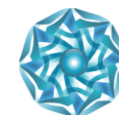
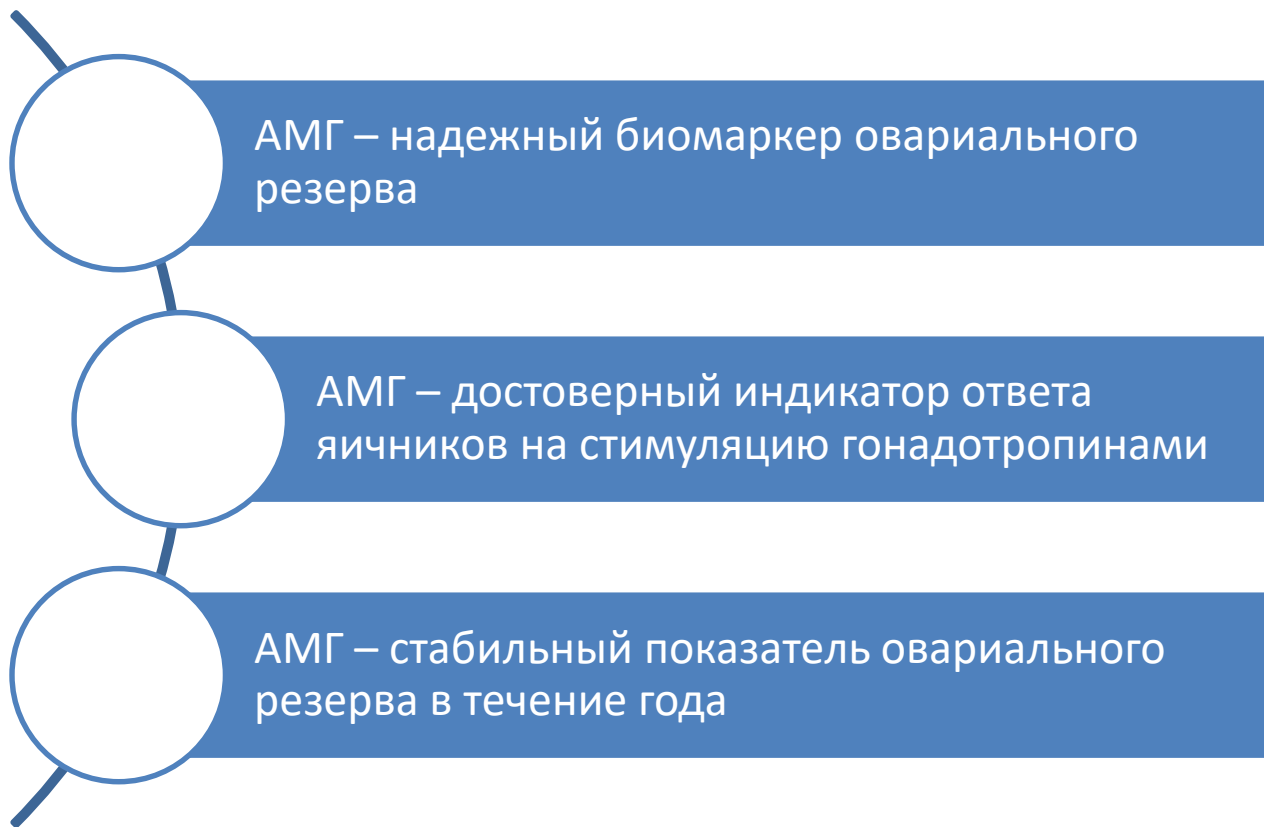




Антимюллеров гормон (АМГ): клинические аспекты





Данные крупных клинических исследований – без учета АМГ

MERIT ¹ (2006)		
	Во-ЧМГ	рФСГ
Количество пациентов	363	368
Масса тела, кг	62,7±8,5	61,0±8,2
Суммарная доза гонадотропинов, МЕ	2508±729	2385±622
Уровень АМГ ² , пмоль/л	29,8±16,5	
Уровень АМГ, нг/мл	4,2±2,3	
Средняя дневная доза гонадотропинов, МЕ	238±29	233±27
Показатель живорождения (на начатый цикл), %	26	22

EISG ³ , 2002		
	Во-ЧМГ	Р-ФСГ
Количество пациентов	373	354
Масса тела, кг		
Доза гонадотропинов, МЕ	225-450	
Прогрессирующая беременность, %	25	22

1 Клинические результаты после стимуляции высокоочищенным ЧМГ или рекомбинантным ФСГ у пациентов, которым выполняется ЭКО: рандомизированное контролируемое исследование с заслеплением для производящих оценку данных экспертов Андерс Нибои Андерсен^{1,4}, Пауль Девроэй² и Джоан-Карлес Арсе³ для Группы MERIT
Репродукция человека Том 21, № 12 стр. 3217-3227, 2006

2 Comparison of antimüllerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multicenter trials, Scott M. Nelson at all, Fertility and Sterility® Vol. 103, No. 4, April 2015 0015-0282

3 The European and Israeli Study Group on Highly Purified Menotropin Versus Recombinant Follicle-Stimulating Hormone. Fertil Steril 2002;78:520-528

Данные крупных клинических исследований – с учетом АМГ

MEGASET⁴ (2012)

	Во-ЧМГ	р-ФСГ
Количество пациентов	374	375
Масса тела, кг	60,6±6,8	59,9±7,0
Уровень АМГ, пмоль/л	27±19	27±20
Уровень АМГ, нг/мл	3,8±2,7	3,8±2,8
Дозы гонадотропинов, МЕ	150-375	
Кумулятивная частота родов живым плодом в пересчете на 1 пациентку и 1 цикл стимуляции, %	40	38

MEGASET-HR⁵ (2018)

	Во-ЧМГ	Р-ФСГ
Количество пациентов	310	309
ИМТ, кг/м ²	24,4±3,3	24,3±3,4
Уровень АМГ, пмоль/л	55,7±25,7	53,5±17,1
Уровень АМГ, нг/мл	7,8±3,6	7,5±2,4
Дозы гонадотропинов, МЕ	150 – 300	
Частота родов живым ребенком на один цикл переноса эмбриона, %	42	26

Персонализация лечения с использованием протоколов стимуляции основанных на АМГ

Повышение частоты живорождения и снижение частоты СГЯ

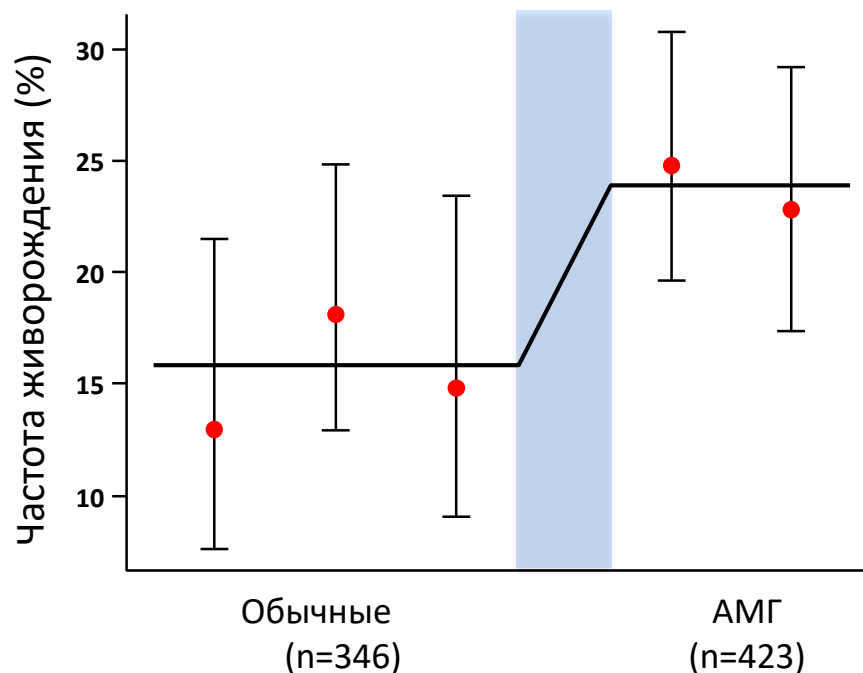
Ретроспективное исследование в Манчестере:

N=346 (первый цикл ЭКО со свежими эмбрионами до внедрения протоколов учета АМГ)

N=423 (первый цикл ЭКО со свежими эмбрионами после внедрения протоколов учета АМГ)

Протоколы основанные на АМГ

- Значимо повышенная частота живорождения (15,9 и 23,9%; $p=0,007$)
- Значимо сниженная частота СГЯ (6,9 и 2,3%, $p=0,002$)



Существующие единицы измерения уровня АМГ*

ЕДИНИЦЫ СИ (рекомендуемые)	ТРАДИЦИОННЫЕ ЕДИНИЦЫ
<p>пмоль/л</p> <input type="text" value="7.1429"/>	<p>нг/мл</p> <input type="text" value="1"/>
	<p>нг/дл</p> <input type="text" value="100"/>
	<p>нг/100мл</p> <input type="text" value="100"/>
	<p>нг%</p> <input type="text" value="100"/>
	<p>нг/л</p> <input type="text" value="1000"/>
	<p>пг/мл</p> <input type="text" value="1000"/>

В 2020 году практически все крупные лаборатории оснащены автоматизированной системой определения уровня АМГ

Методики определения уровня АМГ в крови

Метод определения:
иммуноферментный анализ
(иммунохимические анализаторы
выполняют количественное определение
уровня АМГ в автоматизированном
режиме.

