

УДК 618.177 – 089.888:611.013:612.631

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ УСПЕШНОГО ИСХОДА ПРОГРАММЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ И ПЕРЕНОСА ЭМБРИОНА

¹Зазулина Я.А., ¹Самыкина О.В., ²Миннигулова Г.М., ¹Мельников В.А.

¹ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, e-mail: olvidar1103@gmail.com;

²ГБУЗ СО «Кошкинская центральная районная больница», с. Кошки, e-mail: doctor.gelshat@gmail.com

Цель: оценить возможности раннего прогнозирования исхода беременности, индуцированной в результате экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона (ЭКО и ПЭ). Материалы и методы: данные 247 циклов ЭКО и ПЭ проанализированы с помощью метода бинарной логистической регрессии. В качестве успешного исхода программы ЭКО и ПЭ рассматривалось завершение индуцированной беременности родами живым плодом. Результаты: выявлены положительные (число эмбрионов хорошего качества, продленное культивирование эмбрионов до 5 суток) и отрицательные (наличие полиморфизма генов системы гемостаза у пациентки, наличие совпадения более 2 локусов системы HLA в супружеской паре) предикторы завершения индуцированной беременности родами жизнеспособным плодом. Прогностический алгоритм, основанный на показателях, регистрируемых на заключительном этапе реализации ЭКО и ПЭ, обеспечивает 70,1 % точности предсказания исхода программы.

Ключевые слова: ЭКО и ПЭ, живорождение, прогностические модели

THE POSSIBILITIES OF SUCCESSFUL OUTCOME PREDICTION OF IN VITRO FERTILIZATION AND EMBRYO TRANSFER PROGRAM

¹Zazulina Y.A., ¹Samykina, O.V., ²Minnigulova G.M., ¹Melnikov V.A.

¹Samara state medical university, Samara, e-mail: olvidar1103@gmail.com;

²Koshki central district hospital, Koshki, e-mail: doctor.gelshat@gmail.com

Objective: to assess the opportunities for early prediction of pregnancy outcome induced as a result of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF and ET). Materials and methods. Data of 247 IVF and ET cycles were analyzed using binary logistic regression method. As a successful outcome of IVF and ET program was considered the completion of induced pregnancy with a delivery of a live fetus. Results. Positive (the number of good quality embryos, extended cultivation of embryos up to 5 days) and negative (the presence of gene polymorphisms of the patient's hemostasis system, the presence of more than 2 HLA system loci matches of a married couple) predictors of completion of induced pregnancy with a live birth were educed. Look-ahead algorithm based on the indices recorded at the final stage of IVF and ET implementation, provides 70,1 % accuracy of the program outcome prediction.

Keywords: IVF and ET, live birth, prognostic models

Методы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), являясь областью максимальных затрат физических и финансовых ресурсов как отдельной семьи, так и системы здравоохранения, демонстрируют недостаточно высокую эффективность [1]. В данных условиях существует необходимость поиска и систематизации предикторов результативности программ ВРТ, в частности, метода экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона в полость матки (метода ЭКО и ПЭ). Несмотря на достаточное количество соответствующих исследований, в научном сообществе отсутствует единая точка зрения относительно значимости влияния тех или иных факторов на результативность программы ЭКО и ПЭ. Истинным клиническим исходом при лечении бесплодия является исход беременности, однако в большинстве доступных публикаций при анализе результативности ЭКО и ПЭ оценивается факт наступления беременности как таковой [2-5]. Очевидна необходимость поиска факторов, значимо влияющих на ис-

ход индуцированной беременности. Раннее выявление и дифференцированное сопровождение пациентов с высоким риском потери индуцированной беременности является одной из приоритетных задач современной репродуктологии.

Цель исследования: оценить возможности раннего прогнозирования исхода беременности, индуцированной в результате ЭКО и ПЭ.

