

Значення факторів ризику у безплідних чоловіків щодо вибору допоміжних репродуктивних технологій для відновлення фертильності подружньої пари

Ю.М. Гурженко, А.О. Куценко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: обґрунтування персоналізованого підходу до вибору програми ДРТ на підставі виділення груп ризику.

Матеріали та методи. Проаналізовано 180 подружніх пар з чоловічим фактором безплідності, у яких у 2012–2015 рр. в Інституті репродуктивної медицини (ІРМ) (м. Київ) була проведена програма інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда (ICSI) з метою відновлення дітородної функції. Обстеження та процедура ICSI здійснені відповідно до клінічних протоколів.

Результати. За результатами аналітико-синтетичного аналізу первинних документів (удосконаленої, адаптованої до мети роботи амбулаторної карти) були виявлені фактори ризику (та їхні ознаки) розвитку чоловічої безплідності і згруповані за напрямом їхнього впливу. Унаслідок із 25 факторів та 51 їхньої ознаки утворено три групи: соціальні (поведінкові), біологічні/загальноклінічні та спеціальні медичні. За допомогою математичного аналізу була визначена межа значень мінімальної і максимальної вірогідності несприятливого результату застосування ДРТ.

Заключення. Запропонована прогностична карта з визначення ймовірності вагітності у подружньої пари з чоловічою безплідністю при застосуванні ДРТ. Обґрунтовано виділення трьох груп ризику щодо відновлення фертильності у подружньої пари з чоловічим фактором безплідності за допомогою ДРТ. Описаний принцип персоналізованого підходу до вибору оптимальної програми ДРТ на основі стратифікації чоловіків за групами ризику.

Ключові слова: чоловіча безплідність, допоміжні репродуктивні технології, фактори ризику, прогностична карта.

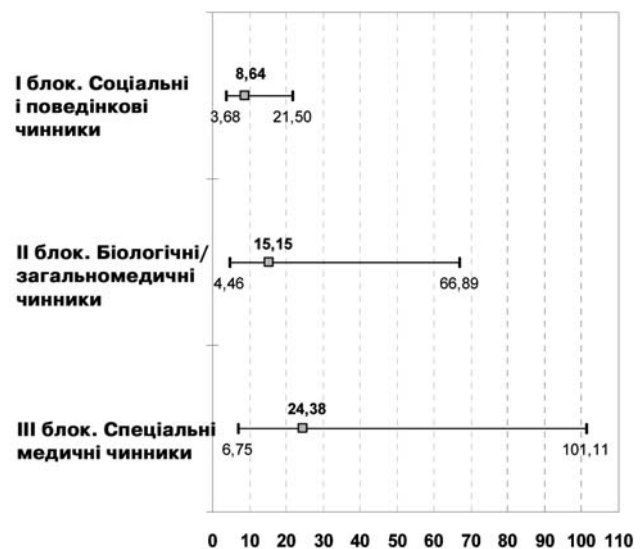
На сучасному етапі до вирішення проблеми безплідного шлюбу, спричиненого чоловічим фактором, доля якого зросла до 50%, все частіше залучаються допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) [6, 11, 12]. Вони перспективні з погляду ефективності у випадках, які належать до безперспективних. Крім того, вважаються не залежними від причин інфертильності чоловіків, на відміну традиційних консервативних та хірургічних методів, результати яких не можна вважати задовільними [1, 4, 9, 13]. На сьогодні накопичений достатній досвід з відновлення фертильності у пар з чоловічою безплідністю із застосуванням ДРТ. Він мотивує до його систематизації, аналізу залежності результату від стану здоров'я чоловіків, наявності у них факторів ризику, що дозволить конкретизувати принцип вибору оптимальних методів з метою підвищення ефективності. Адже загальновідомим є факт негативного впливу поширених предикторів та детермінант на виникнення безплідності, наявність етіологічних факторів, навіть усунення яких не забезпечує відновлення природної фертильності. До цього варто додати, що з роками спектр їх розширюється разом із науково-

технічним прогресом, за рахунок змін стилю життя, нових соціально-економічних, політичних відносин. За таких умов важливим представляється вивчення їхньої інформаційної оцінки з тим, щоб передбачити ймовірність настання вагітності за допомогою тих чи інших методик ДРТ [7]. Наведене має суттєве значення не тільки в психологічному, соціальному аспектах, але й щодо фінансових витрат.