2 компании производителя:

- Roche
- Beckman Coulter

Стоимость проведения анализа без учета
забора биоматериала:

- 1 290 р (Инвитро, Beckman Coulter*)
- 1 705 р (Хеликс, Roche**)

ms_07957190190V2.0

Elecsys АМН Plus

REF	Σ
07957190 190	100

Русский

Системная информация

Для анализатора **cobas e 411**: номер теста 1590
Для анализаторов MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** и
cobas e 602: Код аппликации Номер 472

Внимание:

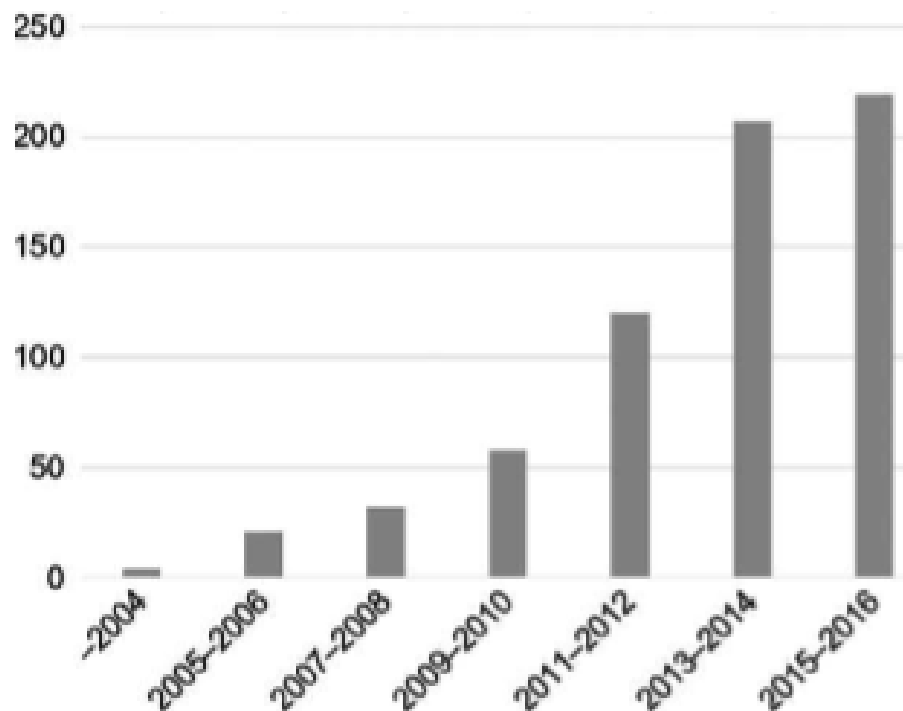
К результатам, предназначенным для дозировки фоллитропина-дельта производства Ferring, следует указывать следующее:
Данное значение АМН в пмоль/л получено с помощью теста Elecsys АМН Plus и пригодно для индивидуальной дозировки фоллитропина-дельта производства Ferring.



Рост числа публикаций об уровне АМГ как маркере овариального резерва

Clinical application of serum anti-Müllerian hormone as an ovarian reserve marker: A review of recent studies

Akira Iwase^{1,2}, Satoko Osuka^{1,2}, Maki Goto¹, Tomohiko Murase¹, Tomoko Nakamura¹, Sachiko Takikawa¹ and Fumitaka Kikkawa¹



Anti-Müllerian hormone variability and its implications for the number of oocytes retrieved following individualized dosing with follitropin delta

Scott M. Nelson¹ | Per Larsson² | Bernadette M. J. L. Mannaerts³ |
Anders Nyboe Andersen⁴ | Bart C. J. M. Fauser⁵

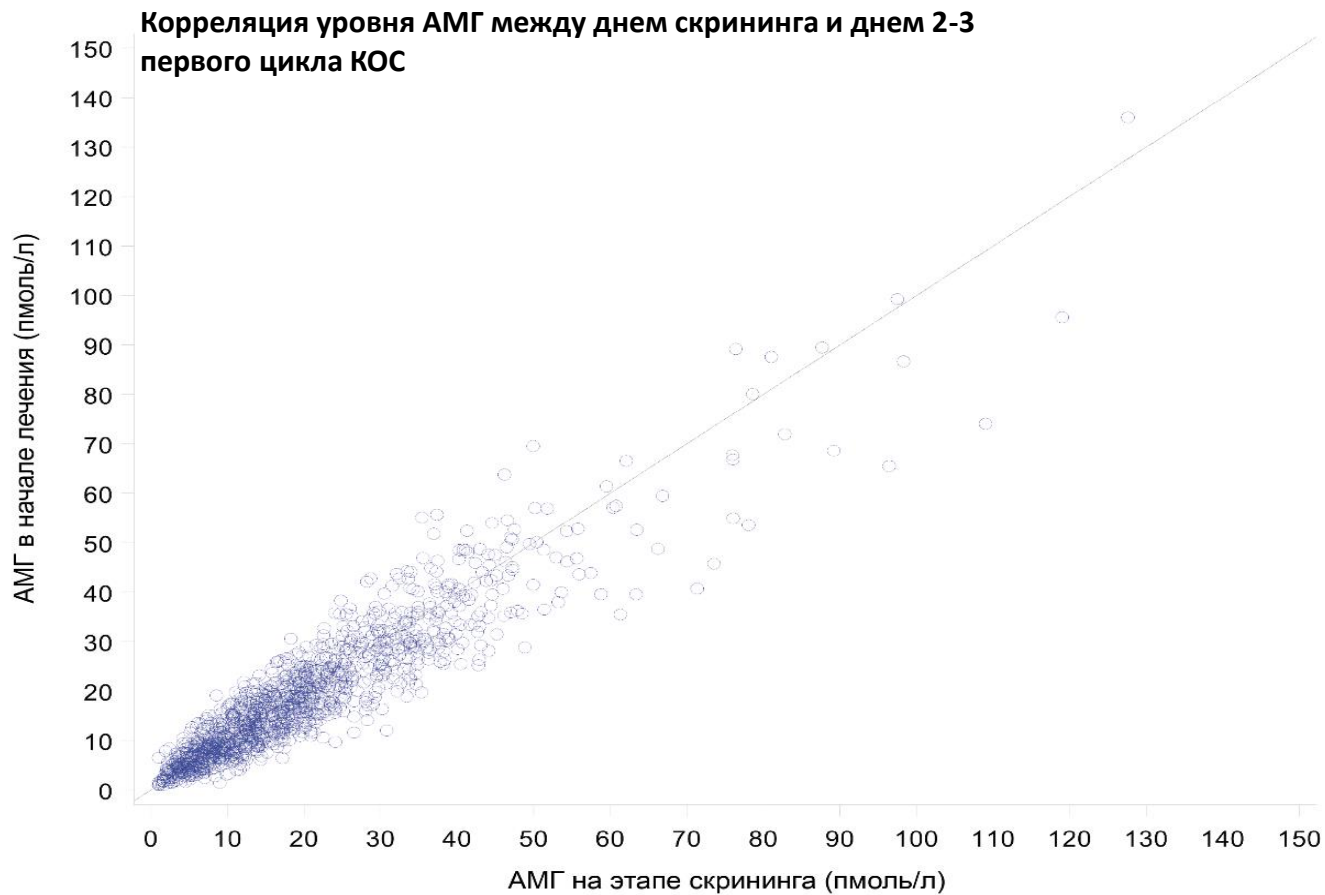
- Когортное исследование 1326 женщин в возрасте (18-40 лет) , участвующих в проспективном рандомизированном контролируемом исследовании ESTHER-1 и последующим испытании того же метода оценки женщин, участвующих в исследовании ESTHER-2

Измерение уровня АМГ (N = 3348) проводили:

в день скрининга (в любой день цикла за 3 месяца до начала первого протокола КОС)
в каждом цикле КОС на 2-3 день менструального цикла

Анализ АМГ проводили в 1 лаборатории (Covance Central Laboratories, Geneva, Switzerland), используя анализатор Elecsys AMH (Roche)

