

Можейко Л.Ф., Жуковская С.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Mozheiko L., Zhukovskaya S.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

## Антимюллеров гормон как прогностический и диагностический маркер развития синдрома гиперстимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий

Anti-Mullerian hormone as a prognostic and diagnostic marker of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technologies

---

### Резюме

В статье представлены результаты собственного исследования, целью которого являлось обоснование необходимости определения уровня антимюллерова гормона (АМГ) в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), а также определение порогового уровня АМГ, при превышении которого возрастает риск развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ). В ходе проведенной работы выполнялось комплексное клинично-лабораторное обследование 263 женщин, проходивших процедуру экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в Центре репродуктивной медицины (Минск, Беларусь) в период с 2014 по 2016 г. В результате проведенного исследования было доказано, что наиболее эффективным и универсальным прогностическим критерием развития СГЯ является уровень АМГ в крови в сравнении с возрастом, ИМТ, базальным уровнем ФСГ и количеством фолликулов в день трансвагинальной пункции фолликулов. Для протоколов с агонистами ГнРГ пороговым уровнем АМГ, превышение которого свидетельствует о повышении риска развития СГЯ, является 3,5 нг/мл (AUC=0,910, чувствительность 92,86, специфичность 81,28,  $p < 0,0001$ ; диагностическая ценность PPV=37,2, NPV=99,0, RR=37,1, OR=56,43). При проведении анализа влияния независимых факторов на зависимую переменную СГЯ методом множественной логистической регрессии доказано, что АМГ является наиболее значимым прогностическим критерием риска развития СГЯ (OR=1,7514;  $p=0,0053$ ).

**Ключевые слова:** синдром гиперстимуляции яичников, антимюллеров гормон, овариальная стимуляция, вспомогательные репродуктивные технологии.

---

### Abstract

The article presents the results of our own research aimed at proving that the measurement of anti-Mullerian hormone (AMH) in assisted reproductive technologies is essential for predicting the risk of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS); the study was also aimed at defining anti-Mullerian hormone cut-off level, the exceeding of which is a reliable prognostic tool for predicting OHSS. The research included 263 women that underwent complex clinic and laboratory screening, and

assisted reproductive technologies, namely in vitro fertilization, in “Center of Reproductive Medicine” (Minsk, Belarus) during 2014–2016. The results of the study proved that AMH measurement is the most effective prognostic criteria for predicting the risks of OHSS development in comparison with other commonly used parameters, such as age, BMI, basal FSH level and follicle count on the day of transvaginal follicle aspiration. In protocols of ovarian stimulation with the use of GnRH agonists, cut-off AMH level was found out to be 3.5 ng/ml, while the exceeding of this level predicts the increased risk of OHSS (AUC=0.910, sensitivity 92.86, specificity 81.28,  $p < 0.0001$ ; PPV=37.2, NPV=99.0, RR=37.1, OR=56.43). The method of multiple logistic regression was used to analyze the impact of independent factors on a dependent variable; the following results were obtained: AMH is the most significant prognostic criterion of OHSS risk (OR=1.7514;  $p=0.0053$ ).

**Keywords:** ovarian hyperstimulation syndrome, anti-mullerian hormone, ovarian stimulation, assisted reproductive technologies.

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Антимюллеров гормон (АМГ) является высокогликозилированным гомодимерическим гликопротеином с двумя дисульфидными цепями, продуцируется только соматическими клетками гонад. Ген, кодирующий АМГ, лоцируется на коротком плече 19-й хромосомы. АМГ – представитель суперсемейства трансформирующих факторов роста b (TGFB), который совместно с ингибинами и активинами обеспечивает выполнение различных функций в системе репродукции, процессах развития и дифференцировки эмбриона [1, 2].

В первую очередь было исследовано влияние АМГ на формирование и развитие эмбрионов мужского пола. Установлено, что указанная биологическая субстанция продуцируется клетками Сертоли в яичках плода мужского пола и индуцирует регрессию мюллеровых протоков. При отсутствии АМГ мюллеровы протоки дают начало развитию матки, фаллопиевых труб и верхней части влагалища [3–5].

