

МРНТИ 76.29.48

ВРТ И РЕПРОДУКТИВНЫЕ МАРКЕРЫ

Л.И.Покотило, Н.К.Ковалева, Л.В.Дудко

Клиника «Семейный врач и Со»
Казахстан, Актюбе

АННОТАЦИЯ

Было проанализировано более 60 случаев применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в 2011-2018 гг у женщин в возрасте 25-45 лет с диагнозом «бесплодие».

Репрезентативная выборка протоколов ВРТ позволила сравнить и выявить маркеры репродукции по возрастам и подтвердить, что уровни антимюллера гормона (АМГ) а так же индекса овариального ответа (ИОО) обратно коррелируют с возрастом и являются очень важными маркерами для точной оценки овариального резерва.

Ключевые слова: Бесплодие, вспомогательные репродуктивные (ВРТ), маркеры репродукции, индекс овариального ответа (ИОО), антимюллеров гормон (АМГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), маркеры репродукции, индекс овариального ответа (ИОО), индекс массы тела (ИМТ).

ВВЕДЕНИЕ

Проблема диагностики и лечения бесплодия остается актуальной, несмотря на существенные успехи репродуктивной медицины. Вместе с тем, частота применения ВРТ продолжает оставаться низкой.

Это связано с недостаточной осведомленностью населения об эффективности лечения бесплодия с помощью ВРТ, а так же финансовыми факторами.

Анализируя успешность ВРТ-технологий, нами применены известные маркеры репродукции: Антимюллеров гормон (АМГ, ингибирующая субстанция Мюллера), который относится к семейству белков трансформирующего фактора роста бета (TGF β), был известен много лет как важный белок, вовлеченный в половую дифференцировку в ранний эмбриональный период .

У женщин АМГ вырабатывается гранулезными клетками ранних развивающихся фолликулов и способен ингибировать иницирование роста примордиальных фолликулов и ФСГ-индуцированных фолликулов. Фолликулы диаметром 5-8 мм вносят наибольший вклад в уровень АМГ в плазме крови, по первым оценкам, 60% концентрации АМГ [1].

Так как АМГ экспрессируется на протяжении фолликулогенеза от стадии первичных фолликулов до стадии антральных, используется сывороточный уровень АМГ (сАМГ отражает как количество, так и качество фолликулов, и, таким образом, может быть маркером овариального резерва (ОВР) в репродуктивной функции женщины)[1]. Измерение АМГ дает возможность оценить реальный ОВР женщины. АМГ является измеримым показателем от рождения до перименопаузы с пиком в середине 20-ти лет.

АМГ обязателен в протоколе исследования в ВРТ, его количественное содержание определяет не только снижение овариального резерва в позднем возрасте, но и риск гипертрофии на стимуляцию яичников при син-

дроме поликистозных яичников (СПКЯ). Его уровень заметно повышается при СПКЯ и может иметь диагностическое значение при этом заболевании. АМГ начал использоваться в клинической практике ВРТ в связи с плохим ответом яичников с 1993 г. АМГ ингибирует фолликулогенез всей когорты фолликул (кроме доминантного) за счет снижения чувствительности фолликулостимулирующего гормона, и может приводить к ановуляции при (СПКЯ) при котором уровень АМГ, как правило, повышен.

По литературным данным известно, что АМГ является маркером овариального резерва только среди женщин 25-ти лет и старше [1]. Уровень АМГ снижается с возрастом, поэтому его содержание в крови важно для овариального резерва (ОВР).

Низкий уровень АМГ связан с результатами ВРТ, и женщины с низким с АМГ меньше 1,5 нг/мл имеют средний ответ на стимуляцию суперовуляции. Аналогично, пациентам со сниженным ОВР, выверенным по повышенному уровню (ФСГ). В связи с этим, женщина, которая подвергается процедурам циклов ВРТ и имеет низкий уровень АМГ, может рассматриваться в группе риска, с прогнозом плохого ответа, независимо от уровня ФСГ и должна быть проинформирована о высокой вероятности отмены стимуляции суперовуляции в цикле ВРТ. Для женщин старше 40 лет, в первом цикле ВРТ (японская популяция) для прогноза плохого ответа яичников (-3 полученных ооцитов) оптимальный уровень cut-off АМГ составляет 1,0 нг\мл [1].

Маркерами репродукции кроме АМГ, являются также: Лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), возраст женщины. Выведен индекс овариального ответа (ИОО = АМГ+КАФ/Возраст пациентки) как показатель для прогнозирования ответа на стимуляцию суперовуляции [1].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ репрезентативной выборки протоколов ВРТ в клинике «Семейный врач и Со», отделение ВРТ, 63 пациентки с бесплодием, в возрасте от 25 до 45 лет (39,8₊ 3,5 лет), длительность бесплодия 6,5₋ 3,5 лет, первичное бесплодие - у 71,4% женщин, вторичное бесплодие у 69,9% женщин, нарушение менструального цикла по типу опсоменореи наблюдалось у 15,8% женщин, индекс массы тела был в норме у 67% женщин, ожирение диагностировано в 37 % случаев. Мультифолликулярные яичники с синдромом СПКЯ определены по УЗИ у 2% обследуемых пациенток. Сниженный овариальный резерв имел место у 15 пациенток, и составил 10,8 %. Пациентки были разделены на две группы, первую составили женщины в возрасте от 25 до 35 лет, вторую группу женщины от 35 до 45 лет.

Таблица 1 - Средний уровень показателей в двух группах

Группа.	АМГ	ФСГ	ЛГ
25-35 лет	2,7 нг/мл	6,9 нмоль/ мл	5,9 нмоль/мл
35-45 лет	1,3 нг/мл	10,2 нмоль/ мл	9,8 нмоль/мл

Таблица 2 - Показатели ИОО и живорождения в двух группах.

Группа	ИОО	Живорождение (Home baby)	ЛГ
25-35 лет	3,01 у.е.	26%	5,9 нмоль/ мл
35-45 лет	1,37 у.е.	3%	9,8 нмоль/ мл

Пациентки были разделены на две группы, первую составили женщины в возрасте от 25 до 35 лет, вторую группу женщины от 35 до 45 лет.

Из общего количества пациенток трубный фактор был у 30% женщин, сочетанный у 57,5 %, другие факторы составили 28 % (среди них эндометриоз, синдром поликистозных яичников, частые оперативные вмешательства на матку). Донация ооцитов и эмбрионов составила 32%.

Спермограмма супругов была в пределах допустимой нормы. Критериями оценки овариального резерва, как маркеров репродукции пациенток являлись показатели АМГ, ФСГ, ЛГ и индекс овариального ответа (ИОО).

Проведен анализ АМГ и индекса овариального резерва, в возрастных категориях двух групп. Суперовуляция проводилась по короткому протоколу с использованием как мочепаузальных так и рекомбинантных гонадотропинов (РФСГ), с использовались (ГнРг) триггер овуляции 10.000 МЕ прегнил. Эмбриологический протокол: проводилось культивирование эмбрионов до 5-го дня, которые потом переносились пациенткам в количестве одной blastocysts хорошего качества (оценка по Гарднеру).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний уровень АМГ у женщин в возрасте от 25 до 35 лет составляет 2,7 нг/мл, а процент живорождений составил 26%. В группе женщин старшего возраста (35-45 лет) уровень АМГ снизился до 1,3 нг/мл, а процент живорождения составил 3%, что согласуется с литературными данными, что этот показатель являлся наиболее надежным предиктором «бедного» ответа яичников в циклах IVF (чувствительность 80% и специфичность 85%), отражающим величину овариального резерва.

Уровень АМГ < 1.0 нг/мл указывает на сниженный овариальный резерв, особенно, в сочетании с низким количеством антральных фолликулов (< 8-10).

Было показано, что АМГ предсказывает многоплодную беременность в циклах у женщин старше 34 лет с переносом больше одного эмбриона.

Обследовано 63 женщины, разделенных на две группы по возрастам. Первая группа от 25 до 35 лет (средний возраст 32 года) и вторая группа от 35 до 45 лет (средний возраст 39 лет).

ВЫВОДЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

АМГ - относительно новый и чувствительный параметр для определения овариального резерва в отличие от других эндокринных показателей, поскольку его величина не зависит от менструального цикла, поэтому он является основным маркером репродукции [2].

Уровень АМГ надежно отражает величину овариального резерва, поскольку гормон продуцируется непосредственно гранулезными клетками фолликулов, коррелирует с числом антральных фолликулов и не зависит от менструального цикла [3].

В комбинации АМГ с маркером индекса овариального ответа можно прогнозировать ответ яичников на стимуляцию. Наряду с АМГ, индекс овариального ответа может использоваться как показатель исходного лечения при ВРТ.

У женщин с ожирением в позднем репродуктивном возрасте уровни АМГ \approx на 65 % ниже по сравнению с женщинами с нормальным весом. Повышенные же уровни АМГ выявляются у женщин с синдромом поликистозных яичников и коррелируют с повышением риска гиперстимуляции яичников у таких пациенток.

- На основании полученных данных, которые согласуются с исследованиями других авторов, АМГ, ИОО и возраст являются основными критериями живорождения и должны учитываться в протоколах стимуляции ВРТ, как основные маркеры репродукции.

- Женщины имеют успешный исход ВРТ, когда уровни показателей АМГ выше: женщины с уровнем АМГ выше 2,7 нг/мл имеют самую высокую частоту живорождений.

- Исследования АМГ в комбинации с ИОО дают хороший прогноз в схемах стимуляции яичников как цена/качество, и могут быть использованы для контроля выбора медикаментов и модуляции дозы в каждом конкретном случае персонально.

- Эффект успешного прогноза ВРТ снижается при превышении АМГ выше 5 нг/мл уменьшая процент живорождения. В первой группе частота живорождений со-

ставила 9 живорождений на 34 цикла, во второй группе 1 живорождение на 29 циклов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. BioХимМак «Маркеры репродукции» ; «Использование АМГ во вспомогательных технологиях», «Связь АМГ с возрастом».
2. Cook CL, Siow Y, Taylor S, et al. «Serum Mullerian inhibiting substance levels during normal menstrual cycles». *Fertil Steril* 2002; 73(4):859-861.
3. Nelson SM et al. «Anti-Mullerian hormone based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception». *Human Reproduction* 2009; 1: 1-9
4. Денисова В.М., Исакова Э.В., Корсак В.С. Подходы к поддержке лютеиновой фазы в программах ВРТ (обзор литературы)// Репродуктивная медицина . – 2018. – № 1(34). – С. 48–53. – С.12-22.
5. Нигматова Н. П., Абдилманова Б.Ж., Кажибеков К.Б., Калдарбекова Б. Б., Локшин В.Н. Новые возможности в сфере ВРТ// Репродуктивная медицина . – 2018. – № 3(36). – С. 15–20.
6. Фельдберг Д. Тайна и важность поддержки лютеиновой фазы во вспомогательной репродуктивной технологии // Репродуктивная медицина . – 2018. – № 4(37). – С. 29–30.

REFERENCES

1. BioHimMak «Markeryi reproduksii» ; «Ispolzovanie AMG vo vspomogatelnyih tehnologiyah», «Svyaz AMG s vozrastom».
2. Cook CL, Siow Y, Taylor S, et al. «Serum Mullerian inhibiting substance levels during normal menstrual cycles». *Fertil Steril* 2002; 73(4):859-861.
3. Nelson SM et al. «Anti-Mullerian hormone based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception». *Human Reproduction* 2009; 1: 1-9
4. Denisova V.M., Isakova E.V., Korsak V.S. Podhodyi k podderzhke lyuteinovy fazyi v programmah VRT (obzor literaturyi)// Reproductivnaya meditsina . – 2018. – # 1(34). – S. 48–53. – S.12-22.
5. Nigmatova N. P., Abdilmanova B.Zh., Kazhibekov K.B., Kaldarbekova B. B., Lokshin V.N. Novyie vozmozhnosti v sfere VRT// Reproductivnaya meditsina . – 2018. – # 3(36). – S. 15–20.
6. Feldberg D. Tayna i vazhnost podderzhki lyuteinovy fazyi vo vspomogatelnoy reproduktivnoy tehnologii // Reproductivnaya meditsina . – 2018. – # 4(37). – S. 29–30.

SUMMARY

ART AND REPRODUCTIVE MARKERS

L.I. Pokotilo, N.K. Kovaleva, L.V. Dudko

Kazakhstan, Aktobe

More than 60 cases of the use of assisted reproductive technologies (ART) were analyzed in 2011-2018 in women aged 25-45 years with a diagnosis of “infertility”.

Representative extract of ART protocols allowed comparing and identifying the reproduction markers by age and confirming that the levels of anti-Müller hormone (AMH), as well as the ovarian response index (OSI) are inversely correlated with age and are very important markers for accurate assessment of ovarian reserve.

Key words: *Infertility, assisted reproductive technology (ART), reproduction markers, ovarian response index (OSI), anti-Müller hormone (AMH), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), reproduction markers, body mass index (BMI).*

ТҮЙІНДЕМЕ

ҚРТ ЖӘНЕ РЕПРОДУКТИВТІ МАРКЕРЛЕР

Л.И.Покотило, Н.К.Ковалева, Л.В.Дудко

Қазақстан, Ақтөбе

25-45 жас аралығындағы әйелдерде бедеулік диагнозымен 2011-2018 жылдар аралығында көмекші репродуктивті технологияларды (ҚРТ) қолданудың 60-тан астам жағдайы талданды.

ҚРТ хаттамаларының ұсынылған үлгісі бізге жас бойынша көбею маркерлерін салыстыруға және анықтауға мүмкіндік берді және Анти-Мюллер гормонының (АМГ) және аналық бездердің жауап индексінің (АЖИ) жас деңгейіне кері байланысты екенін және аналық бездің қорын дәл бағалау үшін өте маңызды маркерлер екенін растады.

Түйін сөздер: Бедеулік, көмекші репродуктивті (ҚРТ), репродукциясы маркерлері, аналық бездердің жауап индексі (АЖИ), антимюллерлі гормон (АМГ), фолликулды ынталандыратын гормон (ФЫГ), лютеинизация гормоны (ЛГ), репродуктивті маркерлері, аналық бездердің жауап индексі (АЖИ), дене салмағының индексі (ДСИ).