Уровень АМГ стабилен в естественном цикле и стимулированном

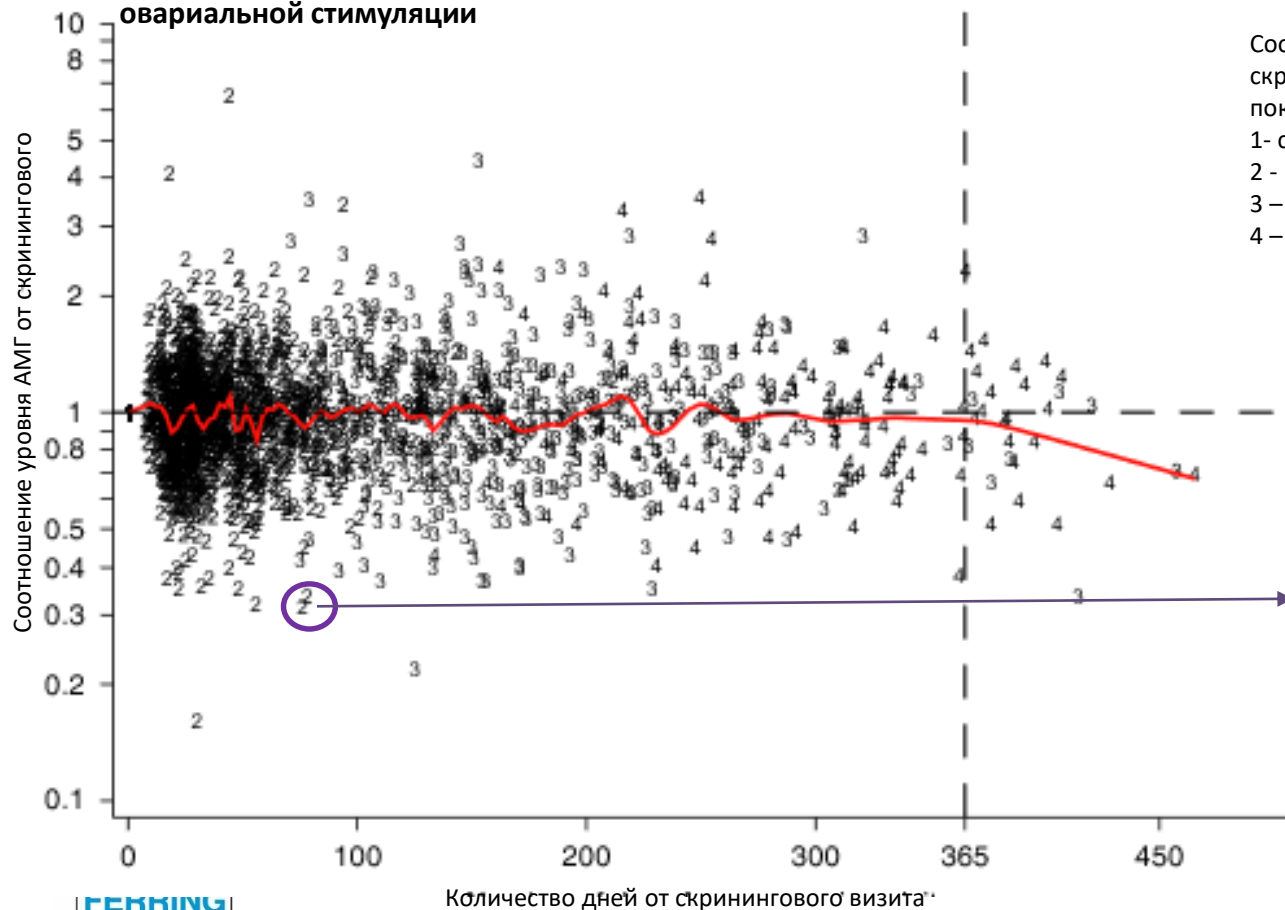


Коэффициент
корреляции 0,92



Уровень АМГ стабилен между циклами

Изменчивость уровня АМГ между циклами овариаальной стимуляции

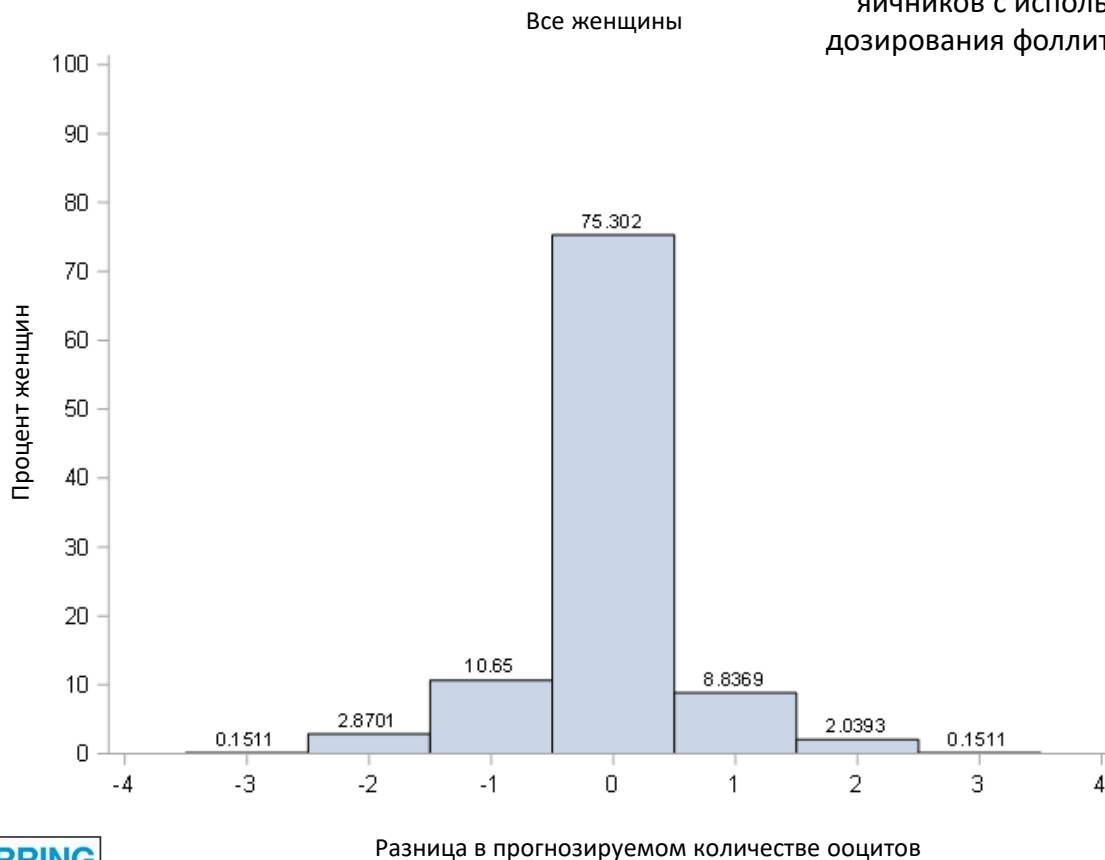


Соотношение вариабельности уровня АМГ скрининговый против КОС (циклы 2-3). Числа показывают порядок измерения АМГ
1- скрининг
2 - КОС 1
3 - КОС 2
4 - КОС 3

Соотношение уровня АМГ в 1 протоколе к скрининговому составило 0,3

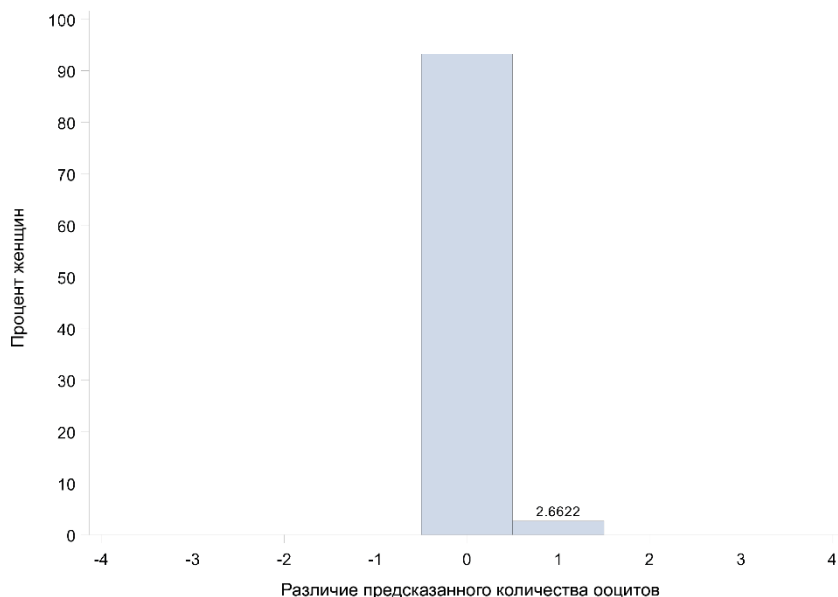
Количество ооцитов, прогнозируемых по уровню АМГ, и извлеченных - совпадает

У 95% женщин влияние вариабельности АМГ на реакцию яичников с использованием индивидуального дозирования фоллитропина дельта ограничено ± 1 ооцитом