В организме женщины синтез АМГ осуществляется гранулезными клетками преантральных и антральных фолликулов диаметром до 4–6 мм; в то время как атретичные фолликулы и тека-клетки его не продуцируют. В ходе проведенных исследований Raupert-De Meyts et al. (1999) установили, что яичники начинают выработку АМГ уже с 36-недельного срока внутриутробного развития плода женского пола [6]. Уровень этого гормона в крови женщины изменяется с возрастом: максимального значения содержание АМГ достигает к пику репродуктивного периода женщины в 20–30 лет, после чего постепенно начинает снижаться и к периоду менопаузы равно нулю [7].

Основная биологическая роль антимюллерова гормона заключается в ингибировании ранних стадий фолликулогенеза. Так, согласно исследованиям Themmen et al. (2005), гормон обеспечивает регуляцию выхода фолликулов из состояния покоя, установление темпа, в котором фолликулы возобновляют мейоз, а также регуляцию примордиального пула [8–10]. Доказано, что АМГ оказывает ингибирующее влияние на рост фолликула [11]. Результаты исследований, проведенных Andersen and Byskov (2006), свидетельствуют, что АМГ является корегулятором

стероидогенеза в клетках гранулезы, так как отмечена корреляция содержания АМГ и эстрадиола в фолликулярной жидкости, полученной из малых антральных фолликулов [12]. Эти же данные подтверждены исследованиями Kevenaar et al. (2007), где отмечена корреляция наличия полиморфизма гена рецептора к АМГ II (AMHRII) и содержания эстрадиола в фолликулярной фазе, что предполагает влияние АМГ на стероидогенез в яичнике, индуцированный влиянием фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [13].

Важность определения уровня АМГ в сыворотке крови обусловлена тем, что этот показатель является надежным критерием оценки овариального резерва (ОР) женщины. Термин «овариальный резерв» используется для описания количества и/или качества ооцитов в яичниках. Выполнение прямого измерения пула примордиальных фолликулов невозможно, в связи с чем разработаны методы косвенной оценки ОР в клинической практике, основанные на предположении о том, что число антральных фолликулов коррелирует с объемом большого пула примордиальных фолликулов, что подтверждено исследованиями Sowers et al. (2008) и VanDisseldorp et al. (2008), которые выявили сильную корреляцию между уровнем АМГ и пулом примордиальных фолликулов [14, 15].

Согласно исследованиям Pigny et al. (2006), у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) отмечено развитие большего числа антральных фолликулов в сравнении со здоровыми женщинами [16]. По результатам работы Webber et al., гистологическое исследование поликистозных яичников свидетельствует о нормальном количестве примордиальных фолликулов, в то время как число развивающихся фолликулов вдвое больше, в сравнении с яичниками здоровых женщин [17]. Многочисленные работы подтверждают тот факт, что уровень АМГ у женщин с СПКЯ в 2–3 раза выше, нежели у здоровых женщин [18–20]. Более того, в результатах некоторых исследований отмечено, что повышенное содержание АМГ у женщин с СПКЯ вызвано не только избыточным накоплением антральных фолликулов [21], но и повышенной секрецией АМГ клетками гранулезы [22]. Опубликованные результаты исследований Pellatt et al. (2007) подтверждают указанную гипотезу: согласно полученным данным, содержание АМГ в клетках гранулезы у женщин с СПКЯ в 75 раз выше, чем в клетках гранулезы в яичниках здоровых женщин [23].

Оценка овариального резерва необходима при подготовке женщины к контролируемой овариальной стимуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Первое исследование, посвященное оценке уровня АМГ в качестве маркера овариального ответа на стимуляцию гонадотропинами, было проведено Seifer et al. (2002). В ходе работы было установлено, что более высокое содержание АМГ на 3-й день стимуляции ассоциировано с большим количеством полученных ооцитов [24]. Метаанализ 30 исследований, посвященный сравнительной характеристике надежности использования АМГ и количества антральных фолликулов (КАФ) в качестве предикторов овариального резерва, свидетельствует о том, что содержание АМГ в сыворотке крови является надежным критерием для прогноза овариального ответа в ходе стимуляции и может быть рекомендовано в качестве обязательного критерия при подготовке пациентки к ВРТ [25].