Материалы и методы исследования

В проспективном исследовании участвовали 247 супружеских пар, проходивших лечение бесплодия методом ЭКО и ПЭ в ГБУЗ «Самарский областной центр планирования семьи и репродукции» (директор – д.м.н. О.В. Тюмина) в 2013 году. Критериями исключения являлись: использование гамет донора, несостоявшийся перенос эмбрионов в полость матки, отсутствие данных об исходе индуцированной беременности, отсутствие информированного добровольного согласия на участие в исследовании. Реализация программ ЭКО и ПЭ соответствовала действующим стандартам. В качестве успешного исхода лечения рассматривалось завершение инду-

цированной беременности срочными родами живым плодом. Регистрационная карта участников исследования в случае успешного исхода завершалась при достижении ребенком возраста 1 месяца. Группы сравнения формировались ретроспективно: в случае отсутствия или потери индуцированной беременности пациенты относились к первой группе, в случае завершения беременности родами живым плодом

пациенты относились ко второй группе сравнения. В качестве потенциальных предикторов успешного исхода программы ЭКО и ПЭ в изучаемой когорте пациентов рассматривались данные анамнеза, параметры соматического и репродуктивного статуса, данные протоколов стимуляции суперовуляции, пункции фолликулов, оплодотворения ооцитов, культивирования и переноса эмбрионов в полость матки.

Таблица 1

Взаимосвязь исходных клинических параметров супружеской пары с результатом программы ЭКО и ПЭ

Клинические параметры супружеской пары	Медиана (межквартильный размах)		p
	Отсутствие/потеря беременности	Роды	
Возраст пациентки, годы	33,00 (30,00–35,00)	34,00 (31,00–37,00)	0,166
Возраст пациентки к первой попытке ЭКО и ПЭ, годы	32,00 (29,00–35,00)	33,00 (29,00–36,00)	0,648
Возраст супруга, годы	35,00 (32,00–39,00)	36,00 (32,00–40,00)	0,523
Длительность бесплодия к первой попытке ЭКО и ПЭ, годы	5,00 (3,00–8,00)	5,00 (3,25–8,00)	0,663
Длительность бесплодия на момент исследования, годы	5,00 (3,00–8,00)	6,00 (4,00–9,00)	0,153
Число неудач ЭКО и ПЭ в анамнезе	0,00 (0,00–1,00)	0,00 (0,00–1,00)	0,074
Передне-задний размер матки, мм	38,00 (35,00–42,00)	38,00 (35,00–42,00)	0,866
ИМТ пациентки, кг/м ²	23,31 (20,55–26,08)	22,52 (20,09–27,12)	0,517
ФСГ, Ед/л	6,27 (4,75–7,85)	6,62 (5,01–8,25)	0,237
ФСГ/ЛГ	1,22 (0,85–1,74)	1,30 (0,97–1,98)	0,146
	Доля случаев, % (абсолютное число / всего)		p
Рождение живого ребенка в результате ЭКО и ПЭ в анамнезе	(4/247)	(4/247)	0,681
Беременность в результате ЭКО и ПЭ в анамнезе, не завершившаяся родами	(16/247)	(9/247)	1
Рождение живого ребенка в результате самопроизвольной беременности в анамнезе	(19/247)	(15/247)	0,45
Самопроизвольная беременность в анамнезе, не завершившаяся рождением живого ребенка	(63/247)	(36/247)	1
Хроническая никотиновая интоксикация пациентки	(4/247)	(0/247)	0,309
Хроническая никотиновая интоксикация супруга	(5/247)	(0/247)	0,209
Трубный фактор бесплодия	(89/247)	(39/247)	0,043
Ановуляторное бесплодие	(47/247)	(36/247)	0,169
Эндометриоз	(54/247)	(33/247)	0,902
Мужской фактор бесплодия	(96/247)	(64/247)	0,209
Снижение овариального резерва	(50/247)	(15/247)	0,011
Наличие полиморфизма генов системы гемостаза	(45/247)	(17/247)	0,104
Совпадение более 2 локусов системы HLA в супружеской паре	(39/247)	(12/247)	0,04
Седловидная матка	(16/247)	(7/247)	0,659
Миома матки малых размеров	(44/247)	(17/247)	0,128
Хронический эндометрит	(29/247)	(19/247)	0,786
Рубец на матке после КС	(3/247)	(2/247)	1
Хронический тиреоидит (ХАИТ)	(8/247)	(5/247)	1

