

27. Сидельникова В.М. Преждевременные роды // Пособие для врачей, 2008, с. 48.
28. Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко Н.А. Внутриутробные инфекции // ООО «Медицинское информационное агентство», 2006, с. 176.
29. Тетрашвили Н.К. Инфекция как ведущая причина невынашивания беременности // Росс. форум «Мать и дитя», 2003, с. 230-231.
30. Шалина Р.И., Курцер М.А. Несвоевременное излитие околоплодных вод: активная и выжидательная тактика ведения преждевременных родов // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии, 2006, № 1, с. 27-32.
31. Шалина Р.И., Херсонская Е.Б. Преждевременные роды и перинатальные исходы // Акушерство и гинекология, 2003, № 2, с.21-25.
32. Шехтман М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных // Медицина «Триада-Х», 2003, с. 816.

## **IMPACTUL HORMONULUI ANTI - MÜLLERIAN LA PACIENTELE CU POLICHISTOZĂ OVARIANĂ SUPUSE DRILLINGULUI OVARIAN LAPARASCOPIC**

**Victoria Voloceai**

Catedra Obstetrică și Ginecologie, USMF "Nicolae Testemițanu"

### **Summary**

#### *The impact of AMH in women with polycystic ovarian subject to laparoscopic ovarian drilling*

AMH has been involved in the pathogenesis of PCOS. The goal of this research was to measure AMH before and after laparoscopic ovarian drilling and to evaluate its prognosis regarding ovulatory response, to investigate AMH changes and other hormonal disturbances after LOD, to explore the effects of LOD further. This prospective study included anovulatory women with PCOS undergoing LOD (n= 40). Plasma AMH concentrations were measured before and 5 days after surgical treatment. The pretreatment plasma AMH concentrations were 6,2 (1,0-21,0) ng/ml in women having LOD treatment. Women who ovulated after LOD (n= 34) had a significantly lower preoperative AMH 5.9 ( 1.0 – 7,7) ng/ml compared with the non-responders 9,6 (8,2 – 21,0) ng/ml. Using receiver-operating characteristic curve analysis, AMH was found to be a useful predictor of no ovulation after LOD with area under the curve of 0.804 (P=0.025). Using a cut-off of 7.7 ng/ml, AMH had a sensitivity of 78% and a specificity of 76% in the prediction of no ovulation after LOD. For all patients, plasma AMH 7.7 ng/ml was associated with a reduced chance of ovulation after treatment (P=0.004). Following LOD, the median AMH concentration significantly (P=0.003) decreased to 4,6 (0,7- 5,4) ng/ml.

### **Rezumat**

AMH a fost implicat în patogeneza sindromului ovarelor polichistice. Scopul acestui studiu a fost de apreciere a AMH seric înainte și după drilling ovarian laparoscopic și de evaluare a unui prognostic ovulator, de a investiga AMH și alte schimbări hormonale după drilling ovarian laparoscopic. Acest studiu propectiv a inclus pacientele anovulatorii cu acest sindrom, care au suferit drilling ovarian laparoscopic (n= 40). Concentrațiile plasmatice ale AMH seric au fost măsurate înainte și 5 zile după tratament chirurgical. Concentrațiile serice preoperatorii ale AMH au fost de 6,2 (1,0-21,0) ng/ml. Pacientele care au ovulat după drilling ovarian laparoscopic (n= 34) au avut un AMH relativ mic 5.9 ( 1.0 - 7,7) ng/ml, comparativ cu cele care nu au ovulat 9,6 (8,2 - 21,0) ng/ml. Așadar AMH s-a dovedit a fi un predictor important al pacientelor care nu vor raspunde nici la drilling ovarian laparoscopic. Prin criteriul 7.7 ng/ml, AMH a avut o sensibilitate de 78% și o specificitate de 76% în prognosticul pacientelor care nu vor ovula după tratamentul chirurgical. Pentru toți pacienții, plasma AMH 7.7 ng/ml, a fost

asociat cu o probabilitate mai mică de ovulație după tratament. După drillingul ovarian laparoscopic concentrația AMH seric semnificativ a scăzut la 4,6 (0,7 - 5,4) ng/ml.

### **Actualitatea**

Sindromul ovarelor polichistice (SOP) este cea mai frecventă cauză a infertilității de origine endocrină, afectând cca 12% din femeile de vîrstă fertilă. Criteriile majore includ: anovulație cronică, semne clinice și biochimice ale hiperandrogeniei, semne ecografice ale ovarelor polichistice. Predominant în SOP este criteriul anovulator, care rezultă în lipsa selecției unui folicul dominant. Recent a fost stabilit că în SOP, în lipsa foliculului dominant, are loc acumularea foliculilor în creștere - proces numit *stockpiling* a foliculilor antrali (2 - 5 mm) în timp ce foliculii de 6-9 mm rămîn nemodificați. Această discrepanță dintre rata foliculilor mici și a foliculilor antrali selectați susține teoria nou apărută de "arest folicular" care a fost ulterior susținută prin variația concentrației AMH.