Гиперергический ответ яичников на стимуляцию гонадотропинами проявляется синдромом гиперстимуляции яичников, включающим широкий спектр клинических проявлений: от незначительного абдоминального дискомфорта, не требующего специфического лечения, до тяжелой и критической форм, являющихся потенциально летальными и требующих госпитализации в отделения интенсивной терапии и реанимации. СГЯ легкой и средней степени тяжести встречается в 15–20% циклов ВРТ, в то время как тяжелые формы синдрома наблюдаются в 1–3% случаев [26]. К факторам риска СГЯ относятся молодой возраст, низкий ИМТ, наличие СПКЯ, а также наличие СГЯ в анамнезе и высокий уровень эстрадиола в день назначения триггера финального дозревания ооцитов [26–28]. Важно своевременно выявить факторы риска развития синдрома гиперстимуляции яичников при подготовке пациентки к ВРТ, что позволит оптимизировать схему стимуляции и выбрать наиболее безопасный режим назначения гонадотропных препаратов. Однако в настоящее время не существует единых подходов к профилактике СГЯ, что обуславливает необходимость углубленного исследования предикторов развития указанного синдрома.

Следует отметить, что результаты четырех проспективных исследований, проведенных в 2007–2008 гг. Kwee et al., Nelson et al., Lee et al. и Nardo et al., доказывают надежность оценки уровня АМГ с целью прогноза риска развития СГЯ [29–32]. В частности, в работах Lee et al. (2008) и Nardo et al. (2008) определены пороговые уровни АМГ, при превышении которых следует прогнозировать развитие СГЯ [31, 32]. В исследовании Lee et al. (2008) проанализировано 262 цикла ВРТ и оценена достоверность прогноза СГЯ по критерию возраста, индекса массы тела, содержания эстрадиола и АМГ [31]. В ходе работы было установлено, что определение уровня АМГ имеет большую прогностическую ценность в сравнении с возрастом и индексом массы тела; равную прогностическую ценность в сравнении с подсчетом количества антральных фолликулов (КАФ) и определением содержания эстрадиола в день введения триггера финального дозревания ооцитов. Чувствительность метода составила 90,5%, специфичность – 81,3% при пороговом уровне АМГ 3,36 нг/мл.

Определению порогового уровня АМГ для прогноза развития СГЯ посвящены некоторые современные исследования, однако их результаты разнятся: от 1,5 нг/мл по результатам работы, проведенной Salmassi et al. [33], до 5 нг/мл, согласно данным исследований Kwee et al. [29]. Таким образом, очевидна необходимость проведения собственных исследований в условиях Республики Беларусь с целью определения порогового уровня АМГ для профилактики СГЯ в программах ВРТ, что позволит снизить частоту осложнений ВРТ и повысить эффективность метода.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обосновать необходимость определения уровня АМГ в программах ВРТ с целью профилактики СГЯ для повышения эффективности ВРТ, а также определить пороговый уровень АМГ, при превышении которого возрастает риск развития СГЯ.

Задачи исследования:

1. Определить пороговый уровень АМГ для прогноза риска развития СГЯ в программах ВРТ.
2. Обосновать прогностическую и диагностическую ценность определения АМГ для своевременного выявления риска развития СГЯ.
3. Сравнить прогностическую ценность различных предикторов СГЯ: возраст, ИМТ, базальный уровень ФСГ, уровень сыровоточного АМГ до начала овариальной стимуляции, количество полученных фолликулов.
4. Определить значимость в прогнозировании беременности таких факторов, как возраст, ИМТ, базальный уровень ФСГ, уровень сыровоточного АМГ до начала овариальной стимуляции, суммарная доза гонадотропинов во время стимуляции овуляции, количество полученных фолликулов.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведена работа, в ходе которой выполнялось комплексное клинико-лабораторное обследование 263 женщин, проходивших процедуру экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в Центре репродуктивной медицины (Минск, Беларусь) в период с 2014 по 2016 г. Необходимое количество наблюдений по группам определялось исходя из предполагаемой мощности исследования более 80% и статистического уровня значимости  $p < 0,05$  на основании номограммы Альтмана.

Критериями включения в исследование являлись:

- репродуктивный возраст (18–49 лет), согласно Закону Республики Беларусь «О вспомогательных репродуктивных технологиях»;
- неэффективность лечения бесплодия другими методами;
- информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись:

- противопоказания к ВРТ, указанные в Постановлении Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.06.2012 № 54;
- мужской фактор бесплодия: азооспермия, криптозооспермия, выраженная патоспермия;
- аномалии кариотипа (транслокации, делеции, инверсии и др.);
- ЭКО в анамнезе.