Мета дослідження: обґрунтування персоналізованого підходу до вибору програми ДРТ на підставі виділення груп ризику.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовано 180 подружніх пар з чоловічим фактором безплідності, яким у 2012–2015 рр. в Інституті репродуктивної медицини (ІРМ) (м. Київ) була проведена програма інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда (ICSI) з метою відновлення дітородної функції. Обстеження та процедура ICSI здійснені відповідно до клінічних протоколів [2, 5, 8, 14, 15]. Особливість дослідження полягала у застосуванні анамнестичного методу, що належить до діагностичних, і завдяки якому стало можливим скласти перелік факторів, що зумовлюють виникнення безплідності і, водночас, негативно впливають на результати лікування. З них були сформовані три групи. З метою встановлення міри їхнього ризику розраховували показник відношення шансів (або відносний ризик). Для оцінювання його значущості визначали межі 95% довірчого інтервалу. На наступному етапі в кожному з факторів виділені



Оцінка ризику за групами чинників за усередненими показниками відношення шансів (OR 95%; CI: min-max)

БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

Прогностична карта з визначення ймовірності вагітності у подружньої пари з чоловічою безплідністю

Показник	Ознаки	НІП	К	КЧНІП
<i>Соціальні фактори</i>				
Наявність шкідливих професійних факторів	Так	0,75	18,836	14,127
	Ні	0,31		5,839
Гіпертермія яєчок	Так	0,72	35,014	25,210
	Ні	0,16		5,602
Тютюнопаління ≥ 5 цигарок на добу	Так	0,45	20,625	9,281
	Ні	0,17		3,506
Характер роботи: напружена, розумова, відповідальна, стресові ситуації	Так	0,73	25,525	18,633
	Ні	0,22		5,616
<i>Біологічні/загальноклінічні фактори</i>				
Вік, роки	До 30	0,15	16,446	2,467
	30-35	0,38		6,249
	≥ 40	0,75		12,335
Тривалість безплідності, роки	До 3	0,1	25,01	2,501
	≥ 4	0,76		19,0
Паротит в анамнезі	Так	0,55	26,698	14,684
	Ні	0,03		0,801
Наявність хронічних запальних захворювань інших органів/систем	Так	0,544	10,164	5,529
	Ні	0,065		0,661
Перенесені інфекційні вірусні захворювання з гіпертермією	Так	0,573	5,285	3,028
	Ні	0,140		0,740
Перенесені операції з приводу крипторхізму	Так	0,90	3,846	3,461
	Ні	0,31		1,192
Перенесена операція з приводу варикоцеле	Так	0,65	3,400	2,21
	Ні	0,25		0,85
Перенесена операція у черевній порожнині	Так	0,63	3,449	2,173
	Ні	0,239		0,824
Вживання відомих ліків із негативним впливом на фертильність	Так	0,62	4,753	2,947
	Ні	0,29		1,378
Підвищена маса тіла	Так	0,88	6,241	5,492
	Ні	0,32		1,997
Консервативне лікування без ефекту в анамнезі	Так	0,37	8,175	3,025
	Ні	0,06		0,491
<i>Спеціальні медичні фактори</i>				
Концентрація сперматозоїдів, млн/мл	До 15	0,76	5,933	4,509
	≥ 15	0,17		1,009
Рухливість, %	≥ 25	0,11	4,629	0,509
	< 25	0,38		1,759
Рухливість категорії «а+в», %	≥ 50	0,05	14,209	0,710
	< 50	0,50		7,105
Патологічні форми, %	≥ 90	0,02	43,898	0,878
	> 90	0,71		31,168
Незрілі сперматозоїди, %	< 90	0,22	2,593	0,570
	≤ 90	0,43		1,115
Живі форми, %	> 58	0,15	4,516	0,677
	≤ 58	0,51		2,303
ФСГ, мЕД/мл	1,5-12,4	0,18	3,915	0,705
	$\geq 12,5$	0,55		2,153
Коефіцієнт ФСГ/ЛГ	$< 2,5$	0,13	7,758	1,009
	≥ 25	0,75		5,819
Естрадіол (E_2), пг/мл	< 35	0,19	4,278	0,813
	≥ 35	0,63		2,695
Інгібін В, пг/мл	> 80	0,14	8,271	1,158
	≤ 80	0,91		7,527