AMH sau hormonal anti - Müllerian este secretat de celulele granuloase ale foliculului în creștere. Acțiunea sa principală este de a inhiba recrutarea foliculului primordial și de a micșora răspunsul la FSH a foliculilor în creștere. Deasemenea, fiind secretat de foliculii antrali, nivelul seric al AMH reflectă starea rezervei ovariene. Studiile anterioare au arătat că femeile cu SOP au un nivel seric al AMH de 2-3 ori mai mare, fapt care confirmă existența unui număr de foliculi antrali dublu.

Una din metodele de inducere a ovulației, îndeosebi la pacientele CC - r (clomifen citrat rezistente) este drillingul ovarian laparoscopic. Totuși, aproximativ 30% din femeile cu SOP nu răspund la acest tratament, cauza exactă rămînînd necunoscută. Identificarea factorilor care determină răspunsul femeilor SOP la drillingul ovarian ne va ajuta să selectăm pacientele care vor avea de beneficiat de pe urma acestui tratament, iată de ce AMH este considerat a fi un criteriu util în aprecierea răspunsului la tratament prin drilling ovarian laparoscopic (DOL).

Mecanismul acțiunii DOL rămîne pînă la moment inexplicabil. În particular, nu este cunoscut dacă DOL are efect direct asupra ovarului sau acțiunea sa se exercită printr - un mecanism endocrin special. AMH nu este reglat de gonadotropine și acționează ca un factor autocrin / paracrin, deci nu este o parte componentă a sistemului de reglare endocrină. Modificarea concentrației AMH ca rezultat al DOL indică faptul că acesta are o acțiune locală de a reduce secreția intra-ovariană a AMH, facilitînd procesul de selecție foliculară intra - ovariană, provocînd progresia foliculului și ovulația. Impactul DOL asupra concentrației serice a AMH deasemenea a fost investigată.

### **Scopul studiului**

Evaluarea nivelului AMH înainte de DOL și prognosticul succesului tratamentului chirurgical. Cel de-al doilea obiectiv este evaluarea modificărilor serice ale AMH postoperator și a aprecia dacă ar putea explica mecanismul DOL.

### **Materiale și metode**

Acest studiu prospectiv a fost efectuat în cadrul IMSP SCM Nr. 1, secția ginecologie aseptică Nr.1, a inclus 40 de femei cu SOP CC - rezistente (50-150mg), care au fost supuse tratamentului chirurgical laparoscopic prin drilling ovarian. Criteriile diagnostice au corespuns convenției de la Rotterdam: clinice (oligo / amenoree și sau hiperandrogenie), biochimice LH/FSH mai mult de 2,5, testosteron mai mult de 2,6 nmol) semne ecografice de ovare polichistice. Probele sanguine la AMH au fost colectate înainte de intervenție și 5 zile după DOL, pentru a determina concentrația AMH, LH, FSH, testosteron. DOL a fost efectuat folosind cîrligul monopolar. Au fost efectuate cîte 5 drillinguri la fiecare ovar. Investigarea probelor serice ale AMH s-au efectuat folosind criteriile (Imunotech, Beckman), conform protocolului de fabrică.

## Rezultate și discuții

Pacientele supuse DOL, au avut o concentrație medie de AMH (1,0-21,0) ng / ml. Ginecopatele care au ovulat ca rezultat al DOL au avut un AMH preoperator mai scăzut comparativ cu cele care nu au răspuns la tratament. AMH s-a constatat a fi un predictor util și al lipsei ovulației după DOL. Pacientele cu nivelul seric al AMH mai mare decât 7,7 ng / ml au arătat o rată a ovulației mai scăzută cu 60%, decât cele cu AMH mai mic decât 7,7ng/ml care au ovulat 95% dup DOL. S-a constatat deasemenea o corelație dintre AMH / volumul ovarian și concentrația testosteronului. AMH plasmatic s-a dovedit a fi un predictor important al eficacității DOL. Deasemenea am determinat limita de 7,7 ng/ml, valori mai ridicate ale acestora indicând o rezistență a ovulației. Eșecul DOL la pacientele cu AMH ridicat, poate confirma severitatea SOP la aceste femei. Este posibil chiar ca distrucția foliculară prin DOL la aceste femei să nu fie suficientă pentru a induce ovulația, necesitând ulterior chiar stimulare repetată cu CC. Pacientele cu nivel seric preoperator mai mare decât 7,7 ng/ml trebuie informate despre șansele joase a eficacității procedurii pe de o parte, dar și a necesității acestora, ca o cale alternativă a tratamentului medicamentos. Deasemenea am stabilit o corelație dintre AMH și volumul ovarian. Nu este surprinzător, deoarece volumul ovarian este o reflectare a numărului foliculilor antrali în SOP, care sunt unica sursă a AMH. În rezultatul studiului nu am stabilit o corelație dintre AMH și vîrstă, indexul masei corporale, LH și FSH, dar s-a constatat o scădere ușoară a nivelului testosteronului la pacientele supuse DOL. Au fost evaluate modificările AMH plasmatic după DOL. Datele arată că are loc o micșorare cu 25% a AMH –lui plasmatic la paciente postoperator. Această modificare semnificativă a fost doar la femeile care au ovulat după drilling ovarian și se datorează distrugerii foliculilor antrali (sursa AMH) după DOL. Este posibil deasemenea ca scăderea AMH să conducă la creșterea răspunsului folicular la FSH, asigurînd creșterea unui folicul dominant.