Всем пациенткам проведено предварительное полное клинико-лабораторное исследование согласно Постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.06.2012 № 54. Осуществлялся сбор анамнеза, проводился расчет индекса массы тела по формуле А. Кетле, где  $ИМТ = \text{масса тела} / \text{рост}^2$  в  $\text{м}^2$  ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ). Дополнительно определялись лабораторные показатели: уровень в сыворотке крови АМГ и ФСГ иммуноферментным методом перед началом стимуляции.

Программа ВРТ включала следующие этапы:

1. Индукция суперовуляции, назначение триггера финального дозревания ооцитов при достижении фолликулами диаметра более 17 мм.
2. Забор ооцитов путем трансвагинальной пункции (ТВП) фолликулов под контролем УЗИ с использованием тотальной внутривенной анестезии с сохраненным спонтанным дыханием через 34–36 ч после введения триггера.

3. Искусственное оплодотворение и культивация эмбрионов *in vitro* до стадии бластоцисты.
4. Перенос эмбрионов (ПЭ) в полость матки под контролем УЗИ.
5. Поддержка лютеиновой фазы с использованием микронизированного прогестерона 600 мг/сутки вагинально.
6. Диагностика беременности на 12–14-й день после переноса эмбрионов путем определения сывороточного ХГЧ, а также на 21-й день после переноса эмбрионов по данным ультразвукового исследования: критерием являлось наличие плодного яйца в полости матки.

Исследуемую группу составили 263 женщины, индукцию суперовуляции которым проводили с использованием агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) – трипторелина ацетата в дозе по 0,1 мг/сут с 21-го дня менструального цикла до дня введения триггера финального дозревания ооцитов с добавлением фоллитропина альфа с 3-го дня следующего менструального цикла. В качестве триггера финального дозревания ооцитов использовался хориогонадотропин альфа 6500 МЕ.

Диагностика и классификация СГЯ осуществлялась согласно руководству практического комитета «Американского общества репродуктивной медицины» [26]. Критериями развития СГЯ средней степени тяжести являлись увеличение яичников более 8 см в диаметре, наличие асцита, гематокрит 40–45% и другие.

При наличии высокого риска развития СГЯ и клинико-лабораторных признаках СГЯ средней степени тяжести с тенденцией к развитию СГЯ тяжелой степени отменялся перенос эмбрионов с их криоконсервацией и последующим переносом в полость матки в следующем естественном цикле без применения гонадотропинов. Благодаря этой тактике в ходе наших исследований не было отмечено ни одного случая развития СГЯ тяжелой степени.

Для статистической обработки полученных данных использовалась персональная ЭВМ со следующим программным обеспечением: Microsoft Excel, AtteStat для MS Excel, MedCalc, Statistica 8.0. Применяли метод описательной статистики с определением медианы, нижнего и верхнего квартилей. При анализе двух качественных признаков и установлении факта наличия уровня значимости использовали критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ). За статистически значимые различия принимались значения при величине  $p \leq 0,05$ . Проверка на соответствие закону распределения проводилась с помощью критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Прогностическая эффективность факторов риска развития СГЯ оценивалась с помощью анализа ROC-кривой с определением AUC (площадь под кривой), чувствительности и специфичности, а также 95%-го доверительного интервала (ДИ). Диагностическая ценность оценивалась по критериям OR (odds ratio; отношение шансов) и RR (risk ratio; отношение рисков). Кроме того, проводился анализ влияния независимых факторов на зависимую переменную методом множественной логистической регрессии. Для дополнительного анализа выборки при распределении переменных, отличном от нормального, был применен однофакторный анализ ANOVA с *post-hoc* модификацией Bonferroni.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациенток исследуемой группы проводилась оценка следующих основных критериев: возраст, ИМТ, уровни ФСГ и АМГ в сыворотке крови до начала контролируемой овариальной стимуляции, суммарная доза гонадотропинов во время стимуляции, количество фолликулов, созревших ко дню трансвагинальной пункции (ТВП).

Проверка полученных данных на соответствие нормальному закону распределения была проведена с помощью критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Поскольку при использовании критерия нормальности Шапиро – Уилка  $p < 0,05$  (принятая критическая величина) распределение всех переменных считали отличающимся от нормального, для статистической оценки исследований нами использовались непараметрические методы исследований.