ознаки та межові значення величин кількісних показників, уточнена також наявність якісних з них.

Такий підхід дозволив розширити сутність факторів для деталізованої характеристики пацієнта в кожному конкретному випадку. Принципово важливим у дослідженні було визначення інформаційної значущості факторів (їхніх ознак). Згідно з методикою, запропонованою О.М. Голяченко, А.М. Сердюком [3, 10], розраховані нормативно-інтенсивні показники (НІП) за ознаками та вагові індекси (К) факторів в цілому. Визначення, таким чином, впливу кожного з них дозволяє розробляти цілеспрямовані заходи з їхнього нівелювання. Більше того, у результаті математичного моделювання була створена шкала вірогідності ризику несприятливого наслідку лікування. Були використані аналітико-синтетичний, порівняльний, математичний аналізи; описове моделювання.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами аналітико-синтетичного аналізу первинних документів (удосконаленої, адаптованої до мети роботи амбулаторної карти) були виявлені фактори ризику (та їхні ознаки) розвитку чоловічої безплідності і згруповані за напрямом їхнього впливу. Унаслідок із 25 факторів та 51 їхньої ознаки утворено три групи: соціальні (поведінкові), біологічні/загальноклінічні та спеціальні медичні. Ймовірність їхнього впливу, шанс підвищеного ризику кожної з них за розрахованою величиною показника відношення шансів (OR) продемонстровано на малюнку.

Як видно з даних, наведених на малюнку, отримана передбачена інформація. Причини неможливості досягнення вагітності подружньої пари з чоловічою безплідністю зумовлені, передусім, якістю сперматозоїдів. Вплив спеціальних медичних чинників сумарно найбільший, і становив $OR=24,38$; 95% $CI:6,75-101,11$. Друге місце за своєю впливовістю посідають біологічні/загальноклінічні, і сумарно їхній ризик дорівнює $OR=15,15$; 95% $CI:4,46-66,89$. Ризик соціальних і поведінкових чинників практично удвічі менший, хоча достатньо високий – $OR=8,64$; 95% $CI:3,68-21,45$.

Наведені дані розкривають нові можливості щодо удосконалення концептуальних підходів до профілактики. Вони полягають у реальній можливості покращити ситуацію без суттєвих додаткових витрат за допомогою корекції двох перших груп факторів. Для цього необхідно дотримуватись принципів диспансеризації, рекомендувати пацієнтам здоровий спосіб життя, проводити широкомасштабні просвітницькі заходи, в тому числі щодо підвищення медичної культури, збереження репродуктивного здоров'я.

Крім того, за допомогою складеної прогностичної карти, до якої увійшли усі фактори з їхніми ознаками, стало реальним об'єктивізувати індивідуалізований підхід до вибору оптимального методу ДРТ. Згідно з методологією опрацювання даних розраховували мінімальну та максимальну вірогідність несприятливого результату. Для такої роботи на підставі ретроспективного аналізу виділено подружні пари з позитивним та негативним результатом (119 та 81 відповідно). Більше того, для досягнення мети обрано два напрями. За першим обраховували ймовірність прогнозу за усіма факторами, за другим – по кожній із виділених груп. Вважаємо, що за таких умов забезпечується диференційована корекція тих чи інших факторів у ситуації, яка об'єктивно склалася на конкретний період. Така позиція буде мати позитивні результати, навіть якщо можливим стане нівелювання окремих груп чинників. Адже доведено, що група соціальних чинників за вагомістю впливу склала 19% серед усіх, біологічних/загальноклінічних – 32,4% та спеціальних медичних – 48,6%.

