофиза, яичников и надпочечников также оценивалось методом ИФА по уровню базальных показателей свободного тестостерона (Тсв), дегидроэпиандростерона (ДГЭА), дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С), андростендиона (Δ4А), 17-гидроксипрогестерона (17-ОП), дигидротестостерона (ДГТ) в крови на 4-5 день менструального цикла. При длительной задержке менструации фаза менструального цикла условно определялась по толщине М-эхо. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием прикладной программы MedCalc 11.4.2., непараметрического корреляционного анализа по Спирмену. Достоверность показателей определена по коэффициенту Стьюдента (t). За критический уровень значимости принято значение $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что у всех пациенток с СГА медиана АМГ была достоверно выше по сравнению с данными контрольной группы [5,9 (4,90; 8,10) нг/мл и 3,8 (2,10; 5,30) нг/мл соответственно, $p=0,0002$]. У пациенток 1-й группы (табл. 1) медиана АМГ была несколько выше, чем в группе контроля, однако статистически значимых отличий не имела. У пациенток 2-й группы уровень АМГ был выше, чем в 1-й группе, в 1,8 раза ($p=0,0005$) и превышал значения контроля в 2,1 раза ($p=0,00007$), что свидетельствовало о нарастании количества преантральных фолликулов у пациенток с гиперандрогенией и нарушениями менструального цикла. Содержание АМГ находилось в пределах нормативных показателей только у 20,8% пациенток с СГА, тогда как в группе контроля – у 93,3% девочек-подростков ($p=0,001$). При этом зафиксировано повышение АМГ выше верхней границы референтных значений у 18,0% пациенток 1-й группы и у 67,1% 2-й клинической группы ($p=0,0003$).

Таблица 1

Показатели АМГ и фоллистатина у девочек-подростков обследуемых групп

| Группы обследуемых | АМГ (нг/мл) | Фоллистатин (пг/мл) |
|--------------------|-------------|---------------------|
| 1-я группа (n=61) | | |

| | | |
|---------------------------|---------------------|-------------------------|
| | 4,4 (3,80; 5,60) | 505,0 (360,0;624,0) |
| 2-я группа (n=64) | 8,0 (6,20;12,3) | 741,5 (193,5;1457,0) |
| Контрольная группа (n=30) | 3,8 (2,10; 5,10) | 513,3 (390,0;716,0) |
| p ₁ | 0,8 | 0,5 |
| p ₂ | 0,00007 | 0,0001 |
| p ₃ | 0,0005 | 0,006 |

Примечания: p – статистические различия между группами: p₁ – 1-й и контрольной группой; p₂ – 2-й и контрольной группой; p₃ – 1-й и 2-й группой.

Результаты показателей АМГ в контрольной группе, принятых за норму, соответствовали значениям от 1,5 до 5,2 нг/мл. В некоторых исследованиях было показано, что определение АМГ может заменить ультразвуковой подсчет числа фолликулов, что особенно важно у тех пациенток, которым сложно произвести ультразвуковое исследование яичников [9]. В нашем исследовании во 2-й группе пациенток уровень АМГ коррелировал с количеством мелких и средних фолликулов в эхографических срезах яичников (R=0,65, p=0,03), тогда как в 1-й группе и у здоровых подростков подобной связи не прослеживалось. В 1-й группе пациенток достоверной взаимосвязи между концентрацией АМГ и показателями 17-ОП, ДГЭА-С, ДГТ, Δ4А, Тсв не зафиксировано, что указывало на отсутствие отчетливого негативного воздействия гиперандрогении на показатели овариальной функции в этой группе (табл. 2).

Таблица 2

Показатели корреляционной связи уровня АМГ с показателями андрогенов
у обследуемых клинических групп

| Показатели Группы | 17-ОП | | ДГЭА | | ДГЭА-С | | Тсв | | Δ4А | | ДГТ | |
|----------------------|-------|------|------|------|--------|------|------|-------|------|------|------|------|
| | R | p | R | p | R | p | R | p | R | p | R | p |
| 1-я группа | 0,20 | 0,47 | 0,85 | 0,05 | 0,09 | 0,75 | 0,13 | 0,64 | 0,16 | 0,66 | 0,25 | 0,28 |
| 2-я группа | 0,15 | 0,07 | 0,72 | 0,03 | 0,26 | 0,05 | 0,40 | 0,001 | 0,81 | 0,05 | 0,01 | 0,96 |

Примечания. R – коэффициент корреляции по Спирмену; знак (-) свидетельствует об обратной корреляционной связи; отсутствие знака – о прямой корреляционной связи;
p – значимость корреляционной связи по Спирмену.