Анализ данных выполнен с использованием статистических пакетов SAS 9.3, STATISTICA 10 и IBM-SPSS-22. Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась согласно критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Дескриптивные статистики в тексте представлены абсолютными значениями и долями в процентах, значениями медиан и межквартильных размахов. Сравнение центральных параметров изучаемых групп по количественным признакам проводилось с помощью критерия Манна-Уитни. Взаимосвязь качественных признаков с исходом программы ЭКО и ПЭ изучалась с помощью таблиц сопряженности согласно критерию Пирсона χ^2 с поправкой Йетса в случае двух градаций изучаемого признака. Интенсивность значимых взаимосвязей оценивалась согласно V-коэффициенту Крамера. Интегративная оценка массива потенциальных предикторов успешного исхода программы ЭКО и ПЭ производилась с помощью метода бинарной логистической регрессии. Качество прогностического алгоритма оценивалось согласно показателю конкордантности и D-коэффициенту Зоммера, калибрационная и дискриминационная адекватность модели оценивались с помощью теста Хосмера-Лемешова и ROC-анализа соответственно. Критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

В изучаемой когорте пациентов достигнуты следующие результаты лечения бесплодия с помощью метода ЭКО и ПЭ: в 49,8% случаев (123/247) регистрировалось отсутствие индуцированной беременности, в 12,5% наблюдений (31/247) имело место самопроизвольное прерывание индуцированной беременности до 12 недель, в 0,8% случаев (2/247) пациентки сообщили о потере беременности после 12 недель (неразвивающаяся беременность 14 и 16 недель соответственно). В 36,8% наблюдений (91/247) индуцированная в результате ЭКО и ПЭ беременность закончилась срочными самопроизвольными родами живым плодом. Послеродовый и неонатальный период в данной группе пациентов протекал без осложнений. Таким образом, ретроспективно были сформированы 2 группы сравнения: первую группу составили пациентки с отсутствием/потерей индуцированной беременности (156 наблюдений), во вторую группу были включены пациенты с успешным исходом программы ЭКО и ПЭ (срочные роды, 91 наблюдение). Сравнительная характеристика исходных параметров пациентов в зависимости от результата программы представлена в табл. 1.

Согласно табл. 1 в группах сравнения выявлены значимые различия по показателям снижения овариального резерва, наличия трубного фактора бесплодия и совпадений более 2 локусов системы HLA в супружеской паре. Результаты сравнительно-

го анализа пациентов по параметрам реализации программы ЭКО и ПЭ представлены в табл. 2.

Представленные данные свидетельствуют о значимой взаимосвязи с исходом программы ЭКО и ПЭ параметров общего числа полученных ооцитов, числа полученных ооцитов M2, числа оплодотворенных ооцитов, общего числа полученных эмбрионов хорошего качества, числа полученных blastocyst, момента переноса эмбрионов в полость матки (продленного культивирования эмбрионов до 5 суток).

Представленный в табл. 1 и 2 сравнительный анализ основных клинических параметров, выявляемых как на этапе прегравидарной подготовки, так и в ходе реализации программы ЭКО и ПЭ, не позволяет составить целостного представления о предикторах наступления и успешного исхода индуцированной беременности. Задача интегративной оценки массива потенциально значимых факторов и формирования прогностического алгоритма выполнена в нашем исследовании с помощью метода бинарной логистической регрессии. В качестве зависимой переменной использовался исход программы ЭКО и ПЭ (отсутствие или потеря беременности/срочные роды). Область независимых переменных включала исходные клинические параметры пациентов (табл. 1) и данные протоколов стимуляции суперовуляции, функции фолликулов, оплодотворения ооцитов, культивирования и переноса эмбрионов (табл. 2). Параметры полученного уравнения логистической регрессии (прогностического алгоритма) представлены в табл. 3.