Характеристика группы по основным исследуемым параметрам представлена в табл. 1.

Нами проведен анализ исходов программы ЭКО. Оценивались частота развития синдрома гиперстимуляции яичников средней степени тяжести, частота наступления беременности в проводимом цикле ЭКО, частота отмены переноса эмбрионов в связи с риском развития СГЯ тяжелой степени, частота наступления беременности после переноса эмбрионов во «фрагментированном цикле», т.е. после их криоконсервации и размораживания; также была подсчитана совокупная частота наступления беременности у пациенток, которым проводился перенос криоконсервированных эмбрионов в последующем естественном цикле без применения гонадотропных препаратов. Тяжелая степень СГЯ среди пациенток исследуемой группы не наблюдалась ввиду отмены переноса эмбрионов при выраженной клинической симптоматике.

Результаты исследований представлены в табл. 2.

**Таблица 1**

**Характеристика группы по основным исследуемым параметрам**

Параметры	Исследуемая группа, n=263
Величины	МЕ [LQ; UQ]
Возраст, лет	32,00 [29,00; 36,00]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,9 [19,20; 25,30]
АМГ, нг/мл	1,71 [0,72; 3,69]
ФСГ, мМЕ/мл	6,2 [4,10; 8,90]
Суммарная доза гонадотропинов, МЕ	2175 [1800,00; 2400,00]
Количество фолликулов в день ТВП	8 [3,00; 10,00]

**Таблица 2**

**Исходы ЭКО в исследуемой группе**

Параметры	Исследуемая группа
Развитие СГЯ	28 (10,6%)
Наступление беременности	94 (35,7%)
Отмена ПЭ в связи с высоким риском СГЯ	20 (7,6%)
Наступление беременности после криопереноса эмбрионов	10 (50%)
Кумулятивная частота наступления беременности	104 (39,5%)

Для анализа связей АМГ с другими параметрами при условии развития СГЯ применялась ранговая корреляция по Спирмену, согласно которой выявлена статистически значимая обратная умеренная корреляция АМГ с возрастом и беременностью, сильная обратная связь с суммарной дозой гонадотропинов. Статистически значимая корреляция АМГ с другими параметрами при условии СГЯ не выявлена.

Прогностическая эффективность факторов риска развития СГЯ оценивалась с помощью анализа ROC-кривой. Оценка прогностической эффективности исследуемых параметров была основана на определении площади под кривой (AUC), чувствительности и специфичности с 95%-м доверительным интервалом (ДИ). В результате проведенного анализа было выявлено, что наиболее эффективным прогностическим критерием развития СГЯ является уровень АМГ в крови (табл. 3).

Очевидно, что наиболее эффективным прогностическим критерием развития СГЯ является уровень АМГ в крови: площадь под кривой (AUC) – 0,910, чувствительность 92,86, специфичность 81,28,  $p < 0,0001$ . Диагностическая ценность оценивалась по следующим показателям: прогностичность положительного результата (PPV) – 37,2, прогностичность отрицательного результата (NPV) – 99,0, отношение рисков (RR) – 37,1, отношение шансов (OR) – 56,43. Пороговым уровнем АМГ для протокола овариальной стимуляции с использованием агонистов ГнРГ, превышение которого свидетельствует о повышении риска развития СГЯ, является 3,5 нг/мл.

Анализ полученных результатов дает основания для заключения о том, что ранее использовавшиеся предикторы риска развития СГЯ, такие как возраст и ИМТ, имеют более низкую прогностическую ценность

**Таблица 3**  
**Прогностическая эффективность факторов риска развития СГЯ с помощью анализа ROC-кривой**

Переменная	Площадь под кривой (AUC) (95%-й ДИ)	Пороговый уровень	Чувствительность (95%-й ДИ)	Специфичность (95%-й ДИ)	Прогностичность положительного результата	Прогностичность отрицательного результата	Значение $p$ (площадь = 0,5)
Возраст	0,746 (0,689–0,798)	29	60,71 (40,6–78,5)	79,15 (73,4–84,2)	25,8	94,4	<0,0001
ИМТ	0,647 (0,586–0,705)	18,3	46,43 (27,5–66,1)	88,51 (83,7–92,3)	32,5	93,3	0,0281
АМГ	0,910 (0,868–0,941)	3,5	92,86 (76,5–99,1)	81,28 (75,7–86,1)	37,2	99,0	<0,0001
Базальный ФСГ	0,733 (0,675–0,786)	5,8	89,29 (71,8–97,7)	57,87 (51,3–64,3)	20,2	97,8	<0,0001
Суммарная доза гонадотропинов	0,891 (0,847–0,926)	1975	96,43 (81,7–99,9)	74,04 (67,9–79,5)	30,7	99,4	<0,0001
Количество фолликулов в день ТВП	0,796 (0,742–0,843)	8	89,29 (71,8–97,7)	60,43 (53,9–66,7)	21,2	97,9	<0,0001