В то же время во 2-й группе выявлялась отчетливая прямая связь между уровнем АМГ и показателями андрогенов в крови, что подтверждало негативное воздействие повышенной продукции андрогенов на овариальную функцию у данной категории пациенток [10]. Наличие положительной корреляции АМГ с эхографическим количеством незрелых фолликулов в этой группе подтверждало возможность использования АМГ в качестве предиктора формирующегося синдрома поликистозных яичников у пациенток с гиперандрогенией.

Исследование концентрации фоллистатина у пациенток с СГА выявило статистически значимое превышение контрольных значений [725,0, (193,5; 1457,7) пг/мл и 513,3 (390,0; 716,0) пг/мл соответственно ($p=0,004$)]. По данным различных авторов, у здоровых девочек в пубертате фоллистатин колеблется в пределах 200-600 нг/мл [11]. В группе условно здоровых девочек не отмечено случаев превышения данного диапазона значений, тогда как в 1-й группе установлены повышенные значения фоллистатина в 31,1% случаев, а во 2-й группе – в 42,1% случаев ($p=0,9$). При этом у девочек-подростков 2-й клинической группы медиана фоллистатина была достоверно выше соответствующих значений пациенток 1-й группы и превышала показатели группы контроля ($p=0,006$ и $p=0,0001$ соответственно).

Повышение концентрации фоллистатина в крови выше референсных пределов встречалось у 30% девочек 1-й группы и больше трети пациенток 2-й группы, что практически не отмечено в группе контроля. Интересен тот факт, что, по нашим данным, уровень фоллистатина не коррелировал с показателями АМГ. Более того, среди пациенток с высокими значениями фоллистатина в крови (более 1000 пг/мл) не отмечено ни одного случая повышения АМГ выше референсных пределов. И, напротив, среди пациенток с высокими значениями АМГ (более 10 нг/мл) не отмечено ни одного случая повышения фоллистатина выше контрольных пределов. Подобные расхождения объяснимы с точки зрения различного происхождения этих маркеров фолликулогенеза, но ставит новые вопросы относительно патогенетической значимости фоллистатина при развитии СПКЯ.

Выявленная прямая корреляция уровня фоллистатина с показателями андрогенов у пациенток с СГА подтверждает патогенетическую связь между гиперандрогенией и нарушением фолликулогенеза в яичниках, причем наиболее сильная связь была выявлена с уровнем адrenaловых андрогенов – ДГЭА и ДГЭА-С (табл. 3).

Таблица 3

Результаты корреляционной связи фоллистатина с показателями андрогенов
у обследуемых клинических групп

| Показатели Группы | 17-ОП | | ДГЭА | | ДГЭА-С | | Тсв | | Δ4А | | ДГТ | |
|----------------------|-------|------|------|-------|--------|------|------|------|-------|------|-------|------|
| | R | p | R | p | R | p | R | p | R | p | R | p |
| 1-я группа | 0,52 | 0,06 | 0,69 | 0,05 | 0,37 | 0,06 | 0,39 | 0,08 | 0,70 | 0,05 | 0,23 | 0,34 |
| 2-я группа | 0,17 | 0,05 | 0,79 | 0,003 | 0,23 | 0,02 | 0,78 | 0,01 | -0,19 | 0,65 | -0,24 | 0,33 |

Примечания. R – коэффициент корреляции по Спирмену;
знак (-) свидетельствует об обратной корреляционной связи; отсутствие знака – о прямой корреляционной связи;
p – значимость корреляционной связи по Спирмену.

Правомочность выделения различных степеней тяжести овариальной дисфункции в зависимости от показателей фолликулогенеза подтверждается наличием прямой корреляции АМГ с количеством антральных фолликулов при СПКЯ [12]. Cut-off концентрации АМГ в крови 10 нг/мл предлагается рядом авторов в качестве критерия степени тяжести СПКЯ у женщин [13].

На основании полученных показателей нами предложена классификация синдрома гиперандрогении у девочек-подростков в зависимости от выраженности овариальной дисфункции, выделив в каждой клинической группе по 2 подгруппы на основании повышения уровня АМГ или фоллистатина.

Подгруппа 1А – подростки с наличием андрогензависимой дерматии, регулярным м/циклом и нормальным уровнем АМГ и фоллистатина формируют категорию пациенток с отсутствием овариальной дисфункции.

Подгруппа 1Б – подростки с наличием андрогензависимой дерматии, регулярным м/циклом, но имеющие повышенный уровень АМГ более 5 нг/мл и/или фоллистатина более 600 пг/мл, формируют категорию пациенток с субклинической формой овариальной дисфункции.