Побудова математичної моделі, за якою встановлюватиметься шкала вірогідності (максимальна, мінімальна) перед-

бачення результату, потребувала використання розрахунку НІП по кожній ознаці та вагового індексу (К) за факторами. Результати розрахунків подані у таблиці.

Як видно з даних таблиці, серед соціальних факторів гіпертермія яєчок, стресогенність мають найвищий ваговий індекс (К 35 та 25,5 відповідно). Із біологічних/загальноклінічних – паротит в анамнезі (К=26,7), вік чоловіків ≥ 40 років (К=11,1), тривалість безплідності ≥ 4 роки (К=16,9), наявність хронічних запальних захворювань (К=10,2). Серед спеціальних медичних виділяються: наявність патологічних форм $> 90\%$ (К=43,9), рухливість категорії «a+v» $< 50\%$ (К=14,2), коефіцієнт ФСГ/ЛГ (К=7,7), інгібін В (К=8,3).

Алгоритм дій користування прогностичною картою наступний. Під час звернення виявлені у пацієнта ознаки, в кожному конкретному випадку, відповідно до даних карти оцінюють за величиною $K \times NIP$ та підсумовують, в результаті чого отримують інтегральний коефіцієнт. Останній є інструментом для прийняття рішень, оскільки за його значенням встановлюють групу ризику. Процедура їхнього створення наведена нижче.

За допомогою математичного аналізу була визначена межа значень мінімальної і максимальної вірогідності несприятливого результату застосування ДРТ. Нагадаємо, що за основу обрана група подружніх пар, яка скористалася ICSI.

Як видно, логічно і об'єктивізовано виділяється три групи. Перша – з низьким ризиком, до неї належать випадки при $\Sigma K \times NIP < 18$ од.; друга – проміжним ризиком, величина інтегрального коефіцієнта в межах 18 – 109,8 од.; третя – з високим ризиком, коли $\Sigma K \times NIP > 109,8$. Такий розподіл обґрунтовує наступний висновок. У разі, коли пацієнт належить до першої групи (при $\Sigma K \times NIP < 18$), доцільно почати репродуктивну допомогу із залученням ІСЧ. У випадках, коли сумарний показник перевищує 109,8 од. і пацієнт належить до третьої групи, ймовірність вагітності в парі більша при IMSI. При другій групі, коли сумарний показник перебуває в межах 18 – 109,8 од., рекомендовано ICSI. Чим ближче значення показника до крайніх величин, тим адекватніший вибір ДРТ.

У ході дослідження було прийнято рішення визначити подібним способом межі ймовірних ризиків по кожному блоку факторів.

Визначення групи ризику по кожному із блоків факторів дозволяє зробити, з одного боку, більш виважений висновок і, з другого, скористатися таким підходом при обмеженій інформації.

Отже, завдяки аналітико-синтетичному, компаративному, математичному аналізу на основі значущості, впливовості тих чи інших чинників ризику розроблена і запропонована прогностична карта з визначення ймовірності вагітності у подружньої пари із чоловічим фактором безплідності із виділенням трьох блоків за векторною спрямованістю. Обґрунтовано спосіб розподілення на групи ризику із межовими значеннями інтегрального показника як інструмента для прийняття рішень у клінічній практиці. Визначення за картою величини інтегрального показника дозволяє у кожному випадку персоналіфіковано, обґрунтовано обрати методику ДРТ.