**Таблица 4**  
**Анализ факторов риска СГЯ методом множественной логистической регрессии**

Переменная	Коэффициент	Отношение шансов (OR)	95%-й ДИ	Значение p
Возраст	-0,070164	0,9322	0,8145–1,0670	0,3085
ИМТ	-0,035304	0,9653	0,8532–1,0922	0,5753
АМГ	0,56042	1,7514	1,1812–2,5968	0,0053
ФСГ	-0,15119	0,8597	0,6410–1,1529	0,3126
Суммарная доза гонадотропинов	-0,000095030	0,9999	0,9980–1,0018	0,9224
Количество фолликулов в день ТВП	0,068708	1,0711	0,8971–1,2789	0,4474

в сравнении с уровнем сывороточного АМГ и значительно уступают указанному показателю в качестве критериев оценки риска развития СГЯ.

Также проводился анализ влияния независимых факторов на зависимую переменную (наличие СГЯ) методом множественной логистической регрессии (табл. 4).

При проведении анализа влияния независимых факторов на зависимую переменную СГЯ методом множественной логистической регрессии получены результаты, свидетельствующие, что АМГ является наиболее значимым показателем повышенного риска развития СГЯ (OR=1,7514; p=0,0053).

Учитывая распределение параметра АМГ, отличное от нормального, нами был проведен дополнительный анализ выборки пациенток, разделенной на подгруппы в соответствии с 25, 50 и 75 квартилями

**Таблица 5**  
**Разделение выборки по квартилям уровня АМГ**

Переменная	0–25% (n=67)	25–50% (n=66)	50–75% (n=65)	75–100% (n=64)
АМГ	0,007–0,716	0,717–1,705	1,706–3,68	3,69–10,736
Возраст	36,3±0,7*	33,4±0,6	32,4±0,5	29,9±0,5
ИМТ	23,9±0,6	23,2±0,5	22,1±0,5	21,5±0,5
ФСГ	10,0±0,3*	6,3±0,3	5,6±0,3	4,4±0,2
Суммарная доза гонадотропинов	2484,3±20,9*	2255,7±23,9	2035,5±27,4	1409,4±45,4
Количество фолликулов в день ТВП	2,0±0,1**	6,4±0,3	9,1±0,4	11,3±0,3*
Частота развития СГЯ (%)**	0	1 (1,5%)	2 (3%)	25 (37,88%)
Слабый ответ – менее 3 фолликулов в день ТВП	72 (27,3%)*	11 (16,7%)	0	0
Частота наступления беременностей (%)	5 (7,8%)**	24 (36,4%)	37 (56,9%)	28 (42,42%)

Примечания:

\* после однофакторного анализа ANOVA с post-hoc модификацией Bonferroni выявлено статистически достоверное (p<0,01) различие: значение больше, чем в других трех группах;

\*\* после однофакторного анализа ANOVA с post-hoc модификацией Bonferroni выявлено статистически достоверное (p<0,01) различие: значение ниже, чем в других трех группах;

\*\*\* p<0,001 по тесту хи-квадрат.

**Таблица 6**  
**Анализ предикторов наступления беременности методом множественной логистической регрессии**

Переменная	Коэффициент	Отношение шансов (OR)	95%-й ДИ	Значение p
Возраст	-0,15348	0,8577	0,7875–0,9342	0,0004
ИМТ	-0,020120	0,9801	0,9112–1,0542	0,5886
АМГ	-0,57876	0,5606	0,4134–0,7602	0,0002
ФСГ	-0,088867	0,9150	0,7949–1,0531	0,2155
Суммарная доза гонадотропинов	-0,0010990	0,9989	0,9974–1,0004	0,1387
Количество фолликулов в день ТВП	0,36481	1,4402	1,2692–1,6343	<0,0001

по уровню АМГ. Был выполнен однофакторный анализ ANOVA с *post-hoc* модификацией Bonferroni. Пороговый уровень АМГ находился в пределах 50–75% квартиля, также очевидно, что наибольшая частота развития СГЯ отмечена в пределах 70–100% квартиля, что подтверждает результаты, полученные при использовании иных методов статистического анализа (табл. 5).

Также с помощью модели логистической регрессии был проведен анализ шести основных исследуемых параметров с целью определения их значимости в прогнозировании беременности, результаты которого представлены в табл. 6.

Анализ результатов после включения исследуемых параметров в модель логистической регрессии свидетельствует о том, что возраст (OR=0,8577,  $p=0,0004$ ), количество фолликулов в день ТВП (OR=1,4402,  $p<0,0001$ ) выявили значимую связь с частотой наступления беременности.

## ■ ВЫВОДЫ

Определение уровня сывороточного АМГ перед началом программ ВРТ является достоверным способом своевременного выявления высокого риска развития СГЯ.

Наиболее эффективным и универсальным прогностическим критерием развития СГЯ является уровень АМГ в крови в сравнении с возрастом, ИМТ, базальным уровнем ФСГ и количеством фолликулов в день ТВП. Для протоколов с агонистами ГнРГ пороговым уровнем АМГ, превышение которого свидетельствует о повышении риска развития СГЯ, является 3,5 нг/мл (AUC=0,910, чувствительность 92,86, специфичность 81,28,  $p<0,0001$ ; диагностическая ценность PPV=37,2, NPV=99,0, RR=37,1, OR=56,43). При проведении анализа влияния независимых факторов на зависимую переменную СГЯ методом множественной логистической регрессии получены следующие результаты: АМГ является наиболее значимым прогностическим критерием риска развития СГЯ (OR=1,7514;  $p=0,0053$ ).

Таким образом, необходимо определять уровень сывороточного АМГ у всех женщин в процессе подготовки к программам ВРТ с целью своевременного прогнозирования риска развития СГЯ. При АМГ

более 3,5 нг/мл рекомендовано относить пациенток к группе высокого риска развития СГЯ и предпринимать меры по профилактике развития указанного ятрогенного осложнения, что позволит снизить частоту осложнений вспомогательных репродуктивных технологий и повысить их эффективность.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Jost A. (1946) Recherches sur la differenciation sexuelle de l'embryon de lapin. *Microsc. Morphol. Exp.*, vol. 36, pp. 271–315.
2. Cate R.L., Mattaliano R.J., Hession C. (1986) Isolation of the bovine and human genes for Mullerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells. *Cell*, vol. 45, pp. 685–698.
3. Munsterberg A., Lovell-Badge R. (1991) Expression of the mouse anti-Mullerian hormone gene suggests a role in both male and female sexual differentiation. *Development*, vol. 113, pp. 613–624.
4. Lee M.M., Donahoe P.K. (1993) Mullerian inhibiting substance: a gonadal hormone with multiple functions. *Endocr. Rev.*, vol. 14, pp. 152–64.
5. Josso N., Di Clemente N., Gouedard L. (2001) Anti-Mullerian hormone and its receptors. *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 179, pp. 25–32.
6. Raypert De Meyts E., Jorgensen N., Graem N. (1999) Expression of anti-Mullerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 84, pp. 3836–3844.
7. Rey R. (2005) Anti-Mullerian hormone in disorders of sex determination and differentiation. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, vol. 49, pp. 26–36.
8. Themmen A.P. (2005) Anti-Mullerian hormone: its role in follicular growth initiation and survival and as an ovarian reserve marker. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.*, vol. 34, pp. 18–21.
9. Durlinger A.L., Grijters M.J., Kramer P. (2001) Anti-Mullerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinology*, vol. 142, pp. 4891–4899.
10. Visser J.A., Themmen A.P. (2005) Anti-Mullerian hormone and folliculogenesis. *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 234, pp. 81–86.
11. Carlsson I.B., Scott J.E., Visser J.A. (2006) Anti-Mullerian hormone inhibits initiation of growth of human primordial ovarian follicles in vitro. *Hum. Reprod.*, vol. 21, pp. 2223–2227.
12. Andersen C.Y., Byskov A.G. (2006) Estradiol and regulation of anti-Mullerian hormone, inhibin-A, and inhibin-B secretion: analysis of small antral and preovulatory human follicles' fluid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 91, pp. 4064–4069.
13. Kevenaar M.E., Themmen A.P., Laven J.S. (2007) Anti-Mullerian hormone and anti-Mullerian hormone type II receptor polymorphisms are associated with follicular phase estradiol levels in normo-ovulatory women. *Hum. Reprod.*, vol. 22, pp. 1547–1554.
14. Sowers M.R., Eyvazzadeh A.D., McConnell D. (2008) Anti-Mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 93, pp. 3478–3483.
15. Van Disseldorp J., Faddy M.J., Themmen A.P. (2008) Relationship of serum antimullerian hormone concentration to age at menopause. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 93, pp. 2129–2134.
16. Pigny P., Merlen E., Robert Y. (2003) Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 88, pp. 5957–5962.
17. Webber L.J., Stubbs S., Stark J. (2003) Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet*, vol. 362, pp. 1017–1021.