Подгруппа 2А – подростки с наличием андрогензависимой дерматии, нерегулярным м/циклом, но имеющие нормальный или повышенный до 10 нг/мл уровень АМГ, нормальный или повышенный до 1000 пг/мл уровень фоллистатина, формируют категорию пациенток с легкой формой овариальной дисфункции.

Подгруппа 2Б – подростки с наличием андрогензависимой дерматии, нерегулярным м/циклом, имеющие повышенный уровень АМГ более 10 нг/мл, формируют категорию пациенток с тяжелой формой овариальной дисфункции. Следует отметить, что все пациентки с вторичной аменореей вошли в данную подгруппу.

Таким образом, у девочек-подростков с СГА выявлено достоверное повышение

маркеров фолликулогенеза, коррелирующее с высоким уровнем андрогенов в крови, что свидетельствует о начальных стадиях формирования СПКЯ у данного контингента пациенток. Разнонаправленное повышение уровня фоллистатина и АМГ дает основание обсуждать различные механизмы или стадии патологического процесса, сопровождающие формирование хронической ановуляции. При регулярном менструальном цикле повышение АМГ или фоллистатина можно считать маркером наличия субклинической дисфункции яичников и выделить этих пациенток в группу риска по формированию в последующем СПКЯ, что позволит своевременно проводить превентивную коррекцию и предотвращать развитие овариальной дисфункции. Стратификация пациентов, имеющих нарушения менструального цикла, в зависимости от степени выраженности овариальной дисфункции на основании определения уровня АМГ и/или фоллистатина позволит разработать дифференцированные подходы к определению тактики лечения, что даст возможность предотвращать развитие более тяжелых форм овариальных нарушений с развитием СПКЯ.

Список литературы

1. Уварова Е.В. Патогенетические аспекты и современные возможности коррекции гиперандрогенных проявлений у девочек-подростков // Лечащий врач. 2008. № 3. С. 75–89.
2. Александрова Н.В., Марченко Л.А. Современные подходы к оценке овариального резерва у женщин с преждевременной недостаточностью яичников (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2007. № 2. С. 22–29.
3. Дедов И.И., Андреева Е.Н. Синдром поликистозных яичников. Практические рекомендации для врачей. М.: ИТМ, 2009. С. 4–5.
4. Budi W., Maidarti M. et al. Anti-mullerian hormone as a diagnostic and prognostic tool for PCOS patients. J. Assist. Reprod. Genet. 2014. Vol. 31. № 10. P. 1311–1316.
5. Catteau-Jonard S., Jamin S., Leclerc A. et al. Anti-Mullerian hormone, its receptor, FSH receptor, and androgen receptor genes are overexpressed by granulosa cells from stimulated follicles in women with polycystic ovary syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metabol. 2008. Vol. 93. № 11. P. 4456–4461.
6. Homburg R., Ray A., Bhide P. et al. The relationship of serum anti-Mullerian hormone with polycystic ovarian morphology and polycystic ovary syndrome: A prospective cohort study. Hum. Reprod. 2013. Vol. 28. P. 1077–1083.
7. Urbanek M., Legro R. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin. Proc. Natl. Acad. Sci USA. 1999. Vol. 96. P. 8573–8578.

8. Ramaswamy S., Subbian M. et al. Follistatin concentrations in women from Kerala with polycystic ovary syndrome. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*. 2010. Vol. 8. № 3. P. 131-134.
9. Shahrzad Zadehmodarres M., Zahra Heidar M. et al. Anti-mullerian hormon level and polycystic ovarian syndrome diagnosis. *Iran. J. Reprod. Med*. 2015. Vol. 13. № 4. P. 227–230.
10. Pinola P., Morin-Papunen L. et al. Anti-Müllerian hormone: correlation with testosterone and oligo- or amenorrhoea in female adolescence in a population-based cohort study. *Human Reproduction*. 2014. Vol. 29. N. 10. P. 2317–2325.
11. Phillips D. Changes in serum inhibin, activin and follistatin concentrations during puberty in girls. *Human Reproduction (Oxford)*. 2000. Vol. 5. № 5. P. 1052–1057.
12. Silva-Vera M., Beltrán-Campos V. Correlation between Anti-Mullerian Hormone Levels and Antral Follicle Numbers in Polycystic Ovary Syndrome // *Human Reproduction*. 2014. Vol. 29. № 10. P. 2317–2325.
13. Tal R., Seifer D., Khamov M. et al. Characterization of women with elevated antimüllerian hormone levels (AMH): correlation of AMH with polycystic ovarian syndrome phenotypes and assisted reproductive technology outcomes. *Amer. J. Obstet. Gynecol*. 2014. Vol. 211 (1). № 59. P. 1-8.