Studiile anterioare asupra rezervei ovariene au arătat că nivelul scăzut al AMH este asociat cu un răspuns scăzut la stimularea ovariană în programele FIV la pacientele fără SOP. Iată de ce este important a stabili nivelurile adecvate ale AMH –ului necesare pentru a atinge nivelul optimal de răspuns ovarian la inducția ovulației. Ambele niveluri atât scăzute cît și ridicate ale AMH sunt determinante la obținerea unui răspuns stimulant ovarian bun.

Tabelul 1

### Nivelurile plasmatice ale AMH pre/postoperatorii și al altor hormoni la pacientele cu SOP ca rezultat al DOL

		<b>Preoperator</b>	<b>Postoperator (5 zile)</b>
<b>AMH (ng/ ml)</b>	Au raspuns tratamentului	5,9 ( 1,0 – 7,7)	4,6 (0,7- 5,4)
	Nu au raspuns tratamentului	9,6 (8,2 – 21,0)	8,2 (7,8 – 15,7)
	<b>Total</b>	6,2 (1,0-21,0)	0,7 – 15,7
<b>FSH (IU/l)</b>	Au raspuns tratamentului	5,4 (2,9-8,3)	5,5 (1,7- 7,7)
	Nu au raspuns tratamentului	4,7 (3,0- 6,0)	5,2 ( 3,9- 6,0)
	<b>Total</b>	5,2 ( 2,9-8,2)	5,2 (1,7-7,7)
<b>LH (IU/l)</b>	Au raspuns tratamentului	11,4 (4,6-23,7)	7,9 (1,9-21,0)
	Nu au raspuns tratamentului	14,5 (5,5-18,2)	16,9 (9,8-19,8)
	<b>Total</b>	11,7 (4,6-23,7)	9,9 (1,9-21,0)
<b>Testosteron (nmol /l)</b>	Au raspuns tratamentului	2,4 (1,0-4,0)	2,2 (1,1-3,6)
	Nu au raspuns tratamentului	2,6 (2,5-4,0)	2,9 (1,0-5,2)
	<b>Total</b>	2,5 (1,0-4,0)	2,2 (1,0-5,2)

## Concluzie

Investigarea concentrației AMH serice preoperator este o armă utilă în prezicerea rezultatului drillingului ovarian laparoscopic. Acest fapt poate ajuta la consilierea pacientelor referitor la posibilul rezultat al inducerii ovulației și poate servi criteriu de diagnostic important în conduita curativă a pacientelor cu polichistoză ovariană.

## Bibliografie

1. Amer S, Li TC, Banu Z, Cooke ID. Long term follow up of patients with polycystic ovarian syndrome after laparoscopic ovarian drilling: endocrine and ultrasonographic outcomes. *Hum Reprod* 2002;17:2851–2857.
2. Amer S, Li TC, Ledger WL. Ovulation induction using laparoscopic ovarian drilling in women with polycystic ovarian syndrome: predictors of success. *Hum Reprod* 2004;19:1719–1724.
3. Cook CL, Siow Y, Taylor S, Fallat ME. Serum Müllerian-inhibiting substance levels during normal menstrual cycles. *Fertil Steril* 2000;73:859–861.
4. Clemente N, Goxe B, Re´my JJ, Cate RL, Josso N, Vigier B, Salesse R. Inhibitory effect of AMH upon aromatase activity and LH receptors of granulosa cells of rat and porcine immature ovaries. *Endocrine* 1994; 2:553–558.
5. Eldar-Geva T, Margalioth EJ, Gal M, Ben-Chetrit A, Algur N, Zylber-Haran E, Brooks B, Huerta M, Spitz IM. Serum anti-Müllerian hormone levels during controlled ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovaries with and without hyperandrogenism. *Hum Reprod* 2005;20:1814–1819.
6. El-Halawaty S, Rizk A, Kamal M, Aboulhassan M, Al-Sawah H, Noah O, Al-Inany H. Clinical significance of serum concentration of anti-Müllerian hormone in obese women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2007;15:495–499.
7. Kwee J, Schats R, McDonnell J, Themmen A, de Jong F, Lambalk C. Evaluation of anti-Müllerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2008;90:737–743.
8. Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, Roberts SA, Yates A, Pemberton P, Laing I. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2008; doi:10.1016/j.fertnstert.2008.08.127.