18. Eldar-Geva T., Ben-Chetrit A., Spitz I.M. (2005) Dynamic assays of inhibin B, anti-Mullerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome. *Hum. Reprod.*, vol. 20, pp. 3178–3183.
19. Piltonen T., Morin-Papunen L., Koivunen R. (2005) Serum anti-Mullerian hormone levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.*, vol. 20, pp. 1820–1826.
20. Wachs D.S., Coffler M.S., Malcom P.J. (2007) Serum anti-mullerian hormone concentrations are not altered by acute administration of follicle stimulating hormone in polycystic ovary syndrome and normal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 92, pp. 1871–1874.
21. Wang J.G., Nakhuda G.S., Guarnaccia M.M. (2007) Mullerian inhibiting substance and disrupted folliculogenesis in polycystic ovary syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 196, pp. 771–775.
22. Mulders A.G., Laven J.S., Eijkemans M.J. (2004) Changes in anti-Mullerian hormone serum concentrations over time suggest delayed ovarian ageing in normogonadotropic anovulatory infertility. *Hum. Reprod.*, vol. 19, pp. 2036–2042.
23. Pellatt L., Hanna L., Brincat M. (2007) Granulosa cell production of anti-Mullerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 92, pp. 240–245.
24. Seifer D.B., Maclaughlin D.T. (2007) Mullerian Inhibiting Substance is an ovarian growth factor of emerging clinical significance. *Fertil. Steril.*, vol. 88, pp. 539–546.
25. Broer S.L., Mol B.W., Hendriks D. (2008) The role of anti-Mullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil. Steril.*, vol. 91, pp. 705–714.
26. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. (2008) Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil. Steril.*, vol. 90, pp. 188–193.
27. Macklon N.S., Stouffer R.L., Giudice L.C. (2006) The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Endocr. Rev.*, vol. 27, pp. 170–207.
28. Fauser B.C., Diedrich K., Devroey P. (2008) Predictors of ovarian response: progress towards individualized treatment in ovulation induction and ovarian stimulation. *Hum. Reprod. Update*, vol. 14, pp. 1–14.
29. Kwee J., Schats R., McDonnell J. (2007) Evaluation of anti-Mullerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve. *Fertil. Steril.*, vol. 90, pp. 737–743.
30. Nelson S.M., Yates R.W., Fleming R. (2007) Serum anti-Mullerian hormone and FSH: predictors of live birth and extremes of response in stimulated cycles – implications for individualization of therapy. *Hum. Reprod.*, vol. 22, pp. 2414–2421.
31. Lee M.M., Liu C.H., Huang C.C. (2008) Serum anti-Mullerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technology cycles. *Hum. Reprod.*, vol. 23, pp. 160–167.
32. Nardo L.G., Gelbaya T.A., Wilkinson H. (2008) Circulating basal anti-Mullerian hormone levels as predictors of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil. Steril.*, vol. 92, pp. 1586–1593.
33. Salmassi A., Mettler L., Hedderich J. (2015) Cut-off levels of anti-mullerian hormone for the prediction of ovarian response, in vitro fertilization outcome and ovarian hyperstimulation syndrome. *Int. J. Fertil. Steril.*, vol. 9, pp. 157–167.

---

Поступила / Received: 07.04.2017

Контакты / Contacts: lana\_zhukovskaya@yahoo.co.uk