

СОСТОЯНИЕ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДЕ



© О.Р. Григорян^{1*}, Н.С. Красновская², Р.К. Михеев³, Е.Н. Андреева^{1,3}, И.И. Дедев¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

²Городская поликлиника № 9, Москва

³Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Для женщин с сахарным диабетом 1 типа (СД1) характерно ускоренное старение, что проявляется в повышении частоты сердечно-сосудистых событий, нарушениях овариально-менструальной функции, в раннем наступлении менопаузы. Показано, что нарушение репродуктивной функции у женщин с СД1 может быть связано, в частности, со снижением овариального резерва.

ЦЕЛЬ. Сравнить овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста с СД1 и без СД1.

МЕТОДЫ. В исследование включены больные СД1 и здоровые женщины репродуктивного возраста (от 18 до 37 лет). У всех больных на 2–3 день менструального цикла определяли следующие маркеры овариального резерва: сыровоточные уровни антимюллера гормона (АМГ), ингибина В, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола, тестостерона, а также ультразвуковые параметры – когорту антральных фолликулов и объем яичников. Дополнительно исследовали уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c} %).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Обследовано 224 больных СД1 и 230 здоровых женщин. Статистически значимо у женщин с СД1 и без СД1 различались уровень АМГ, когорты антральных фолликулов, в то же время параметры оставались в референтных пределах. Отмечалась выраженная отрицательная зависимость между уровнями HbA_{1c} и АМГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Для больных СД1 репродуктивного возраста характерно снижение показателей овариального резерва по сравнению со здоровыми женщинами. Указанные изменения наряду с данными о более высокой частоте неблагоприятных исходов беременности у больных СД1 следует учитывать при консультировании больных СД1 гинекологом и эндокринологом (рекомендации по более раннему планированию беременности для сохранения возможности применения вспомогательных репродуктивных технологий при длительных безуспешных попытках естественного зачатия).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антимюллеров гормон; антральные фолликулы; объем яичников; овариальный резерв; сахарный диабет 1 типа

OVARIAN RESERVE IN REPRODUCTIVE AGE WOMEN WITH TYPE 1 DIABETES

© Olga R. Grigoryan^{1*}, Natalia S. Krasnovskaya², Robert K. Mikheev³, Elena N. Andreeva^{1,3}, Ivan I. Dedov¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²City clinic №9, Moscow, Russia

³Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

BACKGROUND: Premature aging are frequently observed among individuals with type 1 diabetes. Decrease of ovarian reserve may be one of the characteristics of such process.

AIMS: To evaluate the ovarian reserve function in female patients of reproductive age with type 1 diabetes in comparison with healthy women.

MATERIALS AND METHODS: This study evaluated 224 Caucasian women, age 18–37 years with type 1 diabetes and 230 healthy women of comparable age. Serum concentrations of anti-Mullerian hormone (AMH), inhibin B, follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol, progesterone and testosterone were compared on the 2–3 day of menstrual cycle as ovarian volume and antral follicle count (AFC). In addition, glycated hemoglobin level (HbA_{1c} %) was evaluated.

RESULTS: We reveal statistically significant difference in following parameters in diabetic women in comparison with healthy women: AMH, AFC. But even in diabetic patients parameters remained within reference ranges. There was a pronounced negative relationship between the levels of HbA_{1c} % and AMG.

CONCLUSIONS: Ovarian reserve function parameters decrease in young women with type 1 diabetes in comparison with healthy women, but ovarian reserve parameters are in normal reference range. These findings are important in pregnancy planning consulting by gynecologists and endocrinologists. We must recommend to women with type 1 diabetes more early planning of natural pregnancy for treatment with reproductive technology in cases of prolog absence of nature pregnancy.