Согласно табл. 3 значимыми положительными предикторами наступления и завершения индуцированной беременности родами живым плодом являются общее число полученных эмбрионов хорошего качества и момент переноса эмбрионов в полость матки (продленное культивирование эмбрионов до 5 суток). Значимыми отрицательными предикторами являются полиморфизм генов системы гемостаза и наличие более 2 локусов системы HLA в супружеской паре.

Процент конкордантности полученного уравнения (процент верных предсказаний) составил 70,1%, коэффициент D Зоммера – 0,472. Результаты оценки калибрационной адекватности прогностического алгоритма согласно тесту Хосмера-Лемешова свидетельствуют об адекватности модели: $\chi^2 = 4,6637$, 9 степеней свободы, $p = 0,8626$.

Результаты оценки дискриминационной адекватности модели представлены на рисунке.

Таблица 2

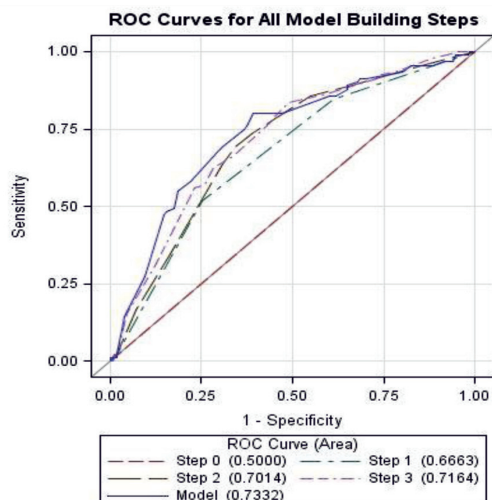
Взаимосвязь параметров реализации ЭКО и ПЭ с исходом программы

Параметры реализации программы ЭКО/ИКСИ и ПЭ		Доля случаев, % (абсолютное число/всего)		Уровень значимости «р» для критерия χ^2
		Отсутствие/ потеря бере- менности	Роды	
Протокол стимуля- ции суперовуляции	длинный с аГРГ	(23/247)	(19/247)	0,356
	короткий с антГРГ	(132/247)	(72/247)	
	минимальная стимуляция	–	(1/247)	
Тип оплодотворения	ЭКО	(86/247)	(51/247)	0,889
	ИКСИ	(70/247)	(40/247)	
Концентрация спермы, подвиж- ность спермато- зоидов на момент оплодотворения	менее 1 млн/мл, подвижность А,В,С	(6/247)	(9/247)	0,107
	1-10 млн/мл, подвижность А,В	(41/247)	(27/247)	
	более 10 млн/мл, подвижность А,В	(109/247)	(55/247)	
Момент переноса эмбрионов в по- лость матки	2-е сутки	(47/247)	(12/247)	0,001
	3-и сутки	(77/247)	(45/247)	
	5-е сутки	(32/247)	(34/247)	
Число перенесен- ных эмбрионов	1	(25/247)	(6/247)	0,035
	2	(120/247)	(82/247)	
	3	(11/247)	(3/247)	
		Медиана (межквартильный размах)		Уровень значимости «р» для критерия Манна-Уитни
Общее число полученных ооцитов		10,0 (6,0–14,0)	7,0 (4,0–12,0)	0,011
Число полученных ооцитов М2		7,0 (5,0–12,0)	6,0 (3,0–10,0)	0,005
Число оплодотворенных ооцитов		5,0 (4,0–8,0)	4,0 (2,0–7,0)	0,003
Число аномалий оплодотворения		1,00 (0,0–2,0)	1,00 (0,0–1,0)	0,814
Общее число полученных эмбрионов		6,00 (4,0–9,0)	5,00 (2,0–8,0)	0,005
Число полученных эмбрионов хорошего качества		2,0 (1,0–2,0)	1,00 (0,0–1,75)	< 0,001
Число полученных бластоцист		0,00 (0,0–2,0)	0,0 (0,0–0,0)	0,005
М-эхо в день введения ХГЧ, мм		10,0 (8,0–12,0)	10,0 (9,0–12,0)	0,5

Таблица 3

Математическая модель прогнозирования завершения индуцированной беременности
родами живым плодом