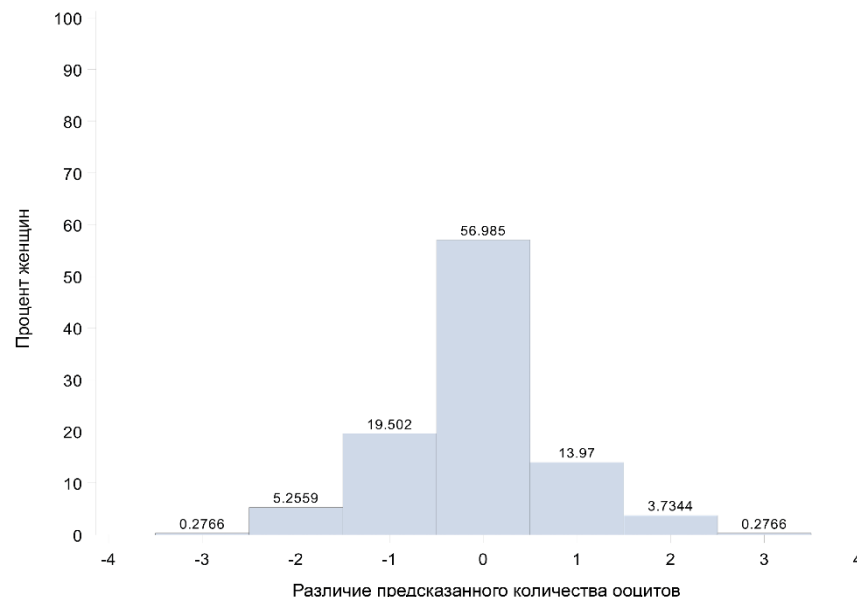
Количество ооцитов, прогнозируемых по уровню АМГ, и извлеченных - совпадает

Скрининг АМГ < 15



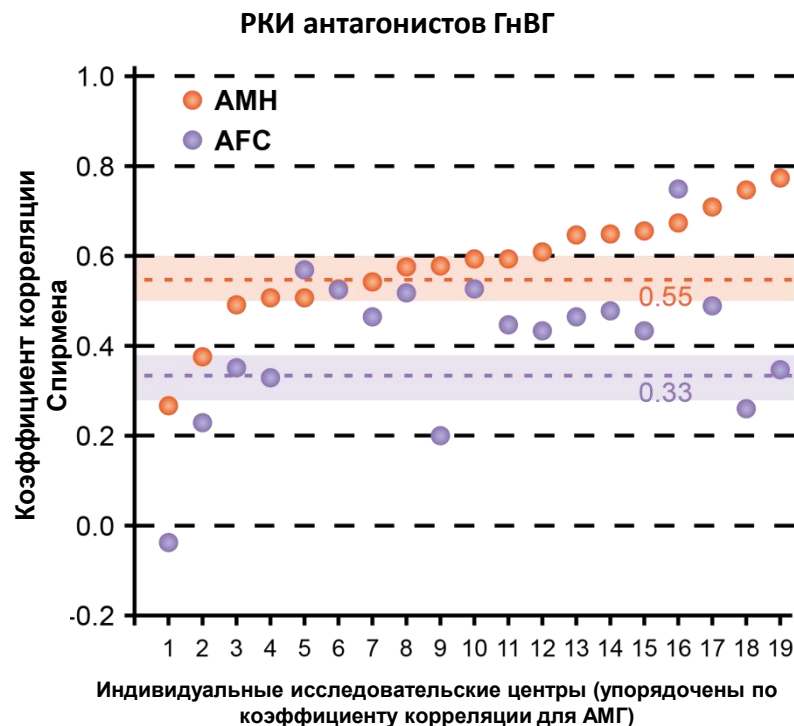
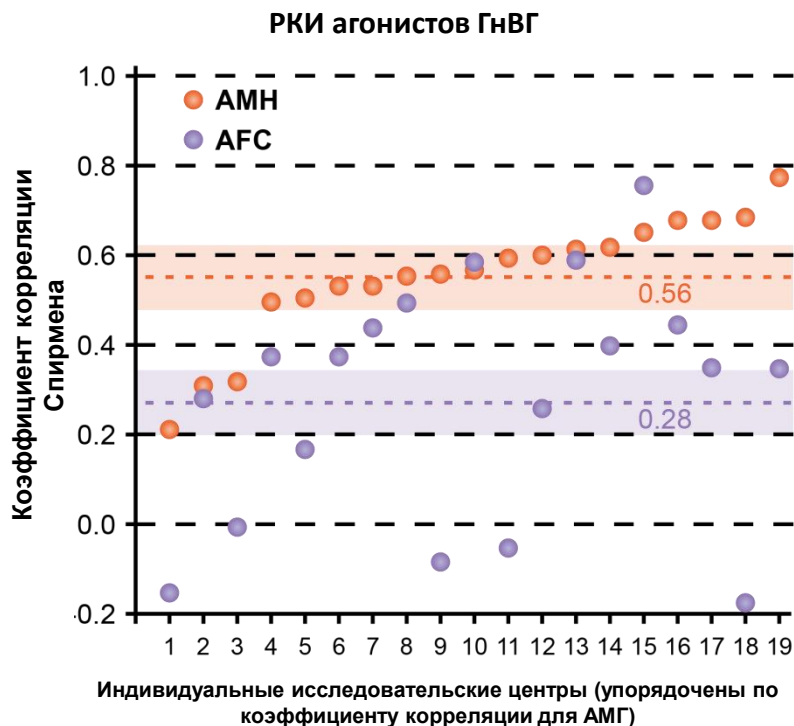
Для женщин с АМГ < 15 пмоль/л количество извлекаемых ооцитов идентично в 97% всех случаев

Скрининг АМГ ≥ 15



Для женщин с АМГ > 15 пмоль/л различие прогнозируемого количества извлекаемых ооцитов находится в интервале ± 1 у 90% и ± 2 ооцита еще у 9%

АМГ обеспечивает более точный прогноз числа извлечённых ооцитов, по сравнению с КАФ

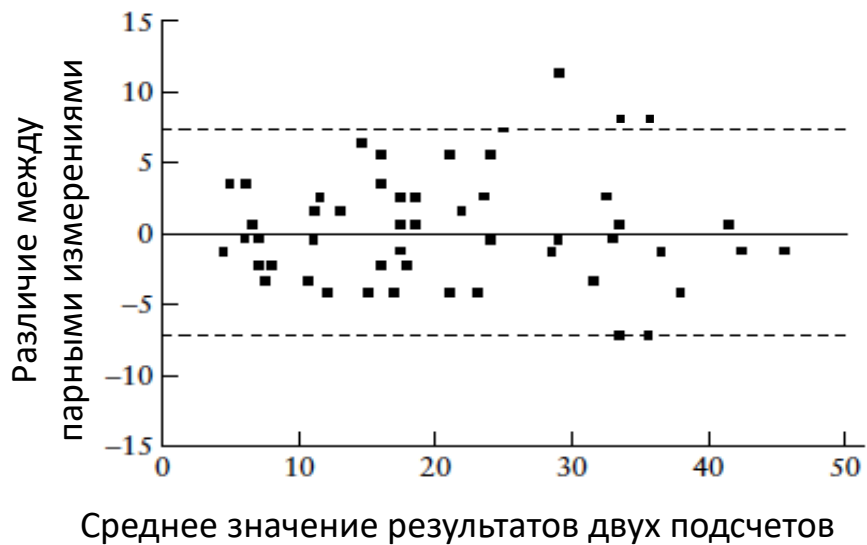


- *Кoeffициент корреляции для циклов и агонистов, и антагонистов, был выше в случае АМГ, чем КАФ применительно к количеству извлеченных ооцитов (> 80% исследовательских центров получили количественно более высокий коэффициент корреляции для АМГ, по сравнению с КАФ)*

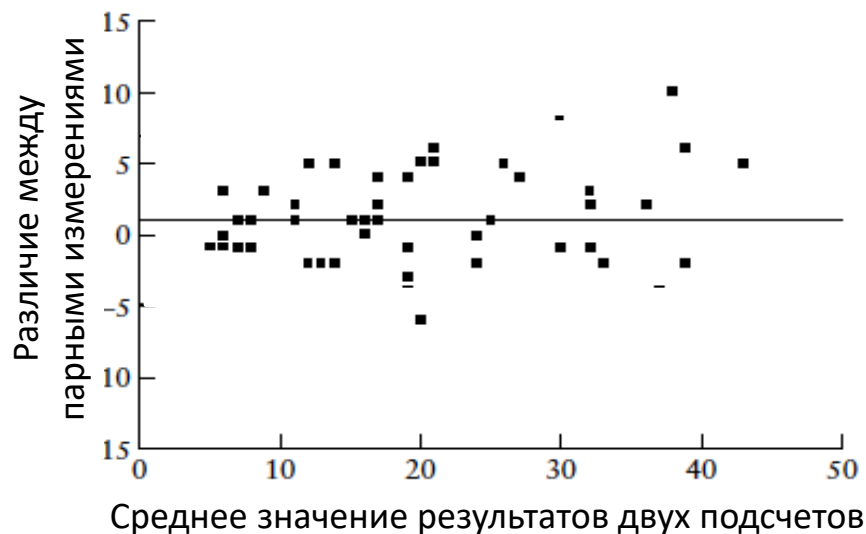


Показатель КАФ изменчивый

Вариабельность для одного наблюдателя



Вариабельность между наблюдателями

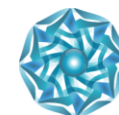


Ключевые преимущества АМГ

	АМГ	КАФ
Предиктор числа извлекаемых ооцитов и отклика на КОС	✓	✓
Может использоваться при разработке индивидуальных протоколов лечения	✓	✓
Стабильность <i>В ходе менструального цикла</i>	✓	X
<i>Между менструальными циклами</i>	✓	X
<i>Между операторами и центрами</i>	✓	X
Стоимость	Относительно низкая (зависит от анализа) ³	Оператор и оборудование для УЗИ ³



Факторы, которые влияют на уровень АМГ



На сывороточный уровень АМГ может влиять несколько факторов



Комбинированные гормональные контрацептивы

- Уровни АМГ в сыворотке значительно снижаются при использовании всех комбинированных контрацептивов, это позволяет предположить, что они ингибируют развитие фолликулов



Этническая принадлежность

- Овариальный резерв в ходе репродуктивного возраста женщин может быть разным для женщин разной расы/этнической принадлежности, хотя в настоящее время по этой теме нет сравнительных данных



Курение

- У активных курильщиц в позднем репродуктивном возрасте уровень АМГ снижен, что предполагает прямое влияние курения на снижение овариального резерва



Контролируемая стимуляция яичников

- Уровни АМГ постепенно снижаются при КОС в ходе циклов ЭКО/ИКСИ и при использовании антагонистов ГнРГ
- Скорее всего, это отражает снижение количество АМГ-продуцирующих малых антральных фолликулов



Заболевания

- Уровень АМГ возрастает вследствие большего количества пре-антральных и антральных фолликулов в яйцеклетках женщин с СПКЯ
- Уровни АМГ могут снижаться у больных раком женщин, даже до химиотерапии
- Хирургические вмешательства на яичниках



Выводы

- АМГ является надежным биомаркером овариального резерва
- АМГ – достоверный индикатор ответа яичников на стимуляцию гонадотропинами
- Низкая вариабельность АМГ внутри и между циклами позволяет проводить его измерение в разное время
- Индивидуальные протоколы стимуляции с использованием АМГ помогут улучшить клинические показатели ЭКО



Back up

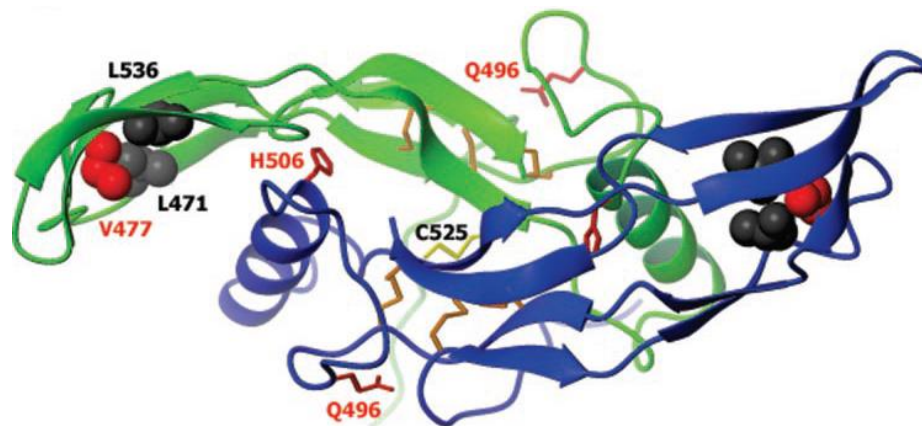


Что такое АМГ?

Антимюллеров гормон (АМГ) (также называют ингибирующим веществом Мюллера)

- АМГ представляет собой гликопротеин, относящийся к суперсемейству ТФР- β

Молекула АМГ



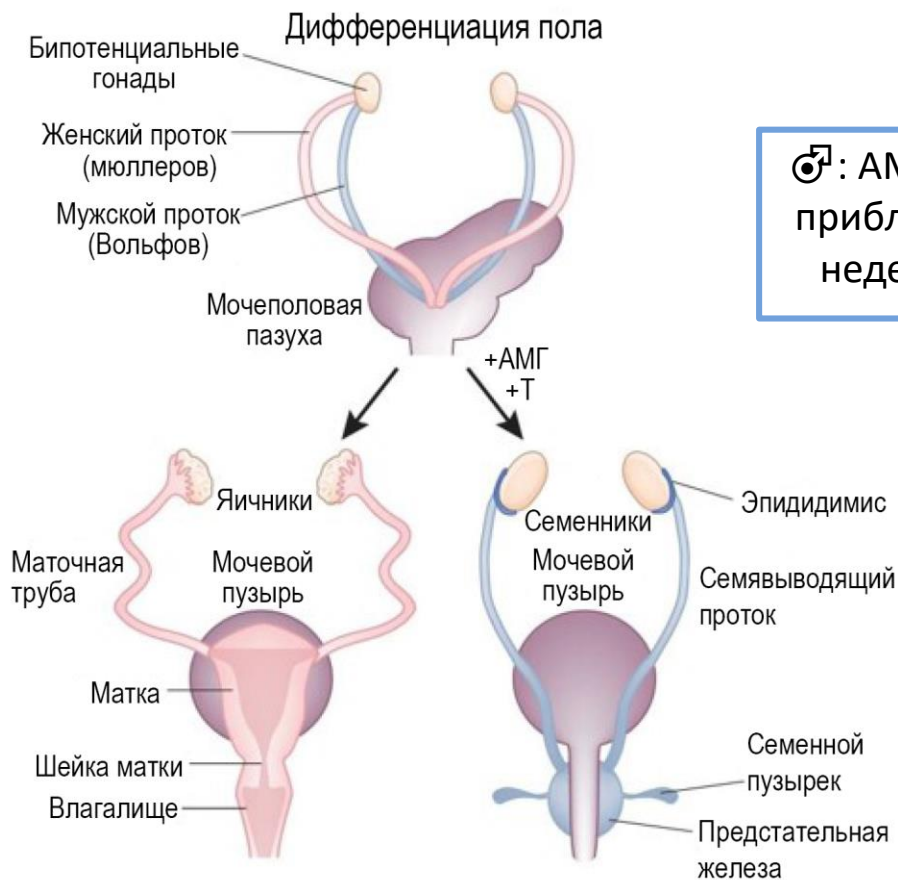


ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ АМГ

АМГ при дифференциации пола

Ингибирование развития женских (Мюллеровых) протоков

♀: АМГ обнаруживается
приблизительно через
36 недель после зачатия

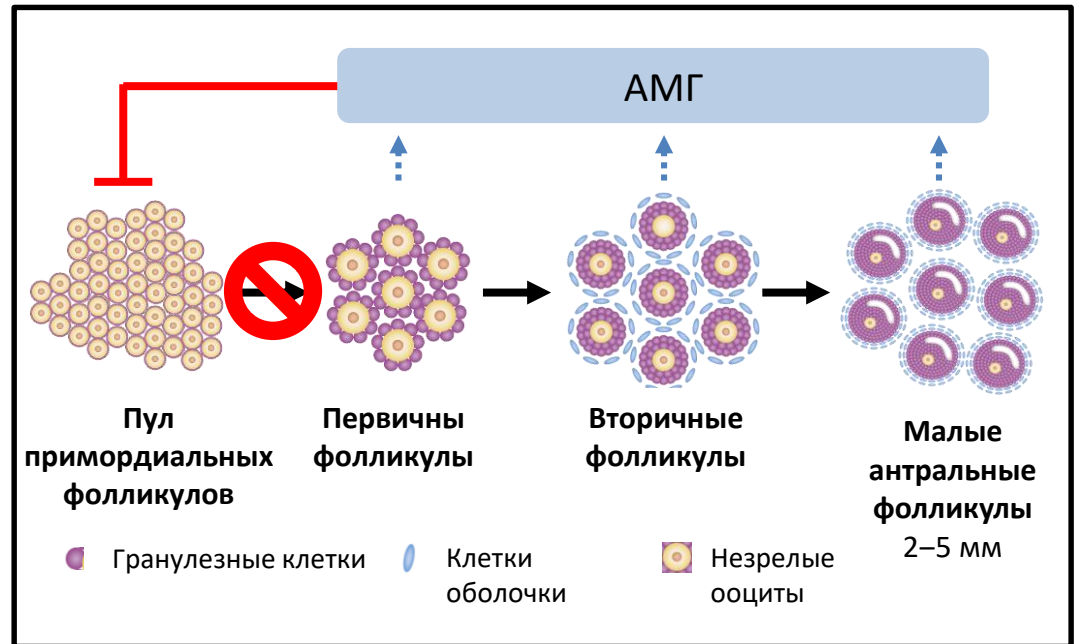


♂: АМГ обнаруживается
приблизительно через 8
недель после зачатия

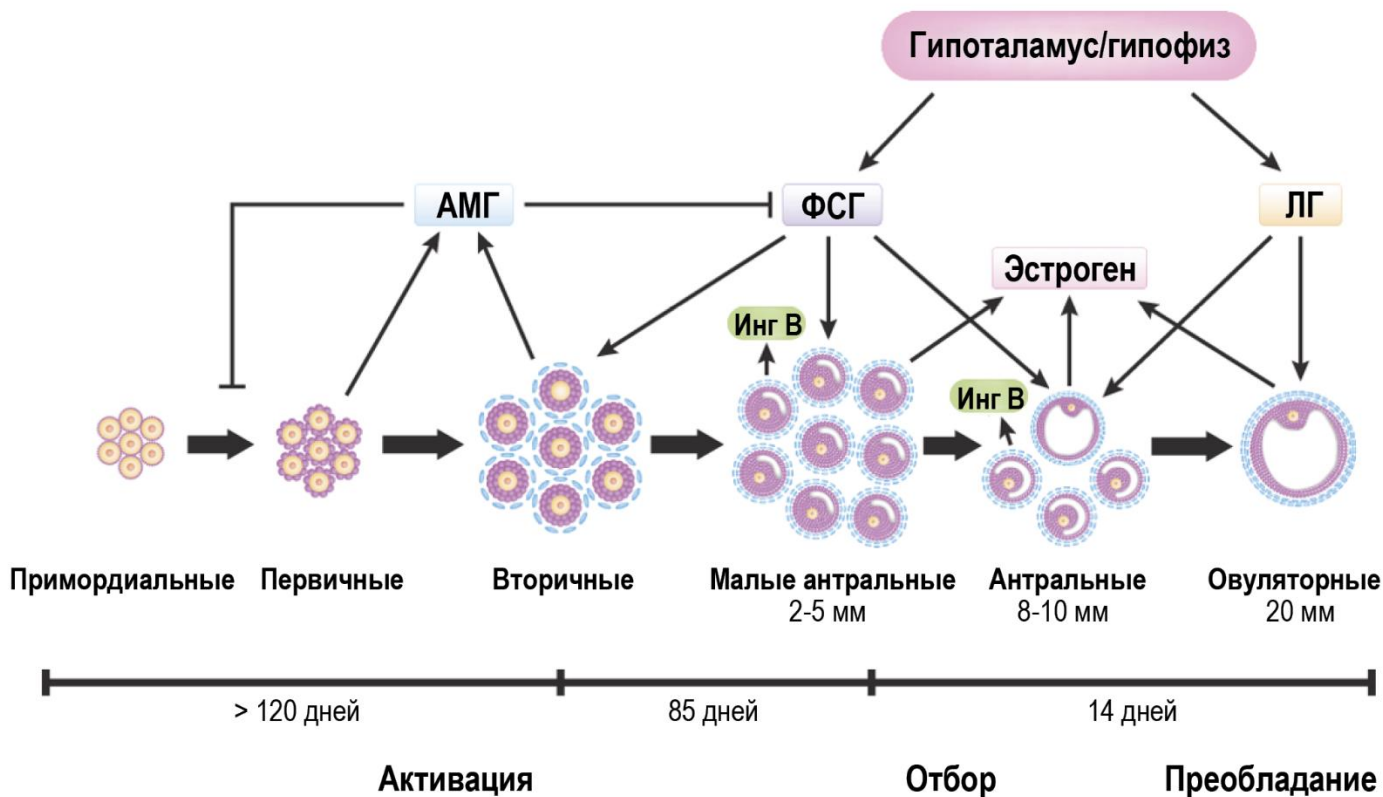
АМГ при фолликулогенезе воздействием ФСГ

Ограничивает избыточный приток фолликулов под воздействием ФСГ

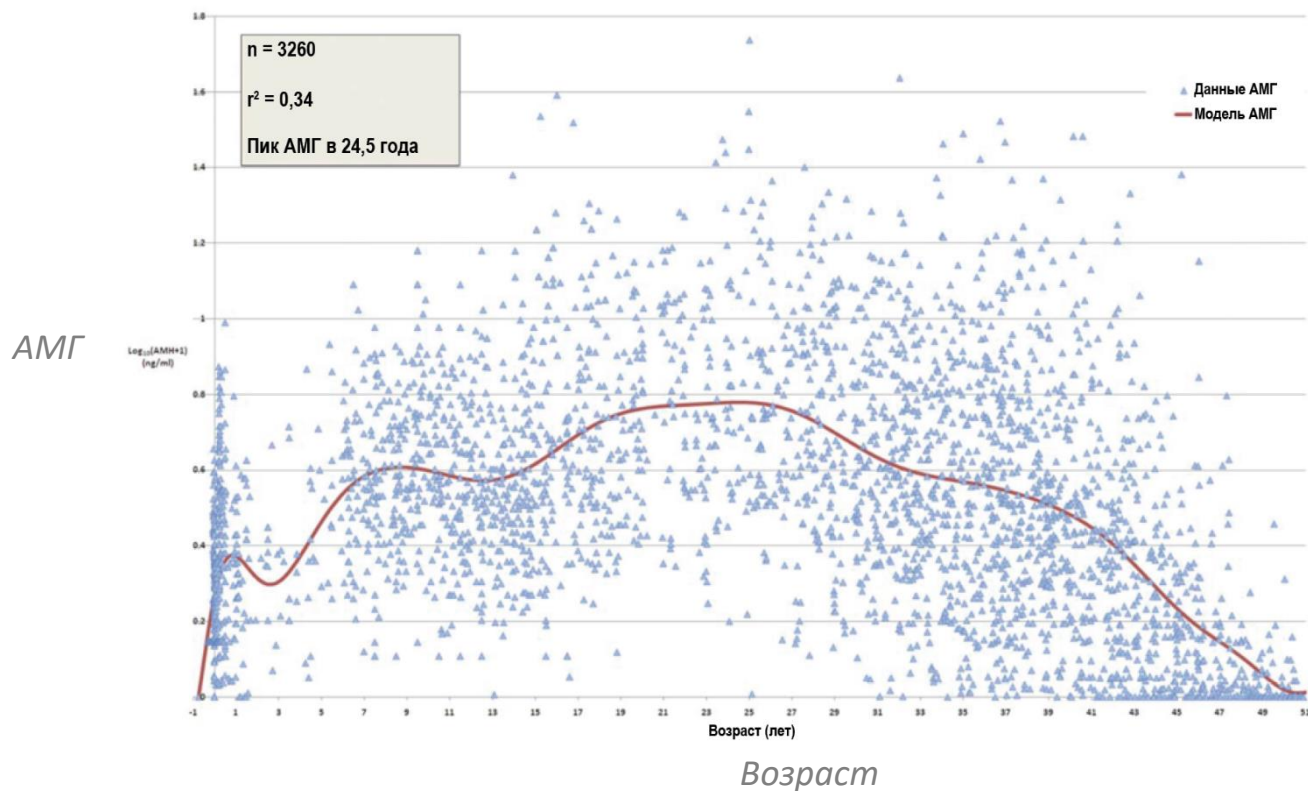
- Яичники содержат ограниченное количество примордиальных фолликулов, большая часть которых поддерживается в состоянии покоя
- При первоначальной активации примордиальные фолликулы подвергаются изменениям на клеточном уровне с образованием первичных и вторичных фолликулов
- Первичные фолликулы начинают экспрессировать АМГ и делают это до антральной стадии их развития.
- Эта генерация АМГ в первичных, вторичных и малых антральных фолликулах **ингибирует** непрерывную активацию примордиальных фолликулов, находящихся в состоянии покоя.



АМГ при фолликулогенезе



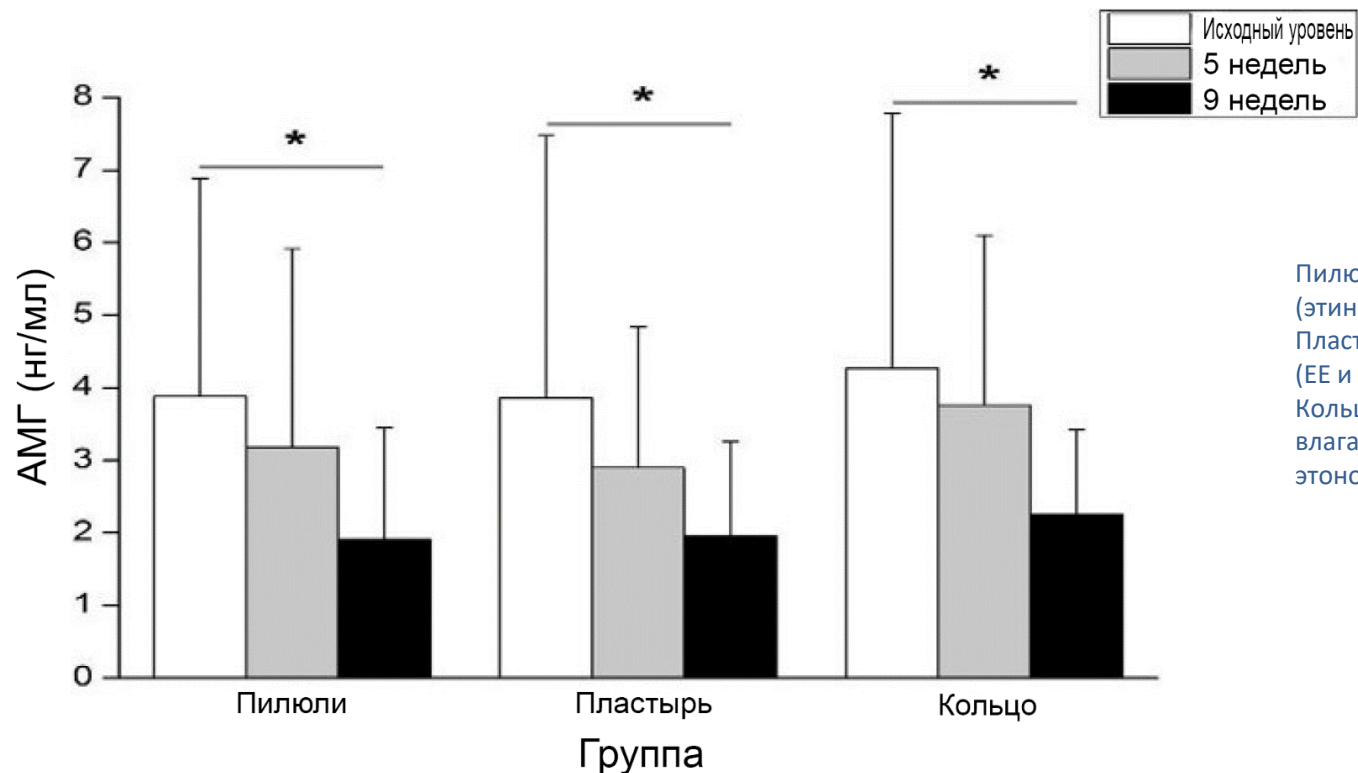
АМГ от рождения до менопаузы



Красная линия обозначает модель, которая наилучшим образом соответствует 3260 точкам данных.

- АМГ достигает пика в возрасте 24,5 лет, после чего начинается снижение до менопаузы
- У женщин одного возраста уровень АМГ может быть существенно различным
- 34% колебания АМГ обусловлено только возрастом
- Скорость снижения АМГ специфична для каждой женщины

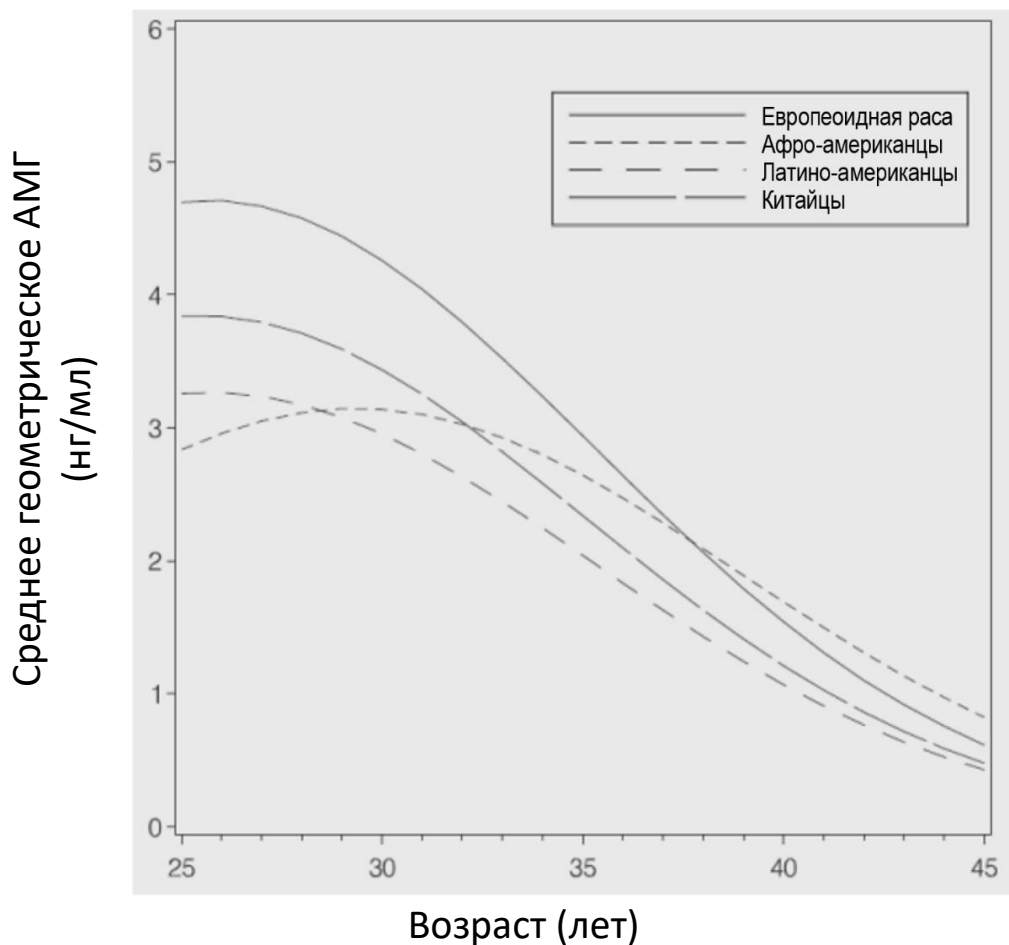
Комбинированная гормональная контрацепция снижает АМГ



Пиллюли: комбинированные ОС (этинил 2 [ЕЕ] и дезогестрел)
Пластырь: трансдермальный пластырь (ЕЕ и норэргестромин)
Кольцо: контрацептивное влагалищное кольцо (ЕЕ и этоноргестрел)

Сывороточные уровни АМГ на исходном уровне и через 5 и 9 недель приема комбинированных гормональных контрацептивов тремя различными способами (внутри (пиллюли), трансдермально (пластырь) и вагинально (кольцо)). * $P=0,001$ по сравнению с исходным уровнем

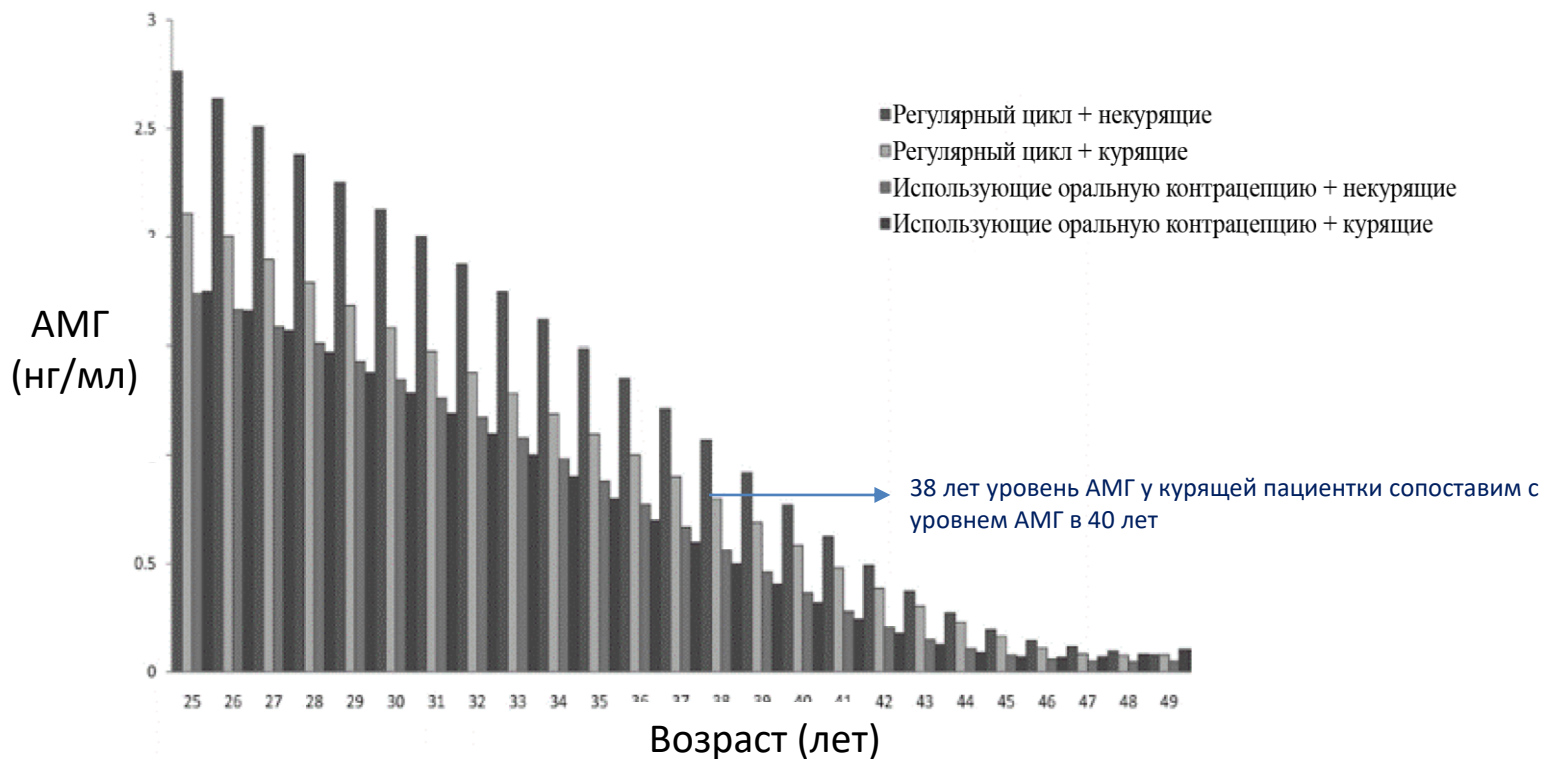
Этнические различия могут влиять на овариальный резерв



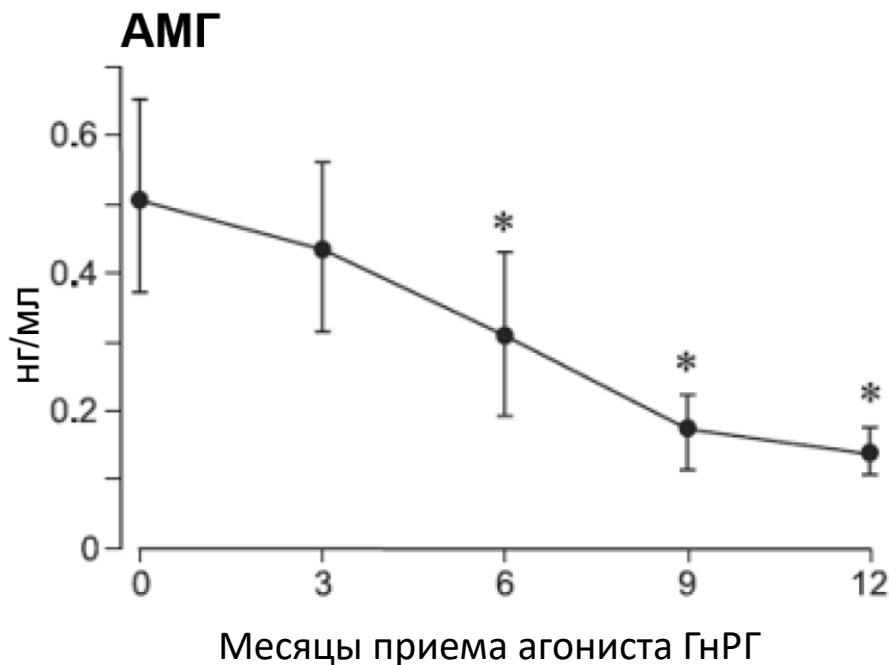
- При попытке объяснить мешающие факторы в другом исследовании методом «поперечного среза» не обнаружено значимых различий между этническими группами²

Курение может снижать АМГ, независимо от КОК

Медиана значений АМГ в подгруппах



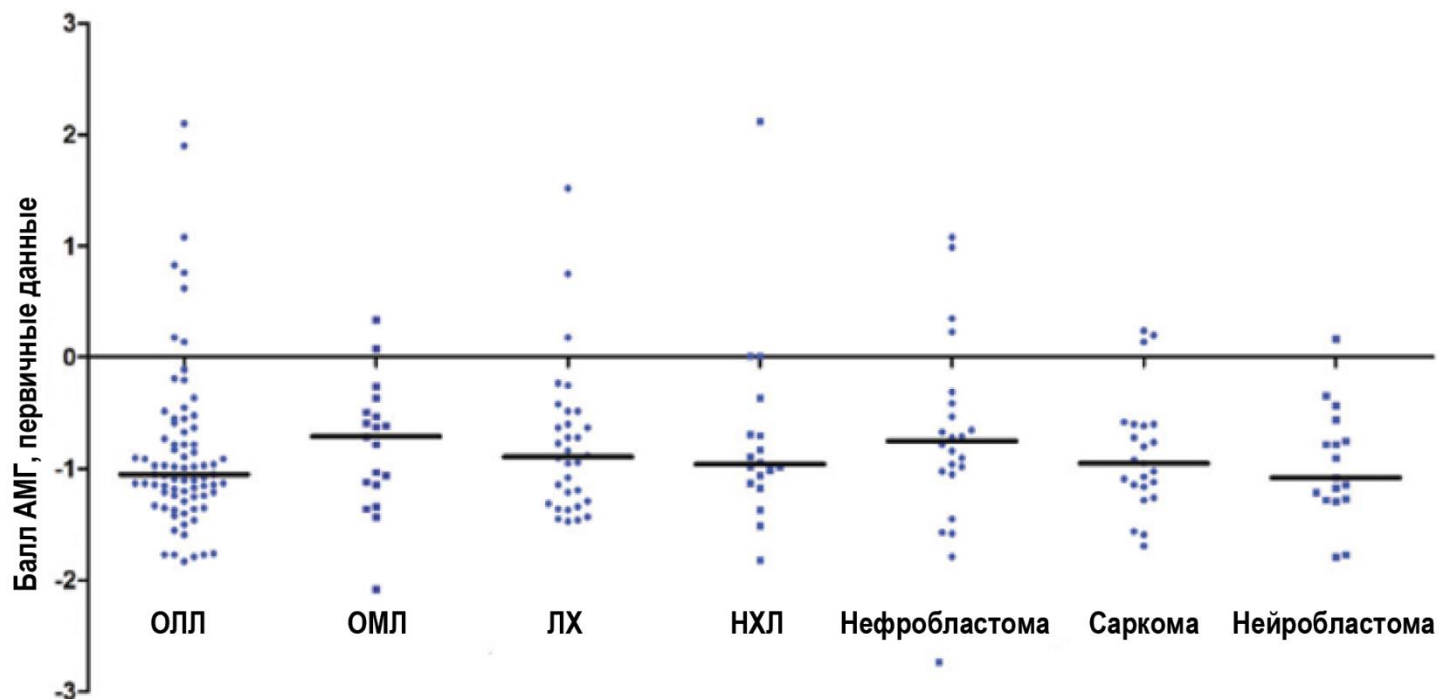
Агонисты ГнРГ изменяют АМГ при терапии длительностью 1 год и более



- 50 предменопаузальных женщин (возраста 28–52 года) с ранней стадией рака молочной железы
- Химиотерапия или терапия, направленная на подавление гонадотропина
- 9 женщин лечили гозерелином (3,6 мг п/к с 4-недельными интервалами не менее одного года)
- 8/9 из них также получали тамоксифен

- Изменение уровней АМГ в первые 4 недели после лечения агонистом ГнРГ
- АМГ снижался у женщин, получавших агонист ГнРГ
- АМГ не может быть надежным маркером овариального резерва при лечении агонистом ГнРГ

Заболевания могут временно снижать уровень АМГ



АМГ при первоначальном диагнозе относительно контроля такого же возраста

ОЛЛ – Острый лимфобластный лейкоз

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз

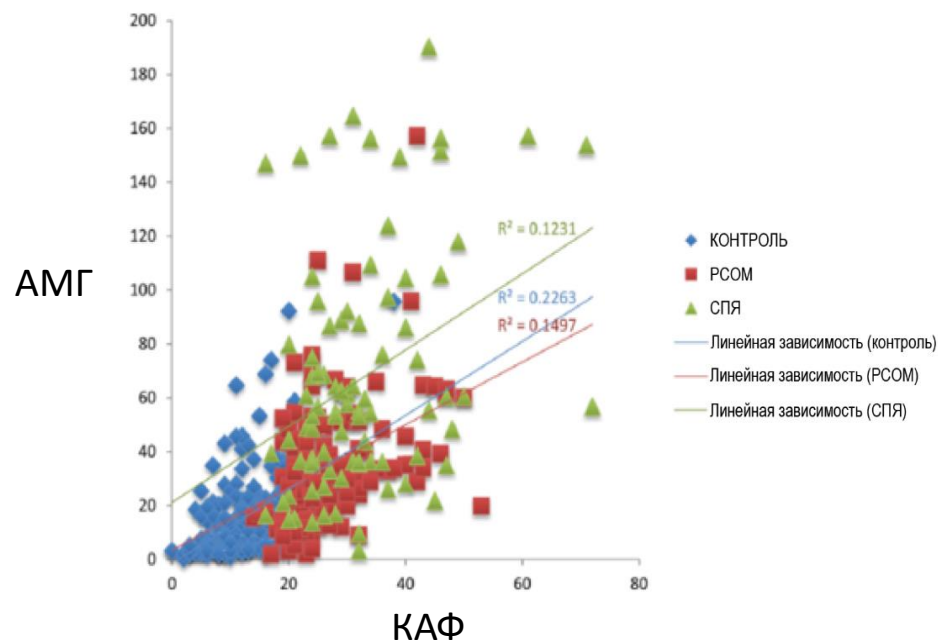
ЛХ – Лимфома Ходжкина

НХЛ – Неходжскинская лимфома

Женщины со СПКЯ имеют более высокий уровень АМГ



Яичник со СПКЯ характеризуется в 6 раз большей плотностью преантральных фолликулов, по сравнению с нормальными яичниками



РСОМ – поликистозная морфология яичников