KEYWORDS: anti-Mullerian hormone; antral follicles; ovarian reserve; type 1 diabetes



Несмотря на значительное улучшение прогноза для жизни и здоровья больных сахарным диабетом 1 типа (СД1) за последние десятилетия, такие пациенты по-прежнему входят в группу риска по раннему формированию микро- и макрососудистых осложнений, приводящих к поражению периферических артерий, развитию сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, прогрессированию хронической болезни почек [1]. Очевидно, что во многом повышение риска связано с метаболическими нарушениями, характерными для СД1 (гипергликемия, гиперлипидемия и др.), однако степень его увеличения не может объясняться лишь этими факторами. Более того, известные гендерные различия в частоте сердечно-сосудистых заболеваний (значимо большая частота у мужчин) у больных СД1 выражены значительно меньше по сравнению с субъектами из общей популяции. Раннее развитие сердечно-сосудистых заболеваний – не единственное проявление ускоренного старения у больных СД1. К другим проявлениям относятся истончение базальной мембраны мышечных капилляров, повышение жесткости базальной мембраны, что у людей без СД1 отмечается лишь после 50 лет, а у больных СД1 – в существенно более молодом возрасте, особенно при длительном течении заболевания. Кроме того, у больных СД1 чаще развивается катаракта, уменьшена скорость возобновления клеточной популяции по сравнению со здоровыми людьми [2].

Очевидно, что недооцениваются другие проявления несоответствия биологического возраста больных СД1 их календарному возрасту. Так, известно, что у больных СД1 позже наступает менархе, по сравнению со здоровыми женщинами чаще отмечается нерегулярность менструального цикла: в репродуктивном периоде у 30% больных СД1 женщин отмечаются аменорея, полименорея или олигоменорея, раньше наступает менопауза [3]. У больных СД1 чаще развивается синдром поликистозных яичников (СПКЯ), характерна сниженная фертильность [3, 4, 5]. Поздние осложнения СД и высокий уровень HbA_{1c} могут вносить вклад в снижение овариального резерва у пациенток с СД1, однако, по всей видимости, основа патогенеза у таких больных – это каскад аутоиммунных процессов.

Овариальный резерв – это количество антральных фолликулов в обоих яичниках. Для определения овариального резерва принято определять сывороточный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и антимюллерова гормона (АМГ) на 2–3-й день менструального цикла. Снижение овариального резерва связано с уменьшением количества и потерей качества яйцеклеток и ассоциировано с плохим прогнозом исходов оплодотворения *in vitro*. Исследование АМГ особенно важно у молодых женщин, т.к. снижение овариального резерва часто пропускается врачами, в результате диагноз бесплодия становится неполным, а значит, не используются все возможные вмешательства для его лечения [6].

В исследовании Soto и соавт. (2009) показано, что у больных СД1 происходит преждевременное старение яичников, что проявляется в снижении уровней АМГ и ингибина В, свидетельствующем о более раннем уменьшении количества фолликулов в яичниках по сравнению со здоровыми женщинами [7]. Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка овариаль-

ного резерва у молодых женщин, больных СД1, и у здоровых женщин репродуктивного возраста.

ЦЕЛЬ

Сравнить овариальный резерв у женщин с СД1 репродуктивного возраста и у женщин без СД1 репродуктивного возраста.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проспективное обсервационное одноцентровое исследование в параллельных группах.

Критерии соответствия

Для минимизации влияния дополнительных факторов, изменяющих овариальный резерв, в исследование были включены женщины европеоидной расы репродуктивного возраста (от 18 до 37 лет включительно). В основную группу включались больные с верифицированным не менее 2 лет диагнозом СД1, в группу сравнения – женщины без СД. Критериями исключения являлись: операции на органах малого таза, химиотерапия или лучевая терапия в анамнезе, опухолевидные образования яичников, СПКЯ, эндометриоз, диагностированное бесплодие, нарушения менструального цикла, беременность, менопауза, прием гормональных препаратов (кроме инсулина в основной группе) на момент включения в исследование и в течение 3 мес до включения, эндокринные заболевания (кроме СД1 в основной группе), курение сигарет на момент включения или в анамнезе, злоупотребление алкоголем, наркомания и токсикомания. Все участницы ознакомились с информацией об исследовании, получили ответы на интересующие вопросы и подписали форму информированного согласия на участие в исследовании.

Условия проведения

Исследование проведено на базе одного центра – ФГБУ «НИМЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва.

Продолжительность исследования

Продолжительность набора участниц исследования в соответствии с планом составила 10 мес, каждую участницу в рамках исследования обследовали дважды – на 2–3-й и на 21–23-й дни менструального цикла. Исследование проводилось в течение 2017 г.