Предиктор	Коэффициент регрессии	SE	Wald χ^2	p	Стандарт. коэф- фициент урав- нения регрессии
Интерсепт	– 2,0097	0,4942	16,5352	< 0,0001	
Число полученных эмбрионов хорошего качества (А)	0,6335	0,1642	14,8828	0,0001	0,3313
Полиморфизм генов системы гемостаза (В)	– 0,7315	0,3473	4,4366	0,0352	– 0,1754
Совпадение более 2 локусов систе- мы HLA в супружеской паре (С)	– 0,8102	0,3858	4,4093	0,0357	– 0,1814
Момент переноса эмбрионов в полость матки (D)	0,3186	0,1292	6,0834	0,0136	0,1943



ROC-анализ алгоритма прогнозирования завершения индуцированной беременности родами

Значение показателя площади под ROC-кривой – 0,73 – свидетельствует о дискриминационной адекватности полученного прогностического алгоритма. Чувствительность и специфичность в точке отсечения 0,46 составили 57,4% и 77%, соответственно. Таким образом, вероятность (P) рождения живого ребенка в результате программы ЭКО и ПЭ вычисляется согласно следующему алгоритму:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

$$y = -2,0097 + 0,6335 (A) - 0,7315 (B) - 0,8102 (C) + 0,3186 (D)$$

Переменная А представлена абсолютным числом полученных эмбрионов хорошего качества, переменные В и С принимают значения 0 и 1 в случае отсутствия и наличия полиморфизма генов системы гемостаза и совпадения более 2 локусов системы HLA у супругов соответственно. Переменная D принимает значения 1, 2, 3 в случае переноса эмбрионов на 2-е, 3-и, 5-е сутки соответственно.

Заключение

Выявлены значимые положительные и отрицательные предикторы наступле-

ния и завершения индуцированной беременности срочными родами. Полученное уравнение логистической регрессии может использоваться в качестве прогностического алгоритма для формирования и дифференцированного сопровождения пациенток группы риска по прерыванию индуцированной беременности.

Список литературы

1. Российская Ассоциация Репродукции Человека. Регистр ВРТ. Отчет за 2012 год. СПб., 2014. – 36 с.
2. Cumulative pregnancy rate after ICSI-IVF in patients with colorectal endometriosis: results of a multicenter study / M. Ballester [et al.] // Hum. Reprod. – 2012. – Vol. 27, № 4. – P. 1043–1049.
3. Factors predicting the cumulative outcome of IVF/ICSI treatment: a multivariable analysis of 2450 patients / Q.F. Cai [et al.] // Hum. Reprod. – 2011. – Vol. 26, № 9. – P. 2352–2540.
4. Individualized decision-making in IVF: calculating the chances of pregnancy / L.L. van Loendersloot [et al.] // Hum. Reprod. – 2013. – Vol. 28, № 11. – P. 2972–2980.
5. Templeton prediction model underestimates IVF success in an external validation / L.L. van Loendersloot [et al.] // Reproductive BioMedicine Online. – 2011. – № 22. – P. 597–602.

References

1. Rossijskaja Associacija Reprodukci Cheloveka. Registr VRT. Otchet za 2012 god. SPb., 2014. 36 p.
2. Cumulative pregnancy rate after ICSI-IVF in patients with colorectal endometriosis: results of a multicenter study / M. Ballester [et al.] // Hum. Reprod. 2012. Vol. 27, no. 4. pp. 1043–1049.
3. Factors predicting the cumulative outcome of IVF/ICSI treatment: a multivariable analysis of 2450 patients / Q.F. Cai [et al.] // Hum. Reprod. 2011. Vol. 26, no. 9. pp. 2352–2540.
4. Individualized decision-making in IVF: calculating the chances of pregnancy / L.L. van Loendersloot [et al.] // Hum. Reprod. 2013. Vol. 28, no. 11. pp. 2972–2980.
5. Templeton prediction model underestimates IVF success in an external validation / L.L. van Loendersloot [et al.] // Reproductive BioMedicine Online. 2011. no. 22. pp. 597–602.

Рецензенты:

Целкович Л.С., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара;

Линева О.И., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара.