

# Эффективность программ экстракорпорального оплодотворения у пациенток с низким уровнем антимюллера гормона

Н.В. Протопопова<sup>1,2</sup>, В.Н. Дудакова<sup>1</sup>, Е.Б. Дружинина<sup>1,2</sup>, А.В. Лабыгина<sup>3</sup>, Н.А. Болдонова<sup>2</sup>, К.В. Крылова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

<sup>2</sup> ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница»

<sup>3</sup> ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск

**Цель исследования:** оценить эффективность программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у женщин различного репродуктивного возраста с уровнями антимюллера гормона (АМГ) 0,9 нг/мл и менее.

**Дизайн:** ретроспективное исследование.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 95 программ ЭКО у женщин трех возрастных групп с уровнями АМГ 0,9 нг/мл и менее: первая группа — 47 женщин до 34 лет включительно, вторая группа — 27 пациенток от 35 до 39 лет, третья группа — 21 пациентка 40 лет и старше. Оценивались показатели эмбриологического этапа, частота наступления беременности (ЧНБ), наличие «бедного» ответа.

**Результаты.** В общей группе женщин с низким уровнем АМГ отмечена высокая частота отмены переноса эмбрионов в программе ЭКО, что в 61,8% наблюдений было обусловлено отсутствием ооцитов. ЧНБ на перенос эмбриона у пациенток 34 лет и моложе (21,4%) была статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ), чем у возрастных пациенток (13,6% и 9,1% во второй и третьей группе соответственно). У участниц 35 лет и старше вообще не было родов — все беременности прервались на ранних сроках.

**Заключение.** У пациенток с уровнями АМГ 0,9 нг/мл и менее в возрасте 34 лет и моложе оправдан перенос эмбрионов только лучшего качества. У женщин позднего репродуктивного возраста с низким содержанием АМГ проведение базового протокола ЭКО нецелесообразно в силу заведомой неэффективности.

**Ключевые слова:** экстракорпоральное оплодотворение, овариальный резерв, антимюллеров гормон, поздний репродуктивный возраст, перенос эмбриона.

**Для цитирования:** Протопопова Н.В., Дудакова В.Н., Дружинина Е.Б., Лабыгина А.В., Болдонова Н.А., Крылова К.В. Эффективность программ экстракорпорального оплодотворения у пациенток с низким уровнем антимюллера гормона // Доктор.Ру. 2018. № 10 (154). С. 7–9. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-7-9

## The Effectiveness of In Vitro Fertilization Programs in Patients with Low Anti-Müllerian Hormone Levels

N.V. Protopopova<sup>1,2</sup>, V.N. Dudakova<sup>1</sup>, E.B. Druzhinina<sup>1,2</sup>, A.V. Labygina<sup>3</sup>, N.A. Boldonova<sup>2</sup>, K.V. Krylova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Russian Ministry of Health

<sup>2</sup> Irkutsk Regional Clinical Hospital

<sup>3</sup> Scientific Center for Family Health and Human Reproduction, Irkutsk

**Study Objective:** To assess the effectiveness of in vitro fertilization (IVF) programs in women from various reproductive age groups with anti-Müllerian hormone (AMH) of 0.9 ng/mL or less.

**Study Design:** This was a retrospective study.

**Materials and Methods:** Retrospective analysis was done of 95 IVF programs in which women with AMH of 0.9 ng/mL or less took part. The women were from three age groups: Group I consisted of 47 women aged 34 or younger; Group II had 27 patients aged 35 to 39; and Group III had 21 patients aged 40 or older. Study parameters included embryo assessment, pregnancy rate, and poor response to ovarian stimulation.

**Study Results:** In the overall study sample of women with low AMH levels, there was a high rate of embryo transfer cancellation in IVF programs, the reason for which in 61.8% of the cases was the absence of oocytes. Pregnancy rates per embryo transfer were higher to a statistically significant degree ( $p < 0.05$ ) in patients aged 34 or younger (21.4%) than in older patients (13.6% and 9.1% in the second and third groups, respectively). None of the women aged 35 or older had deliveries; all pregnancies in this group ended in the early stages.

**Conclusion:** In patients aged 34 or younger, with AMH levels of 0.9 ng/mL or less, transfer is justified only for embryos of the highest quality. In women of late reproductive age with low AMH levels, the basic IVF protocol should not be used due to its known ineffectiveness.

**Keywords:** in vitro fertilization, ovarian reserve, anti-Müllerian hormone, late reproductive age, embryo transfer.

**For reference:** Protopopova N.V., Dudakova V.N., Druzhinina E.B., Labygina A.V., Boldonova N.A., Krylova K.V. The Effectiveness of In Vitro Fertilization Programs in Patients with Low Anti-Müllerian Hormone Levels. Doctor.Ru. 2018; 10(154): 7–9. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-7-9

Болдонова Наталья Александровна — к. м. н., заведующая послеродовым отделением Областного перинатального центра ГБУЗ ИОКБ. 664079, г. Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100. E-mail: nata-doc-712@mail.ru

Дружинина Елена Борисовна — д. м. н., доцент кафедры перинатальной и репродуктивной медицины ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий Областного перинатального центра ГБУЗ ИОКБ. 664079, г. Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100. E-mail: ebdru@mail.ru  
(Окончание на с. 8.)



Одним из важных факторов, которые определяют эффективность лечения бесплодия, является возраст женщины. Угасание репродуктивной функции сопровождается снижением овариального резерва — главной точки приложения ВРТ. В настоящее время отмечается тенденция к увеличению среди супружеских пар, обращающихся с целью достижения беременности и рождения ребенка, доли пациенток позднего репродуктивного возраста (по данным Американской ассоциации репродукции человека, до 12,3%). Это связано с расширением показаний для использования методов вспомогательной репродукции и откладыванием деторождения на поздний репродуктивный возраст [1].

Женщины данной возрастной группы имеют ряд особенностей, затрудняющих реализацию репродуктивной функции: во-первых, сниженный овариальный резерв, во-вторых, гинекологические заболевания (аденомиоз или наружный генитальный эндометриоз, миома матки, гиперплазия эндометрия, длительно текущие воспалительные процессы придатков или матки, оперативные вмешательства на органах малого таза и др.).

Уровень антимюллера гормона (АМГ) является перспективным маркером угасания репродуктивной функции женщины с возрастом. Еще в 2002 г. I.A.J. van Rooij и соавт. [2] выявили, что у женщин любого возраста концентрация АМГ и число антральных фолликулов коррелируют с возрастом, тогда как базальные уровни ФСГ и ингибина В имеют такую корреляцию только у женщин после 40 лет, а уровень эстрадиола вообще не имеет таковой [3].

АМГ вырабатывается в преантральных и малых антральных фолликулах (менее 4 мм). В фолликулах большего размера продукция гормона резко снижается и почти не определяется при достижении фолликулом размера 8 мм и более. Уровень АМГ не зависит от содержания гонадотропинов и не меняется в течение менструального цикла, поэтому может служить надежным маркером репродуктивного потенциала женщины.

В процессе старения яичников содержание АМГ меняется гораздо раньше, чем другие показатели. Даже при сохраненном менструальном цикле концентрация АМГ уже может быть низкой, что является признаком сниженного овариального резерва. При содержании АМГ менее 1,0 нг/мл предполагается «бедный» ответ на стимуляцию яичников.

По данным Российской ассоциации репродукции человека 2016 г., в программах ЭКО общая частота наступления беременности в расчете на перенос эмбриона (ЧНБ<sub>пз</sub>) составила 38,4%; доля циклов ВРТ у пациенток старшего репродуктивного возраста (35 лет и старше) — 42,9%. Однако ЧНБ у женщин старшего репродуктивного возраста была значительно ниже — 15–22%.

**Цель исследования:** оценить эффективность программ ЭКО у женщин различного репродуктивного возраста с уровнями АМГ 0,9 нг/мл и менее.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен ретроспективный анализ 95 программ ЭКО у женщин с уровнями АМГ 0,9 нг/мл и менее различных возрастных групп, получавших в 2016 г. лечение по поводу бесплодия в программе ОМС в отделении ВРТ Областного перинатального центра ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница». По возрастному критерию были сформированы три группы: первая группа — 47 женщин до 34 лет включительно, вторая группа — 27 пациенток от 35 до 39 лет, третья группа — 21 пациентка 40 лет и старше.

Стимуляция проводилась по короткому протоколу с применением комбинации ЛГ- и ФСГ-содержащих гонадотропинов, их дозы и длительность стимуляции подбирались индивидуально с учетом возраста, анамнеза и данных динамического УЗИ и гормонального исследования.

Оценивались показатели эмбриологического этапа, ЧНБ, наличие «бедного» ответа. Ослабленную реакцию яичников на стимуляцию гонадотропинами, при которой не удается обеспечить созревание более 3 фолликулов или даже получить их вообще [4], в англоязычной литературе принято обозначать термином «бедный» (poor), или «низкий» (low), ответ, а пациенток с указанным отклонением — называть «низкоотвечающими» (low responders) [5, 6].

Трансвагинальная пункция яичников, культивирование гамет и эмбрионов, перенос эмбрионов проводились по стандартной методике. Все пациентки дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows v.10.0, StatSoft Inc. (США). Использовались программы дескриптивной статистики; для сравнения параметрических данных — t-критерий Стьюдента; для непараметрических данных — критерий Манна — Уитни для двух несвязанных групп, Z-критерий — для сравнения долей. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . При расчете  $t_{эмп}$  — 2,1,  $U_{эмп}$  — 34.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным отделения ВРТ Областного перинатального центра г. Иркутска, доля женщин в возрасте 35 лет и старше, лечившихся от бесплодия, составляет 40–43%. ЧНБ<sub>пз</sub> в 2016 г. — 37,5%, однако данный показатель у женщин позднего репродуктивного возраста был значительно ниже — 19,3%. Последняя цифра согласуется с общероссийскими данными.

При анализе программ ЭКО, проведенных за счет средств ОМС в 2016 г., выявлено, что среди всех участниц ( $n = 601$ ) было 95 (15,8%) пациенток с низкими уровнями АМГ (0,9 нг/мл и менее). Эффективность данных программ ЭКО представлена в таблице.

Из данных таблицы видно, что в общей группе женщин с низким содержанием АМГ высока вероятность отмены переноса эмбрионов в программе ЭКО, что в 61,8% наблюдений

Дудакова Виктория Николаевна — к. м. н., доцент кафедры перинатальной и репродуктивной медицины ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 664079, г. Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100. E-mail: Vidun@mail.ru

Крылова Ксения Викторовна — аспирант кафедры перинатальной и репродуктивной медицины ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 664079, г. Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100. E-mail: Aksy12@mail.ru

Лабыгина Альбина Владимировна — д. м. н., научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16. E-mail: albinalab2212@mail.ru

Протопопова Наталья Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой перинатальной и репродуктивной медицины ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; заместитель главного врача по родовспоможению ГБУЗ ИОКБ. 664079, г. Иркутск, м/р Юбилейный, д. 100. E-mail: doc\_protoporova@mail.ru  
(Окончание. Начало см. на с. 7.)

Эффективность программ экстракорпорального оплодотворения у женщин различного репродуктивного возраста с уровнями антимюллера гормона 0,9 нг/мл и менее, n (%)