Описание медицинского вмешательства

Всех участниц обследовали по единому протоколу: забор венозной крови натощак на 2–3-й и 21–23-й дни менструального цикла для определения сывороточных уровней АМГ, ингибина В, ФСГ, ЛГ, эстрадиола, тестостерона (на 2–3-й дни цикла) и прогестерона (на 21–23-й дни цикла) методом усиленной люминесценции, на 2-й день также определяли уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). В индивидуальную регистрационную карту заносились данные о возрасте менархе и манифестации СД1 (для больных основной группы). На 2–3-й дни менструального цикла для оценки объема яичников и числа

Таблица 1. Результаты обследований больных СД1 женщин (группа А) и здоровых женщин (группа В)

Характеристика	Группа А (n=224)	Группа В (n=230)	Референсные значения
Возраст, лет	26,7±5,3	25,8±4,2	Не применимо
Возраст менархе, лет	13,4±0,8*	11,8±0,45	Не применимо
Роды однократно, %	53	56	Не применимо
Роды повторно, %	21	23	Не применимо
ИМТ, кг/м ²	22,7±3,3	23,6±3,9	18–24,9
Окружность талии, см	72,3±3,8	76±5,3	≤ 80
АМГ, нг/мл	2,9±1,3*	4,7±1,5	1–12,6
Ингибин В, пг/мл	92,1±18,6	100±22,3	<273
ФСГ, мМЕд/мл	5,4±2,6	5,8±2,3	1,37–9,9
ЛГ, мМЕд/мл	8,7±3,4	9,2±3,8	1,68–15
Эстрадиол, пмоль/л	176±35	204±42	68–1269
Тестостерон, нмоль/л	0,65±0,15	0,68±0,13	0,52–1,72
Прогестерон, нмоль/л	1,4±0,5	1,6±0,6	0,3–2,2
HbA _{1c} , %	8,2±2,5*	4,9±0,52*	<6
Объем яичников (см ³)	8,4±2,2	8,2±1,4	≤10
Число антральных фолликулов, n	16,4±7,2*	20,4±5,2*	Минимум 3–10

Примечания: *p<0,05 при сравнении параметра у больных СД1 и у здоровых женщин.

антральных фолликулов проводилось трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) на ультразвуковом аппарате Hewlett Packard Image Point (США) с использованием вагинального датчика с частотой 3,5 МГц по общепринятой методике.

Основной исход исследования

Основными оцениваемыми параметрами в рамках исследования явились уровень АМГ и когорта антральных фолликулов на 2–3-й день менструального цикла.

Дополнительные исходы исследования

Дополнительные оцениваемые параметры: уровни ингибина В, ФСГ, ЛГ, эстрадиола, тестостерона и объем яичников на 2–3-й дни менструального цикла, уровень прогестерона на 21–23-й дни менструального цикла, уровень HbA_{1c} при включении в исследование.

Анализ в подгруппах

Больные были разделены на две группы:

- группа А (основная) – больные СД1;
- группа В (контрольная) – здоровые женщины без СД1.

Методы регистрации исходов

Уровни АМГ, ингибина В, ФСГ, ЛГ, эстрадиола, тестостерона, прогестерона, определялись методом усиленной люминесценции. Уровень HbA_{1c} определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Для оценки объема яичников и числа антральных фолликулов проводилось трансвагинальное УЗИ на ультразвуковом аппарате Hewlett Packard Image Point (США) с использованием вагинального датчика с частотой 3,5 МГц по общепринятой методике. Референтные значения определялись на основании данных локальной лаборатории, а также с учетом рекомендаций Американской коллегии акушеров-гинекологов по определению

овариального резерва 2015 г. [8] и Роттердамских критериев СПКЯ (для определения нормального объема яичника) [9].

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: статистический анализ осуществлялся с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoftInc, США). Нормальность распределения признаков оценивалась с помощью критерия Шапиро-Уилка. При описании нормально распределенных переменных указывалось среднее и стандартное отклонение (M±s). Сравнение количественных показателей в разных группах осуществлялось при помощи критерия Манна-Уитни (для двух групп). Качественные показатели представлялись в виде абсолютного числа наблюдений. Различия считались статистически значимыми при p<0,05. По коэффициенту Спирмена оценивали силу связи между переменными (r). При значениях коэффициента r<0,3 связь считалась слабой и незначительной; при значениях r=0,3–0,7 – средней или умеренной; при значениях r>0,7 – значительной и сильной.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен на заседании этического комитета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России от 19 октября 2016 г. (протокол № 12).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные результаты исследования

В основную группу вошли 224 женщины, в группу сравнения – 230 женщин.

