

АНТИМЮЛЛЕРОВ ГОРМОН. ПЕРСПЕКТИВНЫЙ РУТИННЫЙ МАРКЕР ФЕРТИЛЬНОСТИ

Смирнова М.А.,

Научный консультант ЗАО «БиоХимМак»

Антимюллеров гормон (АМГ), известный также как **ингибирующее вещество Мюллера** – белок семейства трансформирующего фактора роста β (TGF β). Суперсемейство TGF β включает также гормоны ингибины и активины. Все члены этого семейства являются димерными гликопротеинами, вовлеченными в регуляцию роста и дифференцировки тканей. Ингибин В и АМГ синтезируются клетками Сертоли у мужчин и гранулезными клетками у женщин. АМГ вместе с тестостероном необходим для нормального развития внутренних половых органов эмбрионов мужского пола, оказывает ингибирующий эффект на рекрутирование примордиальных фолликулов в яичниках, а также может ингибировать ФСГ-зависимую селекцию доминантного фолликула на ранней антральной стадии. Снижение синтеза АМГ в фолликулах более 9 мм в нормальных яичниках – необходимое условие селекции доминантного фолликула. Компания DSL (США) разработала иммуноферментный набор для определения этого маркера фертильности как высоко информативный тест, перспективный для рутинного использования. ЗАО «БиоХимМак» представляет этот тест в России.

Области применения

Овариальный резерв. Определение АМГ вместе с ФСГ на 3-й день менструального цикла является, на сегодняшний день, наиболее достоверным тестом оценки овариального резерва – А отражением точного числа функционально активных фолликулов в яичниках женщины. Определение только традиционного гипофизарного ФСГ во многих случаях ограничено: значения сильно варьируют от месяца к месяцу, его повышенный уровень неспецифичен для молодых женщин (может обнаруживаться у женщин с нормальной фертильностью). Этот тест недостаточно чувствителен для ранних признаков снижения овариального резерва, в отличие от АМГ, синтезируемого непосредственно развивающимися преантральными и антральными фолликулами. Концентрация АМГ у женщин лучше всего отражает снижение репродуктивной функции у здоровых женщин с доказанной фертильностью: она коррелирует с числом антральных фолликулов и с возрастом женщины.

Точная оценка овариального резерва позволяет:

- ❖ *контролировать репродуктивную функцию в разных ситуациях*, например,
 - при ожирении: АМГ снижается в позднем репродуктивном возрасте (старше 40 лет) – на 65% АМГ ниже у женщин с ожирением (0,016 против 0,046 нг/мл) по сравнению с женщинами с нормальным индексом массы тела;
 - при эндометриозе АМГ снижен в 2 раза
 - при агрессивной терапии: АМГ – маркер овариальной функции при химиотерапии;
 - при аутотрансплантации ткани яичника, при этом АМГ:
 - отражает яичниковую недостаточность после стерилизующей химиотерапии,
 - отражает восстановление функции яичника после трансплантации (постепенно, в течение 9 месяцев),

- коррелирует с количеством полученных яйцеклеток в цикле стимуляции гиперовуляции,
 - фиксирует снижение функции и ограниченное время жизни трансплантированного яичника (22 мес.) после рождения ребенка,
 - когда необходимо планировать время наступления беременности (согласно статистике 20% женщин планируют рождение ребенка в возрасте 35 лет и старше) и
 - прогнозировать скорое наступление менопаузы (тест является эндокринным маркером овариального старения).
- ❖ проводить диагностику и мониторинг пациенток с **нормогонадотропным ановуляторным бесплодием**. АМГ повышен у пациенток с нормогонадотропным ановуляторным бесплодием, коррелируя с ЛГ, тестостероном, объемом яичников и числом фолликулов. Синтез АМГ в 75 раз выше при ановуляторном синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) по сравнению со здоровыми яичниками: среднее повышение при овуляторном СПКЯ — в 4 раза, этот рост может быть одной из причин недостаточности фолликулярного роста и овуляции при СПКЯ.

АМГ позволяет выявлять **преждевременное или замедленное половое созревание** у обоих полов. У мужчин АМГ в норме резко снижается при половом созревании, отражая созревание клеток Сертоли в ответ на действие андрогенов (концентрация обратно коррелирует с тестостероном, нет строгой корреляции с ФСГ или с ЛГ). При патологии у мальчиков:

- ❖ Высокий уровень АМГ обнаруживается при задержке полового развития,
- ❖ АМГ ниже нормы выявляется при преждевременном половом развитии.

Таблица 1. Концентрация гормонов на 5-6 день стимуляции гонадотропином овариального ответа.

Гормон	Завершенные циклы стимуляции, среднее	Незавершенные циклы стимуляции, среднее	Корреляция с количеством полученных яйцеклеток в цикле стимуляции гиперовуляции
ФСГ, мМЕ/мл	7,89 ± 0,78	10,69 ± 2,27	r = 0,25, P < 0,05
Ингибин В, пг/мл	70 ± 12,79	126,9 ± 8,8	r = 0,35, P < 0,05
АМГ, нг/мл	1,13 ± 0,2	0,18 ± 0,04	r = 0,69, P < 0,001*

АМГ — **предиктор** успешного получения ооцитов и **клинической беременности** в протоколах ЭКО. АМГ — лучший маркер овариального ответа на стимуляцию гонадотропином, а комбинация с ФСГ и ингибином В улучшает прогноз (Таблица 1). АМГ оказался единственным гормоном, имеющим значение (при определении в сыворотке на 3-й день цикла) в прогнозе клинической беременности в ЭКО-протоколах для женщин до 42 лет: при клинической беременности среднее значение составило 2,4 нг/мл, в случае неуспешного цикла и отсутствия беременности — 1,1 нг/мл. При этом в этих же образцах крови не отмечено различий для ФСГ, ингибина В, эстрадиола. **АМГ — фактор, связанный с мужским бесплодием:**

- ❖ АМГ положительно коррелирует с концентрацией сперматозоидов и объемом спермы.

- ❖ Подтверждает **наличие тестикулярной ткани** (предсказательная ценность определения концентрации АМГ выше, чем у теста стимуляции тестостерона введением ХГЧ у пациентов с анорхизмом и крипторхизмом)
- ❖ АМГ отражает **эффективность антиандрогенной терапии** — при антиандрогенной коррекции АМГ повышается (тестостерон же в этих условиях может изменяться недостоверно и не так быстро, т.к. многие препараты действуют на его рецепторы, а не на его синтез).

Таблица 2. АМГ и тестостерон у интерсексуальных пациентов с кариотипом 46,XY.

		Тестостерон	
		низкий или недектируемый уровень	нормальный или высокий уровень
АМГ	низкий или недектируемый уровень	дисгенез гонад	дефект 5-альфа редуктазы
	нормальный или высокий	дефекты рецептора ЛГ и ферментов стероидогенеза	нечувствительность к андрогенам

АМГ используется в дифференциальной **диагностике интерсексуальных состояний /определение гонадного пола/** при амбивалентных гениталиях (синдром нечувствительности к андрогенам, аплазия клеток Лейдига, мутации рецепторов ЛГ, дефекты ферментов стероидогенеза, дисгенезия гонад, врожденная гиперплазия надпочечников, синдром Суайра, дефицит

5-а редуктазы). У XY-пациентов с амбивалентными гениталиями рекомендуется **обязательное исследование АМГ** перед инвазивными рентгенологическими и хирургическими исследованиями. В *таблицах 2 и 3* показана роль АМГ в диагностике интерсексуальных состояний.

АМГ — **маркер гранулезоклеточного рака яичников**. Его определение используется:

- ❖ для оценки агрессивности и прогноза опухоли: коррелирует с положительными находками (на компьютерной и магнитно-резонансной томографии) и массой опухоли;
- ❖ используется для мониторинга после хирургического лечения. **Аналитические характеристики теста «Антимюллеров гормон (АМГ)»** производства компании DSL (США)
- ❖ Тест АМГ обладает высокой воспроизводимостью: для определения АМГ достаточно **однократного определения**. • АМГ — цикл-независимый маркер овариального резерва: уровень АМГ, измеренный в течение менструального цикла, не имеет значительных колебаний, что с положительной стороны отличает его от определения ФСГ, ЛГ и эстрадиола.

Таблица 3. АМГ и тестостерон у мальчиков с нормально вирилизированными наружными гениталиями с кариотипом 46,XY.

		Тестостерон	
		низкий или недектируемый уровень	нормальный или высокий уровень
АМГ	недектируемый уровень	анорхизм, синдром «исчезающих тестисов»	синдром персистенции мюллеровых протоков (мутации АМГ)
	низкий уровень	гипогонадотропный гипогонадизм	нормальное или преждевременное половое развитие
	нормальный или высокий	задержка полового развития	билатеральный крипторхизм (мутации АМГ рецептора II)