ВИСНОВКИ

Виділено три групи факторів ризику відновлення фертильності подружніх пар з чоловічою безплідністю при застосуванні ДРТ, встановлена оцінка їхньої значущості і доведено, що найбільший сумарний ризик належить групі зі спеціальних медичних факторів ($OR=24,38$; 95% $CI:6,75-101,11$), друге місце посідають біологічні/загальноклінічні ($OR=15,15$; 95% $CI:4,46-66,89$), третє – соціальні ($OR=8,64$; 95% $CI:3,68-21,50$).

Визначена інформаційна значущість факторів та їхніх ознак за розрахунком вагових індексів та нормативно-інтен-

сивних показників відповідно, встановлена мінімальна і максимальна ймовірність відновлення фертильності у подружньої пари з чоловічою безплідністю.

Запропонована прогностична карта з визначення ймовірності вагітності у подружньої пари з чоловічою безплідністю при застосуванні ДРТ.

Значение факторов риска у бесплодных мужчин в аспекте выбора вспомогательных репродуктивных технологий для восстановления фертильности супружеской пары
Ю.Н. Гурженко, А.О. Куценко

Цель исследования: обоснование персонализированного подхода к выбору программы ВРТ на основании выделения групп риска.

Материалы и методы. Проанализированы 180 супружеских пар с мужским фактором бесплодия, у которых в 2012–2015 гг. в Институте репродуктивной медицины (ИРМ) (г. Киев) была проведена программа интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ICSI) с целью восстановления детородной функции. Обследование и процедура ICSI осуществлены в соответствии с клиническими протоколами.

Результаты. По результатам аналитико-синтетического анализа первичных документов (усовершенствованной, адаптированной к цели работы амбулаторной карты) были выявлены факторы риска (и их признаки) развития мужского бесплодия и сгруппированы по направлению их воздействия. В результате из 25 факторов и 51 их признака сформированы три группы: социальные (поведенческие), биологические/общеклинические и специальные медицинские. С помощью математического анализа была определена граница значений минимальной и максимальной достоверности неблагоприятного результата применения ВРТ.

Заключение. Предложена прогностическая карта по определению вероятности беременности у супружеской пары с мужским бесплодием при применении ВРТ. Обосновано выделение трех групп риска восстановления фертильности у супружеской пары с мужским фактором бесплодия с помощью ВРТ. Описан принцип персонализированного подхода к выбору оптимальной программы ВРТ на основе стратификации мужчин по группам риска.

Ключевые слова: мужское бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, факторы риска, прогностическая карта.

Обґрунтовано виділення трьох груп ризику щодо відновлення фертильності у подружньої пари з чоловічим фактором безплідності за допомогою ДРТ.

Описаний принцип персоналізованого підходу до вибору оптимальної програми ДРТ на основі стратифікації чоловіків за групами ризику.

The value of risk factors in infertile men in the aspect of choice of assisted reproductive technologies to renew fertility in married couples
Yu. N. Gurzhenko, A. O. Kutsenko

The objective: the rationalization of a personalized approach to the selection of the program art on the basis of the allocation of risk.

Patients and methods. Were analyzed 180 couples with male factor infertility, which in 2012-2015, in the Institute of reproductive medicine (IRM) (Kiev) was held the program of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) with the aim of restoring fertility. Examination and ICSI procedure is carried out in accordance with clinical protocols.

Results. According to the results of analytical and synthetic analysis of primary documents (enhanced, adapted to the purpose of the work of the medical record) were identified risk factors (and their signs) for the development of male infertility and grouped by direction of impact. As a result, 25 of the 51 factors and their basis formed three groups: social (behavioral), biological/clinical and special medical. With the help of mathematical analysis it was determined the boundary values of the minimum and maximum of reliability of the negative result of the application of ART.

Conclusion. It was proposed the predictive map for the determination of the probability of pregnancy in couples with male infertility problems with the application of ART. Was justified the separation of three risk groups to restore fertility in couples with male factor infertility using ART. Was based the principle of personalized approach to choosing the best program of art-based stratification of men at risk groups.

Key words: male infertility, assisted reproductive technologies, risk factors, prognostic chart.