Таблица 2. Значимые различия параметров у больных СД1 (группа А) и у здоровых женщин репродуктивного возраста (группа В)

Характеристика	Группа А (n=224)	Группа В (n=230)
Возраст менархе, лет	13,4±0,8	11,8±0,45
Число антральных фолликулов, n	16,4±7,2	20,4±5,2
HbA _{1c} , %	8,2±2,5	4,9±0,52
АМГ, нг/мл	2,9±1,3	4,7±1,5

Результаты обследования участниц исследования представлены в табл. 1.

Благодаря жестким критериям включения/исключения участницы из обеих групп сопоставимы по возрасту и главным факторам, влияющим на овариальный резерв. Не выявлено различий по таким параметрам, как возраст, индекс массы тела, окружность талии, уровни ФСГ, ЛГ, эстрадиола, тестостерона, прогестерона, ингибина В, объем яичников.

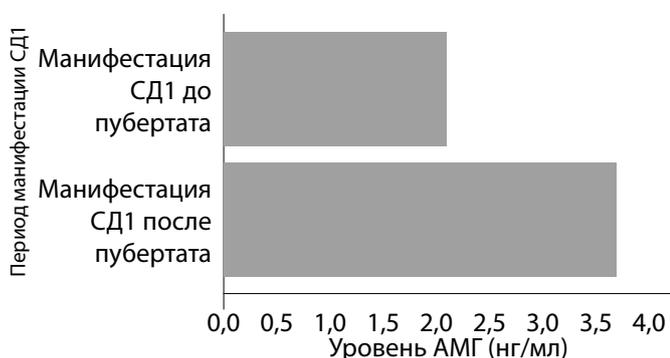
В табл. 2 представлены параметры, статистически значимо различающиеся у больных СД1 и у здоровых женщин.

Обращают внимание значимые различия таких параметров овариального резерва у больных СД1 и у здоровых женщин, как уровень АМГ (2,9±1,3 нг/мл у больных СД1 против 4,7±1,5 нг/мл в группе здоровых женщин, $p < 0,05$) и когорты антральных фолликулов (16,4±7,2 у больных СД1 и 20,4±5,2 у здоровых женщин). Закономерно значимое различие в уровне HbA_{1c}: 8,2±2,5% у больных СД1 и 4,9±0,52% у здоровых женщин. Менархе у больных СД1 наступало значимо позже при сравнении с женщинами без СД (13,4±0,8 лет по сравнению с 11,8±0,45 лет, $p < 0,05$).

При анализе корреляционных связей между уровнем HbA_{1c} и параметрами овариального резерва отмечается сильная отрицательная связь с уровнем АМГ ($r = -0,92$, $p < 0,05$) и с количеством антральных фолликулов ($r = -0,76$, $p < 0,05$). При этом уровни таких маркеров овариального резерва, как размер яичников, уровни ФСГ, ЛГ, ингибина В, эстрадиола и прогестерона значимо не отличались.

При анализе зависимости овариального резерва от сроков манифестации СД1 получены интересные результаты: при манифестации СД1 до пубертата овариальный резерв, оцененный по уровню АМГ, оказался ниже, чем у больных с манифестацией СД1 после пубертата (рис. 1).

При анализе по подгруппам больных СД1 в зависимости от степени компенсации заболевания (уровня HbA_{1c}) связи между уровнем контроля диабета и овариальным резервом в одномоментном исследовании выявить не удалось (рис. 2).

**Рис. 1.** Зависимость уровня АМГ (нг/мл) от сроков манифестации СД1.

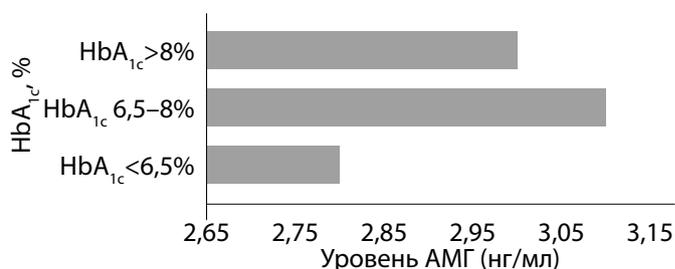
Нежелательные явления

В ходе проведения исследования нежелательных явлений не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Состояние репродуктивного здоровья у больных СД1 в последние годы является предметом для серьезного изучения.

