

Роль антимюллерового гормону в діагностиці та менеджменті овуляторних дисфункцій. Фокус на синдром полікістозних яєчників

Т. М. Тутченко¹, О. А. Бурка², Г. І. Іщенко¹, О. В. Трохимович¹, Т. А. Крисенко¹

¹ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ

²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є поширеним ендокринним розладом, що суттєво впливає на репродуктивне здоров'я, якість життя, а також підвищує кардіометаболічні та онкологічні ризики для жінки та її потомства. СПКЯ досі залишається викликом для своєчасної діагностики й ефективного лікування.

Мета дослідження: визначення відмінностей між рівнями антимюллерового гормону (АМГ) у жінок раннього та активного репродуктивного віку без ожиріння з найпоширенішою формою СПКЯ (фенотип А) та нормоовуляторних жінок, зіставних за віком, індексом маси тіла (ІМТ) та соціоекономічним статусом.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне дослідження типу «випадок – контроль». Проаналізовано дані жінок віком 20–35 років із СПКЯ фенотипу А (олігоановуляція, гіперандрогенія, полікістозний морфотип яєчників за Роттердамськими критеріями, 2003 р.) з нормальним ІМТ ($18,5\text{--}24,9\text{ кг/м}^2$) після виключення інших причин ($n = 40$). До контрольної групи (КГ) увійшли нормоовуляторні, нормоандрогенні жінки з нормальним морфотипом яєчників, зіставні за основними параметрами ($n = 25$). Рівень АМГ визначали за допомогою автоматизованого біотин-незалежного хемілюмінесцентного імуноаналізу (аналізатор Beckman Coulter DXI 800) в лабораторії ДІЛА на 3–5-й день менструального циклу. Статистичний аналіз включав описову статистику, використання U-критерію Манна – Уїтні, коефіцієнтів кореляції Спірмена (r_s) та Пірсона (r_p). Дослідження схвалене комісією з біоетики.

Результати. Середній рівень АМГ у групі СПКЯ становив $10,53 \pm 5,34\text{ нг/мл}$, що було статистично значущо вище ($U = 845,00$; $p \approx 3,39 \times 10^{-6}$) порівняно з КГ, де середній рівень АМГ становив $5,79 \pm 2,47\text{ нг/мл}$, що узгоджується з даними літератури. У групі СПКЯ не виявлено статистично значущої кореляції АМГ з віком ($r_s = -0,141$; $p = 0,386$), тоді як у КГ встановлено помірну негативну кореляцію ($r_s = -0,407$; $p = 0,043$). У жінок із СПКЯ та нормальним ІМТ спостерігалася слабка негативна кореляція АМГ з ІМТ ($r_s = -0,272$; $p = 0,090$), тоді як у КГ цей зв'язок був слабким позитивним та незначущим ($r_s = 0,218$; $p = 0,295$). Відзначено асиметрію розподілу рівнів АМГ, особливо у групі СПКЯ.

Висновки. Дослідження підтвердило значно вищі рівні АМГ у жінок із СПКЯ (фенотип А, нормальний ІМТ) порівняно з КГ, а також відсутність у них типової негативної кореляції між рівнем АМГ та віком. Виявлено суттєву асиметрію розподілу рівнів АМГ у групі СПКЯ. Отримані результати підкреслюють потенційну цінність визначення рівня АМГ у діагностиці та веденні жінок із СПКЯ та вказують на необхідність подальших досліджень для встановлення порогових значень АМГ для різних фенотипів СПКЯ з урахуванням ІМТ, віку та інших клінічних проявів. Актуальним є розширення доступності діагностики СПКЯ з огляду на його вплив на репродуктивне й загальне здоров'я жінок та їхніх дітей, особливо в умовах сучасних реалій України.

Ключові слова: гіперандрогенія, репродуктивне здоров'я, фолікулогенез, полікістозний морфотип яєчників.

The role of anti-Müllerian hormone in the diagnosis and management of ovulatory dysfunctions. Focus on polycystic ovary syndrome

Т. М. Tutchenko, О. А. Burka, Г. І. Ishchenko, О. В. Trokhymovych, Т. Е. Krisenko

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine disorder that significantly impacts reproductive health, quality of life, and increases cardiometabolic and oncological risks for women and their offspring. It also still poses a challenge for timely diagnosis and effective treatment.

The objective: to determine the differences in anti-Müllerian hormone (AMH) level in women without obesity of early and active reproductive age with the most common form of PCOS (phenotype A), compared to normal ovulatory women matched for age, body mass index (BMI), and social and economic status.

Materials and methods. It is a retrospective case-control study. Data from women aged 20–35 years with PCOS phenotype A (oligo-anovulation, hyperandrogenism, polycystic ovarian morphology according to the Rotterdam criteria, 2003) with a normal BMI ($18,5\text{--}24,9\text{ kg/m}^2$), after excluding other causes, were analyzed ($n = 40$). The control group (CG) consisted of normo-ovulatory, normal androgenic women with normal ovarian morphology, matched for main parameters ($n = 25$). AMH level was determined using an automated, biotin-independent chemiluminescent immunoassay (Beckman Coulter DXI 800 analyzer) on the 3rd–5th day of the menstrual cycle in DILA laboratory. Statistical analysis included descriptive statistics, the Mann–Whitney U test, and Spearman's (r_s) and Pearson's (r_p) correlation coefficients. The study was approved by the Bioethics Committee.

Results. The mean AMH level in the PCOS group was $10.53 \pm 5.34\text{ ng/mL}$, which was statistically significantly higher ($U = 845.00$; $p \approx 3.39 \times 10^{-6}$) compared to the CG, in which the mean AMH level was $5.79 \pm 2.47\text{ ng/mL}$, this is consistent with literature data. No statistically significant correlation between AMH and age was found in the PCOS group ($r_s = -0.141$; $p = 0.386$), whereas a moderate negative correlation was established in the CG ($r_s = -0.407$; $p = 0.043$). In women with PCOS

and normal BMI, a weak negative correlation between AMH and BMI was determined ($r_s = -0.272$; $p = 0.090$); while in the CG group, the association was weak positive and non-significant ($r_s = 0.218$; $p = 0.295$). Asymmetry in the distribution of AMH levels was found, especially in the PCOS group.

Conclusions. The study confirmed significantly higher AMH levels in women with PCOS (phenotype A, normal BMI) compared to the CG and the absence of a typical negative correlation between AMH and age in these patients. A significant asymmetry in the distribution of AMH levels was found in the PCOS group. The obtained results underscore the potential value of AMH in the diagnosis and management of women with PCOS and indicate the need for further research to establish threshold AMH values for different PCOS phenotypes, considering BMI, age, and clinical severity of the syndrome. Expanding the accessibility of PCOS diagnosis is crucial, given its impact on the reproductive and overall health of women and their offspring, especially in today's Ukrainian context.

Keywords: hyperandrogenism, reproductive health, folliculogenesis, polycystic ovarian morphology.

Антимюллерів гормон (АМГ) – димерний глікопротеїн із родини трансформуючих факторів росту бета, який виконує численні біологічні функції у жінок і чоловіків у пренатальний та постнатальний періоди [1]. Застосування аналізу АМГ в рутинній клінічній практиці, особливо в галузі репродуктивної медицини та гінекологічної ендокринології, розпочалося приблизно на початку 2000-х років. На сьогодні дослідження АМГ є важливою складовою діагностики та алгоритмів формування клінічних рішень у багатьох медичних сферах: репродуктології, гінекологічній та педіатричній ендокринології тощо [2–4] (таблиця).

У жінок АМГ синтезується гранульозними клітинами фолікулів, незалежних від фолікулоstimулю-

ючого гормону (ФСГ) (преантральних і дрібних антральних), що робить його інформативним маркером оваріального резерву [1, 21]. Водночас у сфері жіночого репродуктивного здоров'я для коректної інтерпретації результатів АМГ та запобігання помилкам слід враховувати такі фактори:

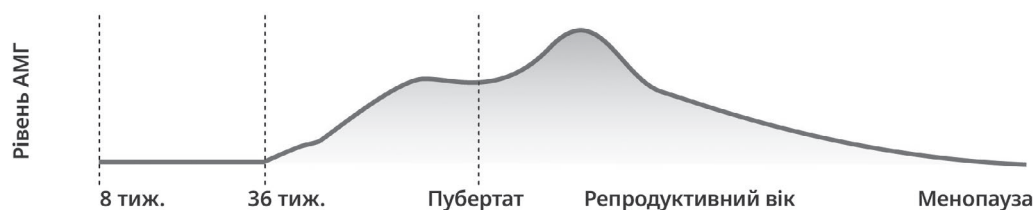
- біологічна варіабельність АМГ (міжетнічна, міжіндивідуальна, індивідуальна між циклами та в межах менструального циклу) [22–25];
- вплив ендогенних та екзогенних факторів (лікарських засобів [26], ожиріння [27–30]);
- особливості лабораторного дослідження АМГ (питання стандартизації та гармонізації результатів сучасних тест-систем) [31–33] (рис. 1).

Застосування аналізу АМГ в сучасній медичній практиці

Сфера медицини	Клінічні аспекти застосування аналізу АМГ	Можливості та обмеження
Репродуктивний вік і фертильність жінки	Прогнозування віку менопаузи	Зниження рівня АМГ з віком корелює з наближенням менопаузи, але не гарантує точного індивідуального прогнозу віку менопаузи [5, 6]
	Оцінка та прогнозування фертильності в загальній популяції	Рівень АМГ є ненадійним предиктором природної фертильності в загальній популяції. Навіть низький рівень АМГ не має сильного зв'язку зі зниженою фертильністю [6, 7]
	Оцінка оваріального резерву (ОР) у жінок, які планують вагітність шляхом використання допоміжних репродуктивних технологій або беруть участь у програмах збереження фертильності за соціальними показаннями	При виборі протоколів стимуляції овуляції: 1) досягнення успішної стимуляції; 2) уникнення синдрому гіперстимуляції яєчників [6]. Для прогнозування вірогідності настання вагітності та живонародження при допоміжних репродуктивних технологіях, але предиктивна цінність є низькою , оскільки включено багато інших факторів [6]
	Оцінка ОР при плануванні оперативного лікування ендометріозу й інших доброякісних утворень яєчників	Рівень АМГ може бути корисним у виборі методу втручання з погляду збереження ОР [6]
	Оцінка ОР перед застосуванням гонадотоксичних методів лікування онкопатології та після лікування	Рівень АМГ до лікування дозволяє передбачити відновлення менструальної функції, але точність прогнозування фертильності низька . Рівень АМГ після лікування – прогностичний фактор тривалості аменореї, але не подальшої фертильності . Дуже низькі рівні АМГ після лікування – прогноз тривалої аменореї або зниженого ОР при збереженій менструальній функції [6, 8]
	Діагностика та прогнозування передчасної недостатності яєчників (ПНЯ), III тип овуляторної дисфункції за International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) (2022) [9]	У більшості випадків ПНЯ рівень АМГ є значно нижчим за вікову норму; винятком становлять випадки аутоімунних форм ПНЯ та синдрому резистентності до гонадотропінів, коли пул дрібних антральних фолікулів частково збережений [10]. Значно знижений (порівняно з віковою нормою) рівень АМГ – сильний ризик ПНЯ упродовж наступних 5 років навіть при збережених менструаціях [6, 11]. Міжнародна настанова з ПНЯ 2024 р. не рекомендує рутинне визначення рівня АМГ для діагностики й прогнозу ПНЯ, проте зазначає, що жінки з факторами ризику розвитку ПНЯ мають бути ідентифіковані та проконсультовані щодо збереження фертильності [12]

Сфера медицини	Клінічні аспекти застосування аналізу АМГ	Можливості та обмеження
	У діагностиці та менеджменті функціональної гіпоталамічної аменореї (ФГА), I тип овуляторної дисфункції за FIGO (2022) [9]	Малоефективний у діагностиці ФГА, оскільки може бути як нормальним або дещо нижчим, так і вищим (порівняно з верхніми віковими референтними значеннями). За даними окремих досліджень, пацієнтки з рівнем АМГ, відповідним їхньому віку, мають кращий прогноз відновлення менструальної функції [6]
	У діагностиці синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), як альтернатива ультразвуковій оцінці полікістозного морфотипу яєчників, IV тип овуляторної дисфункції за FIGO (2022) [9]	Загалом рівень АМГ у жінок із СПКЯ є у 2–3 рази вищим (порівняно з нормоовуляторними жінками відповідного віку). У перегляді міжнародних рекомендацій із менеджменту СПКЯ, заснованих на доказах, визначення рівня АМГ внесене як альтернатива ультразвуковій оцінці полікістозного морфотипу яєчників (одного з діагностичних критеріїв) лише у дорослих. При цьому не рекомендовано поєднувати обидва методи. Не рекомендовано будувати діагностику виключно на підвищеному рівні АМГ. Для встановлення відсутності або наявності СПКЯ слід використовувати популяційні порогові рівні АМГ [13, 14]
Дитяча ендокринологія та чоловіче репродуктивне здоров'я	Оцінка функції яєчок і наявності тестикулярної тканини, особливо у дітей	У хлопчиків концентрація АМГ дозволяє диференціювати анорхію (для якої характерний дуже низький рівень АМГ) від крипторхізму (якому притаманний нормальний для цього віку рівень АМГ) без застосування інвазивних методів діагностики [15]
	Діагностика та диференційна діагностика порушень статевого розвитку	При конституційній затримці пубертату рівень АМГ знаходиться в межах вікової норми, а при вродженому гіпогонадотропному гіпогонадизмі – різко знижений [16]. При синдромі Клайнфельтера значення АМГ залишається в межах вікової норми до пубертатного періоду, але з настанням віку статевої зрілості його зниження не відбувається. У дорослих із синдромом Клайнфельтера рівень АМГ нижчий за норму [17]. Синдром Мак-К'юна – Олбрайта супроводжується високими рівнями АМГ [18]
	Допоміжний маркер при чоловічому безплідді (обмежене застосування)	Низька концентрація АМГ характерна для необструктивної азооспермії [19]
Діагностика пухлин	Маркер гранульозоклітинних пухлин яєчників	За даними метааналізу 2021 р., чутливість АМГ для діагностики гранульозоклітинних пухлин становить 0,89 (95% довірчий інтервал (ДІ) [0,78–0,95]), специфічність – 0,93 (95% ДІ [0,83–0,9]) [20]

Загальна динаміка: підвищення до 25 років та прогресивне зниження після 35 років



Варіабельність АМГ

Міжетнічна – нижчі показники у осіб африканського походження порівняно з європеїдною популяцією, у азійців рівні вищі у віці до 25 років порівняно з європеїдами.

Міжіндивідуальна – значна, визначається генетичними факторами, способом життя тощо.

Від циклу до циклу однієї жінки – може бути значною (коефіцієнт 0,89), особливо на тлі гормональних коливань. Можливе тимчасове підвищення рівня АМГ після попереднього зниження.

У межах циклу – мінімальна. Можливі коливання до 11,5% між 1-ю і 2-ю фазами.

Між діагностичними методами – досі не існує стандартного калібратора для АМГ, немає коефіцієнта перерахунку, тому порівняння показників різних тест-систем не рекомендоване.

У межах одного методу – сучасні автоматизовані тест-системи імуноаналізу демонструють мінімальні коефіцієнти варіабельності порівняно з ручними методами.

Вплив контрацепції

Комбіновані гормональні контрацептиви – транзиторне зниження рівня АМГ (на 17–23% у середньому)

Інші фактори

При ожирінні – рівні АМГ нижчі, зокрема при СПКЯ, порівняно з жінками без ожиріння

При вагітності – транзиторне зниження

Рис. 1. Види варіабельності АМГ та фактори, що призводять до тимчасового зниження його рівня

Питання варіабельності та стандартизації оцінки рівня АМГ набувають особливого значення в клінічній діагностиці синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) та наукових дослідженнях патогенезу цього синдрому. У міжнародних настановах редакції 2023 р., побудованих на доказах, зазначено можливість використання рівня АМГ як альтернативи ультразвуковій оцінці критерію полікістозного морфотипу (ПКМ) яєчників на основі доказів середнього рівня [13]. При цьому зазначається необхідність наявності популяційних порогових рівнів АМГ для діагностики СПКЯ. Оскільки вони часто відсутні в клінічній практиці, рівень АМГ, що перевищує верхню межу вікового референсного діапазону, інтерпретується на користь СПКЯ у жінок з олігоменореєю та гірсутизмом, при виключенні інших причин цих станів. На рис. 2 продемонстровано класичний алгоритм встановлення діагнозу СПКЯ на основі Роттердамських критеріїв [13] та модифікований варіант із визначенням рівня АМГ [14].

Таким чином, у 2023 р. було зроблено ще один крок до рутинного застосування рівня АМГ в діагностиці СПКЯ, проте реалізація цього підходу буде можливою лише за наявності популяційних вік-специфічних референсних діапазонів і порогових рівнів для СПКЯ, бажано з урахуванням індексу маси тіла (ІМТ) та фенотипової форми синдрому [13].

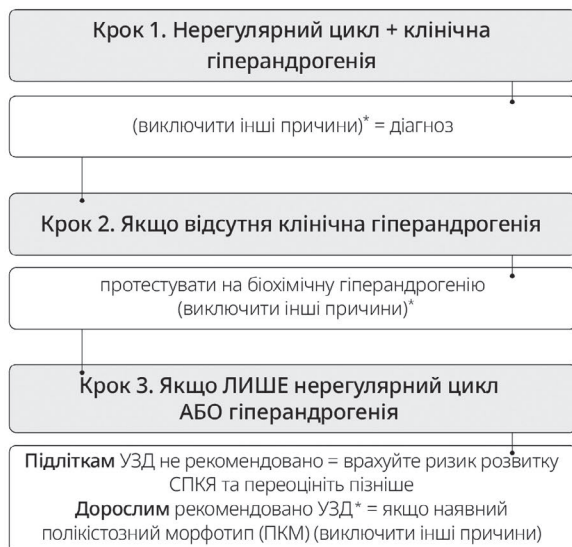
Мета дослідження: визначення відмінностей між рівнями АМГ у жінок раннього та активного репродуктивного віку з найпоширенішою формою СПКЯ – фенотипом А – та нормоовуляторних жінок, зіставних за віком, ІМТ та соціоекономічним статусом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

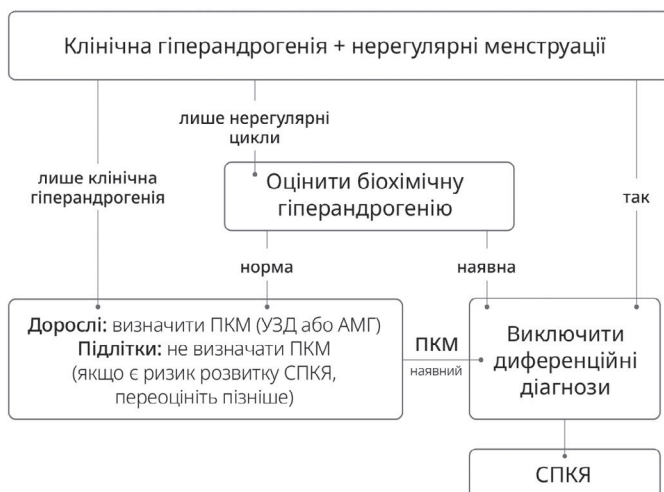
Проведено ретроспективне дослідження типу «випадок – контроль» на основі даних пацієнток відділення ендокринної гінекології ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» за період із квітня 2024 до березня 2025 рр. Проаналізовано дані жінок із СПКЯ (фенотип А, без ожиріння), діагнованим відповідно до міжнародних рекомендацій (Н. Teede et al., 2023) на основі Роттердамських критеріїв (олігоановуляція, гіперандрогенія, ПКМ яєчників) після виключення інших причин. Особливістю обстеження було включення визначення рівня АМГ, біохімічної гіперандрогенії (індекс вільного тестостерону $> 6,5\%$ або загальний тестостерон $> 2,5$ нмоль/л) та ультразвукового дослідження (УЗД) органів малого таза (апарат Logiq P8 (GE Healthcare, Південна Корея) з частотою 9,7 МГц, трансвагінально/трансректально). Критерії ПКМ: об'єм одного або двох яєчників > 10 см³ за відсутності жовтого тіла / домінантного фолікула та наявність > 20 антральних фолікулів діаметром 4–9 мм в ультразвуковому зрізі [13].

До групи аналізу рівня АМГ включали лише пацієнток із СПКЯ фенотипу А віком 20–35 років із нормальним ІМТ (18,5–24,9 кг/м²). Ця група охоплювала 40 жінок. До контрольної групи (КГ) увійшло 25 нормоовуляторних, нормоандрогенних жінок із нормальним морфотипом яєчників, зіставних за віком, ІМТ та соціоекономічним статусом, яким визначали рівень АМГ за їхнім бажанням із метою планування сім'ї. Критеріями виключення для обох груп були: операції на яєчниках; гонадотоксичне лікування; супутні захворю-

Алгоритм 1. Скринінг, діагностика, оцінка ризику та віковий період (Н. Teede, 2023, скорочено)



Діагностичний алгоритм СПКЯ згідно з міжнародною настановою 2023 року щодо оцінки та ведення СПКЯ, включаючи антимюллерів гормон (АМГ) як альтернативний діагностичний метод визначення полікістозного морфотипу (ПКМ) яєчників (Т. Piltonen, 2024)



*Виключення інших причин = тиреотропний гормон, пролактин, 17-оксипрогестерон, фолікулостимулюючий гормон (ФСГ) або інші, якщо є клінічні показання (наприклад синдром Кушинга, пухлини наднирників). Гіпогонадотропний гіпогонадизм, зазвичай через низький відсоток жирової тканини або надмірні фізичні навантаження, також має бути виключений шляхом визначення рівнів лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та ФСГ.

Рис. 2. Алгоритми діагностики СПКЯ за Роттердамськими критеріями [13, 14]

вання, що впливають на оваріальний резерв; прийом гормональної контрацепції або стимуляція овуляції на момент обстеження та протягом попередніх 3 місяців; тяжкі соматичні захворювання; вагітність.

Рівень АМГ визначали в сироватці крові за допомогою хемілюмінесцентного імуноаналізу (аналізатор Beckman Coulter DXI 800) – автоматизованим, біотин-незалежним методом (діапазон вимірювання 0,02–480 нг/мл) у лабораторії ДІЛА, м. Київ. Збір зразків проводили на 3–5-й день менструального циклу в стандартних умовах.

Усі пацієнтки надали інформовану згоду. Дослідження схвалене Комісією з біоетики ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України» (протокол № 2 від 15.03.2024 р.) у межах науково-дослідної роботи «Вивчення особливостей перебігу синдрому полікістозних яєчників та розробка комплексу заходів для корекції медико-соціальних наслідків у жінок, які постраждали від війни».

Статистичний аналіз проведено з використанням програмного пакета Stata 12.1 (StataCorp LP, США): описова статистика (середні, стандартні відхилення, медіана, інтерквартильний розмах (interquartile range (IQR), min/max). Для порівняння показників використовували U-критерій Манна – Уїтні, для аналізу зв'язків – коефіцієнти кореляції Спірмена (r_s) та Пірсона (r_p).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Описовий аналіз продемонстрував суттєві відмінності в рівнях АМГ між досліджуваними групами. У групі СПКЯ середній рівень АМГ становив $10,53 \pm 5,34$ нг/мл, з медіаною 9,38 нг/мл (IQR: 7,66–11,22 нг/мл). Мінімальне та максимальне значення АМГ в цій групі становили 4,77 нг/мл та 30,00 нг/мл відповідно. Натомість у КГ середній рівень АМГ був значно нижчим – $5,79 \pm 2,47$ нг/мл, з медіаною 5,70 нг/мл (IQR: 3,48–7,50 нг/мл), при мінімальному значенні 1,98 нг/мл та максимальному 10,08 нг/мл.

Порівняльний аналіз із використанням U-критерію Манна – Уїтні підтвердив, що рівні АМГ в групі СПКЯ

були статистично значущо вищими порівняно з КГ ($U = 845,00$; $p \approx 3,39 \times 10^{-6}$). Отримані дані узгоджуються з численними дослідженнями, які вказують на підвищення рівня АМГ як одну з характерних ознак СПКЯ, що відображає збільшену кількість антральних і преантральних фолікулів у яєчниках [34]. Візуальний аналіз розподілу АМГ за допомогою гістограм та діаграм розмаху також наочно продемонстрував не лише вищі значення, але й більшу варіабельність (рис. 3б) цього показника в групі СПКЯ, а також наявність асиметрії розподілу в обох групах (рис. 3а).

Аналіз кореляційних зв'язків між рівнем АМГ та віком пацієнток виявив відмінності між досліджуваними групами. У групі СПКЯ $r_s = -0,141$ ($p = 0,386$), а $r_p = -0,153$ ($p = 0,347$). Ці результати свідчать про наявність дуже слабого негативного зв'язку, який не досягає рівня статистичної значущості. Відсутність вираженої вікової залежності АМГ в групі СПКЯ обумовлена великим пулом дрібних фолікулів, характерним для цього синдрому, що нівелює очікуване вікове зниження оваріального резерву в досліджуваному віковому діапазоні. За даними літератури, темпи зниження АМГ з віком при СПКЯ, як правило, є повільнішими, а менопауза настає пізніше [35]. У КГ виявлено статистично значущу помірну негативну кореляцію між рівнем АМГ та віком: $r_s = -0,407$ ($p = 0,043$) та $r_p = -0,422$ ($p = 0,035$) (рис. 4). Такі дані є фізіологічно очікуваними та підтверджують відому закономірність поступового зниження оваріального резерву, і, відповідно, рівня АМГ, зі збільшенням віку у здорових жінок репродуктивного періоду [1, 34].

Дослідження зв'язку між рівнем АМГ та ІМТ також продемонструвало різні тенденції в групах. У жінок із СПКЯ спостерігалася слабка негативна кореляція: $r_s = -0,272$ ($p = 0,090$) та $r_p = -0,302$ ($p = 0,058$). Такі результати обумовлені включенням у наукову роботу лише жінок із СПКЯ та нормальним ІМТ. У дослідженнях, які залучали жінок із СПКЯ як з нормальною масою тіла, так і з ожирінням, продемонстровано зворотний зв'язок ІМТ та АМГ [36]. У КГ було виявлено слабку позитивну, але статистично незначущу кореляцію між АМГ та ІМТ: $r_s = 0,218$ ($p = 0,295$) та

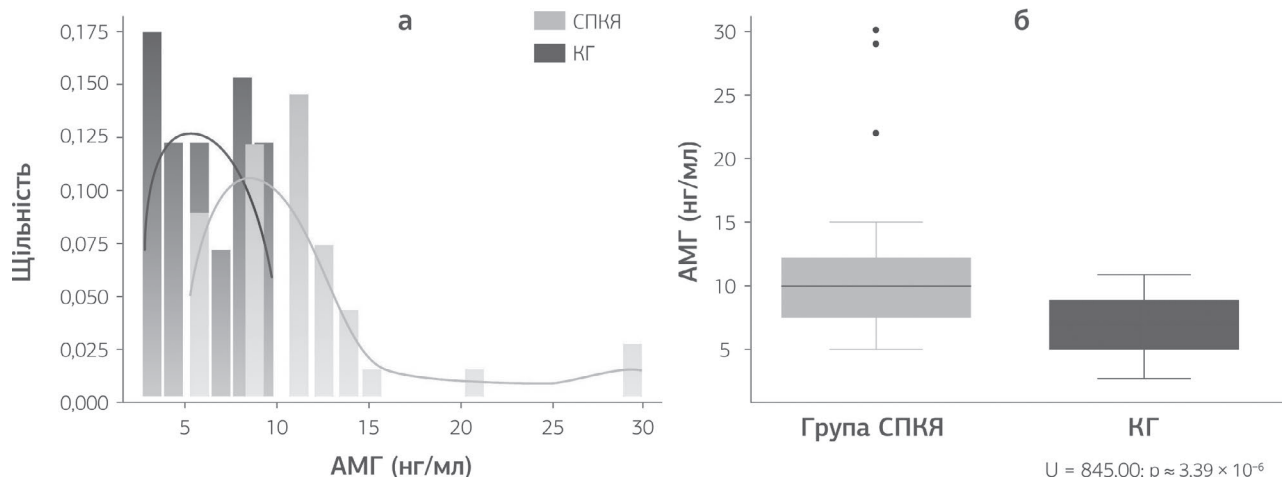


Рис. 3. Рівні АМГ в групі СПКЯ та КГ (гістограми розподілу (а) та діаграми розмаху (б))

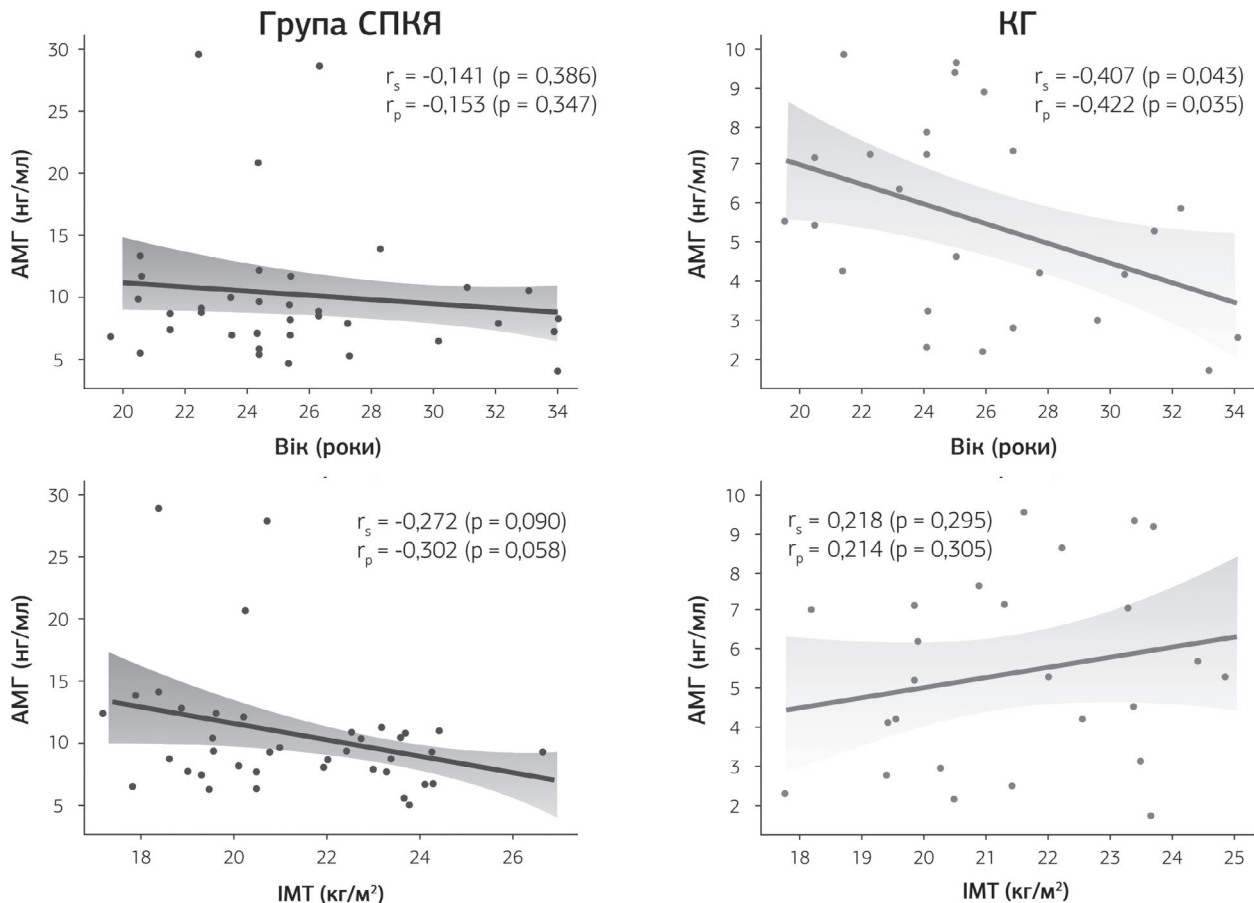


Рис. 4. Кореляції рівнів АМГ з віком та ІМТ

$r_p = 0,214$ ($p = 0,305$) (рис. 4), що узгоджується з даними літератури про те, що в межах нормального ІМТ маса тіла не чинить значного впливу на рівень АМГ у здорових жінок [27].

СПКЯ є поширеним ендокринним розладом у пацієнток репродуктивного віку, який суттєво впливає на репродуктивне здоров'я, якість життя, кардіометаболічні та онкологічні ризики жінки та її дітей [37–39]. Це обумовлює необхідність ранньої діагностики синдрому та активного його виявлення. Фенотипова неоднорідність СПКЯ та статус діагнозу виключення за трьома критеріями вимагають комплексної діагностики, що включає щонайменше 6 лабораторних досліджень (індекс вільного тестостерону, 17-оксипрогестерон, ФСГ, лютеїнізуючий гормон, пролактин, тиреотропний гормон), УЗД, огляд і ретельний збір анамнезу [13, 40] (рис. 2). Зазначені фактори обґрунтовують необхідність удосконалення та водночас спрощення доступності діагностики синдрому. АМГ, який синтезується гранульозними клітинами преантральних і дрібних антральних фолікулів та виконує численні функції як у регуляції фолікулогенезу в нормі, так і в патогенезі СПКЯ, має значний потенціал у розв'язанні цього завдання. При СПКЯ АМГ розглядається як діагностичний маркер передусім ПКМ, а також гіперандрогенії, олігоановуляції та як інструмент скринінгу СПКЯ в цілому, що детально висвітлено в огляді М. Sivanandy (2023) [41].

З моменту оприлюднення міжнародних консенсусних рекомендацій (Н. Teede et al., 2023), які вперше включили визначення рівня АМГ як альтернативи ультразвуковій оцінці ПКМ яєчників у дорослих жінок, було опубліковано низку аналітичних і дослідницьких робіт на цю тему [42–45]. Огляд Emidio Vale-Fernandes (2025) найширше охоплює наявні дані про порогові значення АМГ та фактори, що впливають на їхню надійність [42]. Основними практичними перевагами визначення рівня АМГ перед ультразвуковою діагностикою ПКМ є:

- відсутність залежності від оператора;
- можливість безперешкодного обстеження пацієнток, які не мали статевих контактів, і дівчат-підлітків (у перспективі);
- мінімальна залежність від фази менструального циклу.

Наявність надійного біохімічного маркера ПКМ значно розширила б потенціал великих епідеміологічних досліджень поширеності СПКЯ [46]. Однак переважна більшість зазначених робіт сходяться на тому, що широке клінічне використання показників АМГ для діагностики СПКЯ наразі обмежене низкою чинників:

- суттєві розбіжності між показниками перших поколінь тест-систем і сучасних автоматизованих методів знижують точність метааналізів, що становлять основу доказових рекомендацій;

- внаслідок відсутності універсального калібратора для АМГ досі неможливе взаємозамінюване використання сучасних автоматизованих тест-систем і навіть перерахунок;
- як і вікові референсні значення, порогові рівні АМГ для ПКМ при СПКЯ та для гіперандрогенії при СПКЯ значно відрізняються в різних етнічних групах і географічних регіонах, тому їх екстраполяція пов'язана з високим ризиком гіпотагіпердіагностики;
- дані досліджень порогових рівнів АМГ для різних фенотипових форм СПКЯ залишаються суперечливими. Також необхідне врахування надлишку маси тіла та інших факторів;
- для визначення діагностичних порогів для СПКЯ важливі достовірні дані про його рівні у здорових жінок. Попередні дослідження показників АМГ в загальній популяції, імовірно, включали велику кількість жінок із недиагностованим СПКЯ та ізольованим ПКМ [42–45].

Ця наукова робота, проведена на максимально однорідній групі жінок із СПКЯ (фенотипова форма А, вік 18–35 років, нормальний ІМТ), виявила доволі нерівномірний розподіл показників АМГ (рис. 3). Дані щодо рівнів АМГ в українських жінок із СПКЯ є вкрай обмеженими [47]. У доступній літературі не знайдено досліджень щодо визначення популяційних референсних інтервалів для здорових жінок. У клінічній практиці, як правило, використовуються референтні межі, надані виробником і валідовані лабораторіями. Тому питання визначення популяційних вік-специфічних референсних інтервалів для АМГ з використанням сучасних тест-систем є актуальним, так само як і дослідження порогових значень для діагностики СПКЯ. Наявність таких даних дозволить не лише покращити діагностику СПКЯ, а й порівнювати ключові аспекти репродуктивного здоров'я українських жінок із відповідними показниками інших популяцій, що особливо важливо в контексті впливу тривалої війни.

Сильними сторонами дослідження є ретельне обстеження пацієнток групи СПКЯ і КГ (оцінка біохімічної гіперандрогенії, виключення ПКМ у КГ), однорідність характеристик досліджених груп і використання сучасної

автоматизованої тест-системи з широким діагностичним діапазоном для оцінки рівня АМГ. Натомість ретроспективний характер наукової роботи та невелика кількість жінок у КГ є слабкими сторонами цього аналізу.

Слід також зазначити, що рівень АМГ відображає не лише збільшену кількість антральних фолікулів у жінок із СПКЯ. Цей гормон знаходиться на перетині багатьох патогенетичних механізмів аномального фолікулогенезу, яєчникової гіперандрогенії, інсулінорезистентності та гіперактивності нейронів, що секретують гонадотропін-рилізинговий гормон [48, 49]. Тому подальше вивчення ролі АМГ в патогенезі СПКЯ може відкрити нові можливості для персоналізованого менеджменту СПКЯ, включно з репродуктологічним аспектом, а також сприяти розробці принципово нових фармакологічних підходів для нормалізації фолікулогенезу [50–53].

ВИСНОВКИ

Проведене дослідження підтвердило значно вищі рівні АМГ у жінок із СПКЯ порівняно з КГ, а також відсутність типової негативної кореляції зі збільшенням віку, що узгоджується з даними літератури. Водночас продемонстровано суттєву асиметрію розподілу рівнів АМГ, особливо в групі СПКЯ.

Таким чином, отримані результати підтверджують потенційну цінність АМГ в діагностиці та веденні жінок із СПКЯ, а також наголошують на необхідності подальших досліджень, зокрема встановлення порогових значень АМГ для різних фенотипових форм з урахуванням ІМТ, віку та інших клінічних проявів СПКЯ.

В умовах сьогодення існує нагальна потреба в підвищенні доступності діагностики СПКЯ, оскільки цей синдром є потужним фактором ризику розвитку гестаційних ускладнень і кардіометаболічної патології у жінок та їхніх дітей.

Доступність сучасних автоматизованих методів визначення АМГ дозволяє включити дані досліджень української популяції до загального наукового масиву, що стосується ролі АМГ в діагностиці та патогенезі СПКЯ, а також відстежувати вплив екологічних і соціодемографічних наслідків бойових дій на репродуктивне здоров'я нації.

Відомості про авторів

Тутченко Тетяна Миколаївна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (067) 319-95-21. E-mail: tutchenko@nas.gov.ua

ORCID: 0000-0002-3003-3650

Бурка Ольга Анатоліївна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 246-02-53. E-mail: olga.burka@dila.com.ua

ORCID: 0000-0003-0133-9885

Іщенко Ганна Іванівна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (050) 550-15-47

ORCID: 0000-0003-0700-4517

Трохимович Ольга Віталіївна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (099) 411-22-00. E-mail: o.trokhymovych@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7423-5281

Крисенко Таїсія Едуардівна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (066) 766-01-25

ORCID: 0009-0003-1934-3687

Information about the authors

- Tutchenko Tetiana M.** – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv. E-mail: tutchenko@nas.gov.ua
ORCID: 0000-0002-3003-3650
- Burka Olha A.** – Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 246-02-53. E-mail: olga.burka@dila.com.ua
ORCID: 0000-0003-0133-9885
- Ishchenko Ganna I.** – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (050) 550-15-47
ORCID: 0000-0003-0700-4517
- Trokhymovych Olha V.** – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (099) 411-22-00.
E-mail: o.trokhymovych@gmail.com
ORCID: 0000-0001-7423-5281
- Krisenko Taisiia E.** – SI “Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine”, Kyiv; tel.: (066) 766-01-25
ORCID: 0009-0003-1934-3687

ПОСИЛАННЯ

- Josso N. Women in reproductive science: Anti-Müllerian hormone: a look back and ahead. *Reproduction*. 2019;158(6):F81-9. doi: 10.1530/REP-18-0602.
- Xu H, Zhang M, Zhang H, Alpa-di K, Wang L, Li R, et al. Clinical Applications of Serum Anti-Müllerian Hormone Measurements in Both Males and Females: An Update. *Innovation (Camb)*. 2021;2(1):100091. doi: 10.1016/j.xinn.2021.100091.
- Iwase A, Hasegawa Y, Tsukui Y, Kobayashi M, Hiraishi H, Nakazato T, et al. Anti-Müllerian hormone beyond an ovarian reserve marker: the relationship with the physiology and pathology in the life-long follicle development. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1273966. doi: 10.3389/fendo.2023.1273966/BIBTEX.
- Capuzzo M, La Marca A. Use of AMH in the differential diagnosis of anovulatory disorders including PCOS. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;11:616766. doi: 10.3389/fendo.2020.616766.
- Anderson RA, Nelson SM. Anti-Müllerian hormone in the diagnosis and prediction of premature ovarian insufficiency. *Semin Reprod Med*. 2020;38(4-5):263-9. doi: 10.1055/s-0040-1722319.
- Iwase A, Asada Y, Sugishita Y, Osuka S, Kitajima M, Kawamura K. Anti-Müllerian hormone for screening, diagnosis, evaluation, and prediction: A systematic review and expert opinions. *J Obstet Gynaecol Res*. 2024;50(1):15-39. doi: 10.1111/jog.15818.
- Harris BS, Jukic AM, Truong T, Nagle CT, Erkanli A, Steiner AZ. Markers of ovarian reserve as predictors of future fertility. *Fertil Steril*. 2023;119(1):99-106. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.10.014.
- Cameron DA, Anderson R, Clatot F, Demeestere I, Lambertini M, Nelson SM, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a marker of ovarian reserve and premature ovarian insufficiency (POI) in children and women with cancer: A systematic review. *J Clin Oncol*. 2021;39(15):e24057. doi: 10.1200/jco.2021.39.15_suppl.e24057.
- Munro MG, Balen AH, Cho SH, Critchley HOD, Díaz I, Ferriani R, et al. The FIGO ovulatory disorders classification system. *Fertil Steril*. 2022;118(4):768-86. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.07.009.
- Federici S, Rossetti R, Moleri S, Munari EV, Frixou M, Bonomi M, et al. Primary ovarian insufficiency: update on clinical and genetic findings. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1464803. doi: 10.3389/FENDO.2024.1464803/XML/NLM.
- Guo Z, Ishizuka B, Itakura A, Kawamura K. A highly sensitive Anti-Müllerian hormone test as a promising tool for follicle growth prediction in primary ovarian insufficiency patients. *Sci Reports*. 2025;15(1):1-11. doi: 10.1038/s41598-025-98808-0.
- Panay N, Anderson RA, Bennie A, Cedars M, Davies M, Ee C, et al. Evidence-based guideline: Premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod Open*. 2024;2024(4):065. doi: 10.1093/HRO-PEN/HOAE065.
- Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2023;189(2):G43-64. doi: 10.1093/EJENDO/LVAD096.
- Piltonen TT, Viita-Aho J, Saarela U, Melin J, Forslund M. Utility of serum Anti-Müllerian hormone measurement as part of polycystic ovary syndrome diagnosis. *Semin Reprod Med*. 2024;42(1):49-59. doi: 10.1055/s-0044-1786731.
- Jespersen K, Ljubicic ML, Johannsen TH, Christiansen P, Skakkebaek NE, Juul A. Distinguishing between hidden testes and anorchia: The role of endocrine evaluation in infancy and childhood. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(1):107-17. doi: 10.1530/EJE-20-0041.
- Bollino A, Cangiano B, Goggi G, Federici S, Duminuco P, Giovannelli L, et al. Pubertal Delay. The challenge of a timely differential diagnosis between Congenital Hypogonadotropic Hypogonadism (CHH) and Constitutional Delay of Growth and Puberty (CDGP): A narrative review. *MINERVA Pediatr*. 2020;72(4):278-87. doi: 10.23736/s0026-4946.20.05860-0.
- Wikström AM, Dunkel L. Testicular Function in klinefelter syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2008;69(6):317-26. doi: 10.1159/000117387.
- Agopianz M, Sorlin A, Vabres P, Leheup B, Carmignac V, Malaplate-Armand C, et al. Fertility in McCune Albright syndrome female: A case study focusing on AMH as a marker of ovarian dysfunction and a literature review. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50(9):102171. doi: 10.1016/J.JOGOH.2021.102171.
- Tao Y. Endocrine aberrations of human nonobstructive azoospermia. *Asian J Androl*. 2022;24(3):274-86. doi: 10.4103/AJA202181.
- Chen S, Yang B, Fan J. Diagnostic value of Anti-Müllerian hormone in ovarian granulosa cell tumor: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;253:266-72. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.08.011.
- Cedars MI. Evaluation of Female fertility – AMH and ovarian reserve testing. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(6):1510-9. doi: 10.1210/CLINEM/DGAC039.
- Kissell KA, Danaher MR, Schisterman EF, Wactawski-Wende J, Ahrens KA, Schliep K, et al. Biological variability in serum anti-Müllerian hormone throughout the menstrual cycle in ovulatory and sporadic anovulatory cycles in eumenorrheic women. *Hum Reprod*. 2014;29(8):1764-72. doi: 10.1093/HUMREP/DEU142.
- Biniash M, Laubender RP, Hund M, Buck K, De Geyter C. Intra- and inter-cycle variability of anti-Müllerian hormone (AMH) levels in healthy women during non-consecutive menstrual cycles: the BICYCLE study. *Clin Chem Lab Med*. 2022;60(4):597-605. doi: 10.1515/cclm-2021-0698.
- LaMarca A, Grisendi V, Griesinger G. How much does AMH really vary in normal women? *Int J Endocrinol*. 2013;2013:959487. doi: 10.1155/2013/959487.
- Melado L, Lawrenz B, Sibal J, Abu E, Coughlan C, Navarro AT, et al. Anti-Müllerian hormone during natural cycle presents significant intra and intercycle variations when measured with fully automated assay. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:686. doi: 10.3389/FENDO.2018.00686.
- Bernardi LA, Weiss MS, Waldo A, Harmon Q, Carnethon MR, Baird DD, et al. Duration, recency, and type of hormonal contraceptive use and antimüllerian hormone levels. *Fertil Steril*. 2021;116(1):208-17. doi: 10.1016/J.FERTNSTERT.2021.02.007.
- Kloos J, Coyne K, Weinerman R. The relationship between anti-Müllerian hormone, body mass index and weight loss: A review of the literature. *Clin Obes*. 2022;12(6):e12559. doi: 10.1111/COB.12559.
- Gorzko A, Melnyk M, Nawrocka-Rutkowska J, Starczewski A, Marciniak A, Szydłowska I. Evaluation of Anti-Müllerian hormone (AMH) Serum levels in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) depending on body mass index (BMI). *J Clin Med*. 2025;14(8):2677. doi: 10.3390/JCM14082677.
- Hariton E, Shirazi TN, Douglas NC, Hershtlag A, Briggs SF. Anti-Müllerian hormone levels among contraceptive users: evidence from a cross-sectional cohort of 27,125 individuals. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(5):515.e1-e10. doi: 10.1016/j.ajog.2021.06.052.
- Carmina E, Campagna AM, Lobo RA. A 20-year follow-up of young women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 2012;119(2):263-9. doi: 10.1097/AOG.0B013E31823F7135.
- Li HWR, Ng EHY, Wong BPC, Anderson RA, Ho PC, Yeung WSB. Correlation between three assay systems for anti-Müllerian hormone (AMH) determination. *J Assist Reprod Genet*. 2012;29(12):1443-6. doi: 10.1007/S10815-012-9880-1/FIGURES/1.
- Punchoo R, Bhooa S. Variation in the Measurement of Anti-Müllerian Hormone – What Are the Laboratory Issues? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:719029. doi: 10.3389/FENDO.2021.719029/BIBTEX.
- Nelson SM, La Marca A. The journey from the old to the new AMH assay: how to avoid getting lost in the values. *Reprod Biomed Online*. 2011;23(4):411-20. doi: 10.1016/J.RBMO.2011.06.011.
- Di Clemente N, Racine C, Pierre A, Taieb J. Anti-Müllerian Hormone in Female Reproduction. *Endocr Rev*. 2021;42(6):753-82. doi: 10.1210/ENDREV/BNAB012.
- Millán-De-Meer M, Luque-Ramírez M, Nattero-Chávez L, Escobar-Morreale HF. PCOS during the menopausal transition and after menopause: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2023;29(6):741-72. doi: 10.1093/HUMUPD/DMAD015.
- Luo E, Zhang J, Song J, Feng D, Meng Y, Jiang H, et al. Serum Anti-Müllerian hormone levels were negatively associated with body fat percentage in PCOS patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*.