Сведения об авторах

Гурженко Юрий Николаевич – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (050) 668-08-08

Куценко Антон Олегович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аляев Ю.Г. Нарушения половой и репродуктивной функции у мужчин / Ю.Г. Аляев, В.А. Григорян, М.Е. Чалый. – Москва: Литера, 2006. – С. 52–96.
2. Брагина Е.Е. Руководство по сперматологии / Под ред. Е.Е. Брагиной, Р.А. Абдумаликовой. – Москва: Медицина, 2002. – 93 с.
3. Голяченко О.М. Соціальна медицина: організація та економіка охорони здоров'я / О.М. Голяченко, А.М. Сердюк, О.О. Приходський. – Тернопіль; Київ: Вінниця, 1997. – 328 с.
4. Горпинченко И.И. Проблемы идиопатического мужского бесплодия / И.И. Горпинченко, К.Р. Нуриманов, Т.В. Порошина, В.С. Савченко, Г.Н. Дранник // Здоровье мужчины. – 2016. – № 1. – С. 133–136.
5. Дахно Ф.В. Безпліддя в Україні : аналіз ситуації / Ф.В. Дахно // Здоров'я України. – 2011. – № 4. – С. 10–14.
6. Комиссарова Ю.В. Оптимизация программы ЭКО и переноса эмбрионов с учетом ангиогенных факторов: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.01 Акушерство и гинекология / Ю.В. Комиссарова. – М., 2010. – 26 с.
7. Малышкина А.И. Полиморфизм генов системы детоксикации в супружеских парах, участвующих в программе экстракорпорального оплодотворения / А.И. Малышкина, И.Н. Фетисова, М.А. Липин // Детская медицина Северо-Запада. – 2012. – Т. 3, № 2. – С. 24–26.
8. Чалый М.Е. Мужское бесплодие / М.Е. Чалый, Н.Д. Ахведиани, Р.Р. Харчилова // Урология (приложение). – 2016. – № 1. – С. 2–16.
9. Bahadur G. First line fertility treatment strategies regarding IUI and IVF require clinical evidence / G. Bahadur, R. Homburg, A. Muneer, P. Racich [et al.] // Hum Reprod. – 2016. – V. 31 (6). – P. 1141–6.
10. Ferrer-Vaquer A. PLC sequence, protein levels, and distribution in human sperm do not correlate with semen characteristics and fertilization rates after ICSI / A. Ferrer-Vaquer, M. Barragan, T. Freour, V. Vernaeve [et al.] // J. Assist Reprod. Genet. – 2016. – V. 33 (6). – P. 747–56.
11. Klement A.H. Intracytoplasmic morphologically selected sperm injection versus intracytoplasmic sperm injection: a step toward a clinical algorithm / A.H. Klement, N. Koren-Morag, P. Ityskson, A. Berkovitz // Fertil. Steril. – 2013. – V. 99 (5). – P. 1290–3.
12. Marci R. Clinical outcome after IMSI procedure in an unselected infertile population: a pilot study / R. Marci, F. Murisier, G. Lo Monte, I. Soave [et al.] // Reprod. Health. – 2013. – V. 22. – P. 10–16.
13. Muratori M. Variation of DNA Fragmentation Levels During Density Gradient Sperm Selection for Assisted Reproduction Techniques: A Possible New Male Predictive Parameter of Pregnancy? / M. Muratori, N. Tarozzi, M. Cambi, L. Boni [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2016. – V. 95 (20). – P. 3624.
14. Simon L. Intracytoplasmic morphology-selected sperm injection / L. Simon, A. Wilcox, D.T. Carrell // Methods Mol. Biol. – 2013. – V. 927. – P. 247–56.
15. Zagarskikh E.Yu. Experience in the treatment of normogonadotropic infertility in men / E.Yu. Zagarskikh, A.V. Labygina, N.A. Kurashova // Urolog. – 2014. – V. 5. – P. 87–89.

Статья поступила в редакцию 25.10.16