Показатели	Первая группа (n = 47)	Вторая группа (n = 27)	Третья группа (n = 21)	Всего (n = 95)
Перенос эмбриона/эмбрионов	28 (59,6)	22 (81,5)	11 (52,4)	61 (64,2)
Отмена переноса:				
• нет ооцитов	19 (40,4)	5 (18,5)	10 (47,6)	34 (35,8)
• нет дробления	12 (63,2)	3 (60,0)	6 (60,0)	21 (61,8)
• нет оплодотворения	2 (10,5)	0	1 (10,0)	3 (8,8)
	5 (26,3)	2 (40,0)	3 (30,0)	10 (29,4)
Частота наступления беременности на стимулируемый цикл	6 (12,8)*	3 (11,1)	1 (4,8)	10 (10,5)
Частота наступления беременности на перенос эмбриона	6 (21,4)*	3 (13,6)	1 (9,1)	10 (16,4)
Неразвивающаяся беременность, самопроизвольный выкидыш до 12 недель	1 (16,7)	3 (100,0)	1 (100,0)	5 (50,0)
Роды	5 (83,3)	0	0	5 (50,0)

\* Отличие от второй и третьей группы статистически значимо (p < 0,05).

обусловлено отсутствием ооцитов, вследствие этого ЧНБ на стимулируемый цикл и ЧНБ<sub>на</sub> также невелики.

ЧНБ статистически значимо не различалась в зависимости от возраста (p > 0,05). Одинаково частая отмена переноса эмбриона у пациенток с низкими уровнями АМГ в возрасте моложе 34 и старше 40 лет объясняется тем, что женщинам в позднем репродуктивном возрасте переносили эмбрионы не лучшего качества, а те, что получили (в большей степени по настоянию женщины, несмотря на проведенную беседу о «плохом» качестве эмбрионов). Это подтверждает ЧНБ<sub>на</sub>, которая у пациенток моложе 34 лет статистически значимо выше, чем у возрастных: 21,4% против 13,6% и 9,1% во второй и третьей группе соответственно.

Важно отметить, что родов у участниц 35 лет и старше вообще не было — все беременности прервались на ранних сроках, что еще раз подтверждает плохое качество полученных эмбрионов.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Проведенный анализ показал, что у пациенток с уровнями антимюллера гормона (АМГ) 0,9 нг/мл и менее в возрасте 34 лет и моложе оправдан перенос эмбрионов только лучшего качества (культивированных до 5 суток). У женщин позднего репродуктивного возраста с низким содержанием АМГ проведение базового протокола ЭКО целесообразно в силу заведомой неэффективности.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Назаренко Т.А. ЭКО при гинекологических и эндокринных заболеваниях. М.: Геотар; 2016. 176 с. [Nazarenko T.A. EKO pri ginekologicheskikh i endokrinnnykh zabolovaniyakh. M.: Geotar; 2016. 176 s. (in Russian)]
2. Van Rooij I.A.J., Broekmans F.J.M., te Velde E.R., Fauser B.C., Bancsi L.F., de Jong F.H. et al. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. Hum. Reprod. 2002; 17(12): 3061–71.
3. Боярский К.Ю. Роль показателей овариального резерва при лечении бесплодия ЭКО и ПЭ. В кн.: Кулаков В.И., Леонов Б.В., Кузьмичев Л.Н., ред. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии. М.; 2005: 53–61. [Boyarskii K.Yu. Rol' pokazatelei ovarial'nogo rezerva pri lechenii

- besplodiya EKO i PE. V kn.: Kulakov V.I., Leonov B.V., Kuz'michev L.N., red. Lechenie zhenskogo i muzhskogo besplodiya. Vspomogatel'nye reproduktivnye tekhnologii. M.; 2005: 53–61. (in Russian)]
4. Mettler L., Salmassi A., Branderburg A., Brandenburg A., Lutze-witch N. Non-responsive patients: characteristic of patients. Fertil. Steril. 1995; 65(2): 361–7.
5. Iaconelly Jr. A., Rossi-Ferragut L.M., Rocha C.C. et al. Relativity of the concept "poor responder" in assisted reproductive programmes. Hum. Reprod. 2002; 17: Abstract Book 1: 0-107: 37.
6. Neulen J., Wenzel D., Hornig C., Wunsch E., Weinszenborn U., Grunwald K. et al. Poor responder — high responder: the importance of soluble endothelial growth factor receptor 1 (sVEGER-1) in ovarian stimulation protocols. Hum. Reprod. 2001; 16: Abstract Book 1: P-272: 205. [D]