В 2016 г. опубликована работа Yarde и соавт. [10], целью которой явилось установление зависимости между факторами сердечно-сосудистого риска у больных СД1 со снижением овариального резерва как параметра, характеризующего возрастные изменения в яичниках. В это поперечное исследование случай-контроль вошел анализ данных 150 больных СД1 (средний возраст 33,8±8,4 лет) и 177 здоровых женщин с сохранной репродуктивной функцией. Оценивали такие параметры, как когорта антральных фолликулов, липидограмма, плазменные уровни АМГ, С-реактивного белка, HbA_{1c}, а также систолическое артериальное давление, вызванная кровотоком дилатация артерий, скорость пульсовой волны и толщина комплекса интима-медиа. Авторы пришли к выводу, что значимых различий в параметрах овариального резерва у больных СД1 и у здоровых женщин нет, а негативная корреляция обнаружена только между значениями систолического артериального давления и уровнем АМГ и количеством антральных фолликулов. При сравнении с нашим исследованием обращает внимание отличие методологии: ретроспективный характер с историческим контролем. Кроме того, в нашем исследовании в соответствии с критериями включения участвовали значимо более молодые женщины. Проспективный характер нашего исследования позволил проконтролировать все известные факторы, влияющие на овариальный резерв, что обеспечивает высокую сопоставимость групп по всем параметрам. Кроме того, объем выборки в нашем исследовании значимо больше, что увеличивает статистическую мощность исследования и достоверность выводов. Таким образом можно объяснить различия в полученных результатах. Тем не менее результаты исследования Yarde и соавт. представляют большую ценность для понимания

**Рис. 2.** Зависимость уровня АМГ (нг/мл) от уровня HbA_{1c} (%) у больных СД1. Статистически значимых различий между подгруппами больных не выявлено.

патогенеза снижения овариального резерва у больных СД1. В нашем исследовании мы не ставили задачу сопоставить параметры овариального резерва с выраженностью факторов риска сердечно-сосудистого риска, обнаружена лишь корреляция с уровнем HbA_{1c} . Отсутствие корреляции параметров овариального резерва с параметрами липидограммы и с характеристиками сосудистой стенки в исследовании Yarde и соавт. свидетельствует об отсутствии как минимум прямой причинно-следственной связи снижения овариального резерва при СД1 с макрососудистыми поражениями.

Soto и соавт. изучили функцию яичников у больных СД1 ($n=66$) в сравнении со здоровыми женщинами ($n=58$) в возрасте моложе 45 лет. Среди больных СД1 чаще встречались случаи снижения уровня АМГ до характерных для менопаузы уровней, при этом у больных СД1 старше 33 лет уровень АМГ был значимо ниже по сравнению со здоровыми женщинами. Авторы пришли к заключению, что снижение уровня АМГ у больных СД1 на четвертом десятке жизни свидетельствует об ускоренном уменьшении когорты примордиальных фолликулов. Эти данные согласуются с результатами, полученными в нашем исследовании: даже у молодых женщин репродуктивного возраста наличие СД1 приводит к снижению овариального резерва (более низкие значения АМГ и когорты антральных фолликулов) [7].

Kim и соавт. в исследовании с участием женщин в возрасте от 30 до 45 лет с сохранной репродуктивной функцией показали, что у больных СД1 лог концентрация АМГ значимо ниже при сравнении с женщинами без СД (β -коэффициент $-1,27$, 95% доверительный интервал $[-2,18, -0,36]$) [11].

Совсем недавно до выхода печатной версии статьи онлайн опубликованы результаты исследования Al Khafajia и соавт. [12], в рамках которого анализировались параметры овариального резерва у 60 молодых больных СД1 и 80 здоровых молодых женщин (средний возраст $24,87 \pm 8,47$ лет и $25,91 \pm 8,29$ лет соответственно). Авторы показали значимо меньшие уровни АМГ ($2,82 \pm 1,27$ нг/мл и $3,79 \pm 1,91$ нг/мл) и более высокие уровни HbA_{1c} ($8,73 \pm 2,8\%$ и $4,82 \pm 0,39\%$) в группе больных СД1 по сравнению со здоровыми женщинами соответственно ($p < 0,00$ для обоих сравнений). При этом отмечалась сильная отрицательная корреляция между уровнем АМГ и содержанием HbA_{1c} ($r = -0,931$, $p = 0,2$). Таким образом, данные Al Khafajia полностью согласуются с результатами нашего исследования.

По данным Codner и соавт., изменения в яичниках, связанные с СД1, начинаются еще до наступления пубертата [13]. Они провели оценку гормонального статуса и УЗИ органов малого таза у девочек с СД1 ($n=73$) и здоровых девочек ($n=86$). В препубертатном возрасте у больных СД1 девочек уровень АМГ был значимо выше по сравнению со здоровыми сверстницами ($4,07$ нг/мл и $4,19$ нг/мл соответственно). Однако в пубертатном периоде у больных СД1 отмечалось значимое снижение АМГ, чего не наблюдалось у здоровых девочек ($1,41$ нг/мл по сравнению с $2,20$ нг/мл соответственно). Таким образом, к периоду полового созревания в яичниках больных СД1 больше фолликулов по сравнению со здоровыми сверстницами, что авторы связывают с воздействием экзогенного инсулина в качестве ростового фактора. Такое повышение ко-

личества фолликулов повышает риск развития синдрома поликистозных яичников у больных СД1. В то же время фолликулогенез в яичниках изменяется после достижения полового созревания с ростом уровня гонадотропинов – отмечается прогрессивное снижение уровня АМГ по сравнению со здоровыми девушками.

Таким образом, результаты нашего исследования, в котором показано снижение овариального резерва у больных СД1 по сравнению со здоровыми женщинами репродуктивного возраста, согласуются с результатами большинства других исследований, в которых оценивался овариальный резерв у больных СД1. Механизмы снижения овариального резерва при СД1 не ясны. Девочка рождается с пулом фолликулов в яичниках, единицы из которых при достижении половой зрелости входят в процесс созревания, остальные представляют «покоящиеся» фолликулы. Клетки гранулезы находятся в тесном взаимодействии с окружающими клетками, что необходимо для выживания и адекватного созревания яйцеклетки. В экспериментах на животных с индуцированным диабетом показано, что в условиях гипергликемии эти клетки повреждаются: изменяются пути метаболизма, нарушается созревание фолликулов и усиливается апоптоз [14–17]. Кроме того, в процессах физиологического старения задействовано гликозилирование белков, значимо увеличивающееся при диабете. Так, Diamanti-Kandarakis и соавт. показали значимое повышение уровня конечных продуктов гликирования даже в яичниках здоровых молодых женщин [18]. Логично предположить, что содержание таких токсичных веществ в яичниках больных СД1 увеличено в большей степени, что негативно сказывается на овариальном резерве. Наконец, в ряде исследований показана ассоциация аутоиммунных заболеваний, в том числе СД1, с развитием синдрома преждевременной недостаточности яичников, с чем связано предположение об участии аутоиммунных механизмов в более раннем снижении овариального резерва у больных СД1 [19, 20].

В отечественной литературе удалось найти единичные публикации, посвященные оценке овариального резерва у больных СД. Так, исследование Толопыгиной М.Г. и соавт. посвящено оценке функции яичников у больных СД1. Анализ результатов обследования 180 больных СД1 женщин репродуктивного возраста показал, что овариальная недостаточность имела у 62,2% обследованных женщин. Выявлена связь овариальной недостаточности (критерии оценки: уровни ФСГ, ЛГ, пролактина, эстрадиола, общего и свободного тестостерона, прогестерона в периферической крови, параметры УЗИ органов малого таза) с уровнем гликемии, HbA_{1c} дозой вводимого инсулина. Отсутствовала связь недостаточности функции яичников с выраженностью микрососудистых диабетических осложнений и режимом инсулинотерапии. У больных СД1 отмечалось увеличение объема яичников, числа антральных фолликулов по сравнению с этими показателями у здоровых женщин. У этих больных наблюдалось повышение уровня ЛГ, эстрадиола и свободного тестостерона в крови. Увеличение объема яичников коррелировало с наличием и выраженностью диабетических микрососудистых осложнений и дозой вводимого инсулина. Аутоиммунное поражение яични-

ков (оценивалось по наличию антител к ткани яичников) у женщин с СД1 выявлено лишь у 3,6% [21]. В нашем исследовании 2015 г. мы показали, что среди женщин с СД2 в возрастных группах от 20 до 49 лет значимо, по сравнению с группой контроля, повышен уровень ФСГ и снижено общее количество фолликулов [22].

Ограничения исследования

В нашем исследовании не проводился формальный расчет объема выборки, что допустимо в рамках неинтервенционного исследования. Жесткие критерии отбора участниц исследования уменьшают вероятность влияния на результат дополнительных вмешивающихся факторов, однако в реальной клинической практике дисменорея, прием гормональных контрацептивов, гинекологические операции в анамнезе, ожирение могут существенно изменять овариальный резерв. Таким образом, экстраполяция результатов на общую популяцию больных СД1 репродуктивного возраста некорректна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании доказано снижение параметров овариального резерва у молодых больных СД1 по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста (18–37 лет). В совокупности с ранее известными данными о связанных с СД1 нарушениях менструальной

функции и проблемах при планировании беременности полученные результаты требуют информирования врачей и пациенток о потенциальном влиянии диабета на репродуктивную функцию. Несмотря на сохранение параметров овариального резерва в референтных пределах, с учетом их снижения при СД1 по сравнению со здоровыми женщинами целесообразно рекомендовать пациенткам планировать беременность в более молодом возрасте.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках Гранта Российского научного фонда «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболомные маркеры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация» (Грант РФНФ № 17-75-30035).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Григорян О.Р., Красновская Н.С. – сбор материала, написание текста рукописи; Андреева Е.Н., Дедов И.И. – идея, редактирование текста рукописи; Михеев Р.К. – статистический анализ данных, написание текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2843-2863. doi: 10.2337/dc14-1720
- Dorman JS, Steenkiste AR, Foley TP. Menopause in type 1 diabetic women: is it premature? *Diabetes*. 2001;50(8):1857-1862
- Codner E, Escobar-Morreale HF. Clinical review: Hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(4):1209-1216. doi: 10.1210/jc.2006-2641
- Sjöberg L, Pitkaniemi J, Haapala L, et al. Fertility in people with childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2013;56(1):78-81. doi: 10.1007/s00125-012-2731-x
- Jonasson JM, Brismar K, Sparén P, et al. Fertility in women with type 1 diabetes: a population-based cohort study in Sweden. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2271-2276. doi: 10.2337/dc06-2574
- Rasool S, Shah D. Fertility with early reduction of ovarian reserve: the last straw that breaks the Camel's back. *Fertil Res Pract*. 2017;11(3):15. doi: 10.1186/s40738-017-0041-1
- Soto N, Iñiguez G, López P, et al. Anti-Müllerian hormone and inhibin B levels as markers of premature ovarian aging and transition to menopause in type 1 diabetes mellitus. *Hum Reprod*. 2009;24(11):2838-2844. doi: 10.1093/humrep/dep276
- Committee on Gynecologic Practice. Committee opinion no. 618: Ovarian reserve testing. *Obstet Gynecol*. 2015;125(1):268-273. doi: 10.1097/01.AOG.0000459864.68372.ec
- Franks S. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(3):786-789. doi: 10.1210/jc.2005-2501
- Yarde F, Spiering W, Franx A, et al. Association between vascular health and ovarian ageing in type 1 diabetes mellitus. *Hum Reprod*. 2016;31(6):1354-1362. doi: 10.1093/humrep/dew063
- Kim C, Karvonen-Gutierrez C, Kong S, et al. Antimüllerian hormone among women with and without type 1 diabetes: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study and the Michigan Bone Health and Metabolism Study. *Fertil Steril*. 2016;106(6):1446-1452. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.009
- Al Khafajia MM, Al-Taeaa HA, Al-Shaikhb SF. Assessment of anti-Müllerian hormone level in reproductive age group women with diabetes mellitus type one. *Middle East Fertility Society Journal*. 2017;22(4):269-272. doi: 10.1016/j.mefs.2017.04.004
- Codner E, Iñiguez G, Hernández IM, et al. Elevated anti-Müllerian hormone (AMH) and inhibin B levels in prepubertal girls with type 1 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(1):73-78. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03887.x
- Tatone C, Amicarelli F, Carbone MC, et al. Cellular and molecular aspects of ovarian follicle ageing. *Hum Reprod Update*. 2008;14(2):131-142. doi: 10.1093/humupd/dmm048
- Colton SA, Humpherson PG, Leese HJ, Downs SM. Physiological changes in oocyte-cumulus cell complexes from diabetic mice that potentially influence meiotic regulation. *Biol Reprod*. 2003;69(3):761-770. doi: 10.1095/biolreprod.102.013649
- Chang AS, Dale AN, Moley KH. Maternal diabetes adversely affects pre-ovulatory oocyte maturation, development, and granulosa cell apoptosis. *Endocrinology*. 2005;146(5):2445-2453. doi: 10.1210/en.2004-1472
- Витязева И.И., Боголюбов С.В., Иловайская И.А., и др. Бесплодный брак у пациентов с сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. – 2009. – Т. 12. – №4. – С. 6-9. [Vityazeva II, Bogolyubov SV, Ilovayskaya IA, et al. Infertile marriage in patients with diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2009;12(4):6-9. (In Russ.)] doi: 10.14341/2072-0351-5695.
- Diamanti-Kandaraki E, Piperi C, Patsouris E, et al. Immunohistochemical localization of advanced glycation end-products (AGEs) and their receptor (RAGE) in polycystic and normal ovaries. *Histochem Cell Biol*. 2007;127(6):581-589. doi: 10.1007/s00418-006-0265-3
- Košir Pogačnik R, Meden Vrtovec H, Vizjak A, et al. Possible role of autoimmunity in patients with premature ovarian insufficiency. *Int J Fertil Steril*. 2014;7(4):281-290.
- Ebrahimi M, Akbari Asbagh F. The role of autoimmunity in premature ovarian failure. *Iran J Reprod Med*. 2015 Aug;13(8):461-472.
- Толпыгина М.Г., Потин В.В., Тарасова М.А. Функция яичников у женщин с сахарным диабетом 1 типа // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2014. – Т. 63. – №3. – С. 53-57. [Tolpygina MG, Potin VV, Tarasova MA. Ovarian function in women with type 1 diabetes mellitus. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2014; 63(3):53-57] doi: 10.17816/JOWD63353-57