- 2021;12:659717. doi: 10.3389/FENDO.2021.659717/BIBTEX.
37. Parker J, O'Brien C, Gersh FL. Developmental origins and transgenerational inheritance of polycystic ovary syndrome. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2021;61(6):922-6. doi: 10.1111/AJO.13420.
38. Pakhareno LV, Zhylyka NY, Shcherbinska OS, Kravchuk IV, Lasytchuk OM, Zhurakivskiy VM, et al. Modern pathogenetic challenges of polycystic ovary syndrome. *Reprod Health Woman.* 2024;2024(2):75-80. doi: 10.30841/2708-8731.2.2024.304662.
39. Korchynska OO, Khascha II, Shumilina TR. Current perspectives on metabolic aspects of polycystic ovary syndrome. *Reprod Health Woman.* 2023;2023(8):64-71. doi: 10.30841/2708-8731.8.2023.297796.
40. Siusiuka VG, Sergienko MY, Makarchuk OI, Shevchenko AO, Deinichenko O. Gynecological and dermatological aspects of diagnostics of polycystic ovary syndrome from puberty to menopause. *Reprod Health Woman.* 2023;2023(6):7-14. doi: 10.30841/2708-8731.6.2023.289991.
41. Sivanandy MS, Ha SK. The Role of serum Anti-Müllerian hormone measurement in the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Diagnostics.* 2023;13(5):907. doi: 10.3390/DIAGNOSTICS13050907.
42. Vale-Fernandes E, Pignatelli D, Monteiro MP. Should anti-Müllerian hormone be a diagnosis criterion for polycystic ovary syndrome? An in-depth review of pros and cons. *Eur J Endocrinol.* 2025;192(4):R29-43. doi: 10.1093/EJENDO/LVAF062.
43. Wang Z, Teng X, Shen Y, Liu Y. Establishment of critical values for AMH screening with PCOS based on restricted cubic spline plots. *Endocr Connect.* 2025;14(3):e240522. doi: 10.1530/EC-24-0522.
44. Van der Ham K, Laven JSE, Tay CT, Mousa A, Teede H, Louwers YV. Anti-müllerian hormone as a diagnostic biomarker for polycystic ovary syndrome and polycystic ovarian morphology: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2024;122(4):727-39. doi: 10.1016/J.FERTNSTERT.2024.05.163.
45. Noguchi H, Iwasa T, Iwase A, Kanasaki H, Kimura F, Kugu K, et al. Cut-off value for anti-Müllerian hormone in the diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome in the Japanese population. *J Obstet Gynaecol Res.* 2024;50(8):1368-82. doi: 10.1111/JOG.15972.
46. Pittonen TT, Komi E, Morin-Papunen LC, Korhonen E, Franks S, Järvelin MR, et al. AMH as part of the diagnostic PCOS workup in large epidemiological studies. *Eur J Endocrinol.* 2023;188(6):547-54. doi: 10.1093/EJENDO/LVAD065.
47. Sorokman TV, Makarova OV, Ostapchuk VG. Diagnostic value of anti-Müllerian hormone in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Int J Endocrinol.* 2022;18(3):163-8. doi: 10.22141/2224-0721.18.3.2022.1164.
48. Walters KA, Gilchrist RB, Ledger WL, Teede HJ, Handelsman DJ, Campbell RE. New perspectives on the pathogenesis of PCOS: Neuroendocrine Origins. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(12):841-52. doi: 10.1016/J.TEM.2018.08.005.
49. Moore AM. Neuroendocrine mechanisms responsible for elevated gonadotrophin-releasing hormone and luteinising hormone pulses in polycystic ovary syndrome. *J Neuroendocrinol.* 2025;e70028. doi: 10.1111/JNE.70028.
50. Shah D, Jirge PR. Anti-müllerian hormone and fertility treatment decisions in polycystic ovary syndrome: A literature review. *J Hum Reprod Sci.* 2024;17(1):16-24. doi: 10.4103/JHRS.JHRS.153.23.
51. Javedani MM, Sheybani H, Sheybani S, Abolghasem N. Anti-müllerian hormone levels before and after ovarian drilling in polycystic ovary syndrome: has this an effect on fertility? *Reprod Biol Endocrinol.* 2022;20(1):1-6. doi: 10.1186/S12958-022-01002-4/TABLES/5.
52. Ke Y, Tang D, Yang Q, Zhao H, Zheng J, Zhu C. Anti-Müllerian hormone in PCOS: Molecular regulation and emerging therapeutic strategies. *Biomol Biomed.* 2025. doi: 10.17305/bb.2025.12070.
53. Garg A, Patel B, Abbasa A, Dhillon WS. Treatments targeting neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022;97(2):156-64. doi: 10.1111/CEN.14704.

Стаття надійшла до редакції 14.05.2025. – Дата першого рішення 20.05.2025. – Стаття подана до друку 20.06.2025