22. Григорян О.Р., Жемайте Н.С., Джавелидзе М.И., и др. Оценка овариального резерва у женщин с сахарным диабетом 2-го типа (оригинальная статья) // *Проблемы репродукции*. – 2015. – Т. 21. – №4. –

C. 27-34. [Grigoryan OR, Zhemaite NS, Dzhaveidze MI, et al. Evaluation of ovarian reserve in women with type 2 diabetes mellitus. *Problemy reproduktivsii*. 2015;21(4):27-34. (In Russ.)] doi: 10.17116/repro201521427-34

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Григорян Ольга Рафаэлевна**, д.м.н. [Olga R. Grigoryan, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4979-7420>; eLibrary SPIN: 3060-8242; e-mail: iceberg1995@mail.ru

Красновская Наталья Сергеевна, врач-эндокринолог [**Natalia S. Krasnovskaya**, MD]; адрес: 109439, г. Москва, Есенинский бульвар, д. 9, корп. 1 [address: 9b corp. 1 Eseninskiy b-r, Moscow, 109439 Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2683-9387>; eLibrary SPIN: 1087-3117; e-mail: krasnovskayaNS@yandex.ru

Михеев Роберт Константинович, студент [Robert K. Mikheev, medical student]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5826-3186>; eLibrary SPIN: 9767-8468; e-mail: iceberg1995@mail.ru

Андреева Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; eLibrary SPIN: 1239-2937; e-mail: iceberg1995@mail.ru

Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Григорян О.Р., Красновская Н.С., Михеев Р.К., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Состояние овариального резерва у женщин с сахарным диабетом 1 типа в репродуктивном периоде // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №4. — С. 264-270. doi: 10.14341/DM9480

TO CITE THIS ARTICLE:

Grigoryan OR, Krasnovskaya NS, Mikheev RK, Andreeva EN, Dedov II. Ovarian reserve in reproductive age women with type 1 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(4):264-270. doi: 10.14341/DM9480