

Прогнозування неефективності допоміжних репродуктивних технологій у жінок з безплідністю та патологією печінки

О.Г.Бойчук

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

Мета дослідження: оцінювання факторів ризику та розроблення алгоритму прогнозування неефективності програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у жінок з патологією печінки.

Матеріали та методи. Для побудови алгоритму прогнозування комплексно обстежено 200 пацієнток з безплідністю та неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП): 1-а група – 55 жінок, у яких настала вагітність (ефективність застосування програм ДРТ), 2-а група – 145 жінок, у яких застосування ДРТ виявилось неефективним. Побудову алгоритму прогнозування здійснювали на основі патометричної процедури розпізнавання, розробленої Є.В. Гублером.

Результати. За результатами проведених комплексних досліджень виділили 23 фактори ризику, які можуть бути використані при прогнозуванні неефективності ДРТ у жінок з патологією печінки. Щодо кожної групи розрахована частота зустрічальності кожної з ознак та за формулою дивергенцій Кульбака обчислена інформативність кожного фактора. Відповідно до процедури розраховані прогностичні коефіцієнти для виділених 15 найбільш інформативних показників і побудована прогностична таблиця, яка є інформаційною основою роботи алгоритму прогнозування. У результаті експериментального прогнозування встановлено емпіричні пороги на рівні $a_1=12$, $a_2=-12$.

Заключення. Розроблений алгоритм прогнозування дозволяє з високою точністю (95,0%) зараховувати жінок до групи ризику неефективності ДРТ, що допоможе вчасно провести відповідну терапію та підвищити ефективність програм ДРТ у жінок з НАЖХП. Запропонований алго-

ритм може бути рекомендований для використання у практичній репродуктології.

Ключові слова: безплідність, допоміжні репродуктивні технології, патологія печінки, прогнозування.

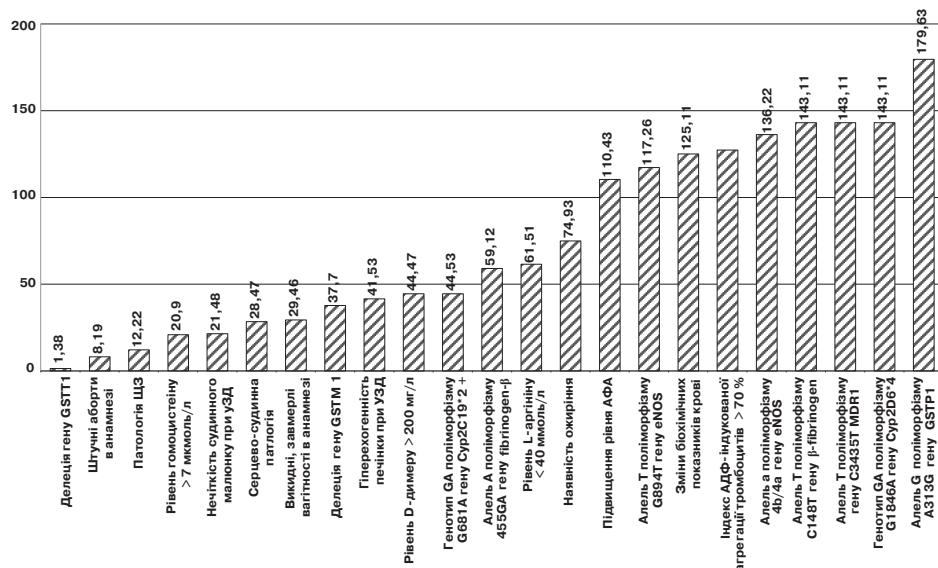
Проблема безплідності має велике соціально-демографічне та економічне значення як в Україні, так і в багатьох країнах світу. Хоча допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) є сучасним, високотехнологічним і найбільш дієвим засобом вирішення цієї проблеми, його результативність лишається недостатньо високою і протягом останніх років складає близько 30% [2–4]. Крім того, дані методики є фізично та фінансово високотратними і для окремої сім'ї, і для держави. З огляду на це актуальним є пошук факторів ризику неефективності програм ДРТ [5–7].

Своєчасна корекція можливих факторів ризику неефективності програм ДРТ, формування і диференційований супровід груп ризику з наявністю некерованих несприятливих факторів є резервом підвищення ефективності ДРТ та збереження ресурсів.

Мета дослідження: оцінювання факторів ризику та розроблення алгоритму прогнозування неефективності програм ДРТ у жінок з патологією печінки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для побудови алгоритму прогнозування неефективності програм ДРТ комплексно обстежено 200 пацієнток з безплідністю та неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП): 1-а група – 55 жінок, у яких настала вагітність (ефективність застосування програм ДРТ); 2-а група – 145 жінок, у яких застосування ДРТ виявилось неефективним.



Інформативність факторів ризику неефективності ДРТ

Фактори ризику неефективності ДРТ

Показник	Значення	P1	P2	I
Зміни біохімічних показників крові	Так	21,8	57,9*	125,11
	Ні	78,2	42,1*	
Наявність ожиріння	III ст.	0,5	4,14*	74,93
	II ст.	7,27	11,03	
	I ст.	40	51,72	
	Надмірна маса тіла	7,27	12,41	
	Ні	45,45	20,69*	
Гіперехогенність печінки при УЗД	Так	49,09	70,34*	41,53
	Ні	50,91	29,66*	
Нечіткість судинного малюнка при УЗД	Так	38,18	53,79*	21,48
	Ні	61,82	46,21*	
Серцево-судинна патологія	Так	12,73	26,9*	28,47
	Ні	87,27	73,1*	
Патологія щитоподібної залози (ЩЗ)	Так	10,91	19,31	12,22
	Ні	89,09	80,69	
Штучні аборти в анамнезі	Так	20	28,28	8,19
	Ні	80	71,72	
Викидні, завмерлі вагітності в анамнезі	Так	23,64	40,69*	29,46
	Ні	76,36	59,31*	
Генотип GA поліморфізму G681A гена Cyp2C19*2	Так	44,4	66,7*	44,53
	Ні	55,6	33,3*	
Генотип GA поліморфізму G1846A гена Cyp2D6*4	Так	44,4	82,1*	143,11
	Ні	55,6	17,9*	
Делеція гена GSTT1	Так	22,2	25,6	1,38
	Ні	77,8	74,4	
Делеція гена GSTM1	Так	33,3	53,8*	37,70
	Ні	66,7	46,2*	
Алель G поліморфізму A313G гена GSTP1	Так	33,3	76,9*	179,63
	Ні	66,7	23,1*	
Алель T поліморфізму C3435T гена MDR1	Так	44,4	82,1*	143,11
	Ні	55,6	17,9*	
Алель T поліморфізму C148T гена β -fibrinogen	Так	44,4	82,1*	143,11
	Ні	55,6	17,9*	
Алель A поліморфізму 455GA гена β -fibrinogen	Так	55,5	79,5*	59,12
	Ні	44,5	20,5*	
Алель a поліморфізму 4b/4a гена eNOS	Так	22,2	60*	136,22
	Ні	77,8	40*	
Алель T поліморфізму G894T гену eNOS	Так	33,3	69,2*	117,26
	Ні	66,7	30,8*	
Підвищення рівня АФА	Так	9,1	37,5*	110,43
	Ні	90,9	62,5*	
Індекс АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів > 70%	Так	9,09	40*	127,34
	Ні	90,91	60*	
Рівень D-димеру > 200 мг/л	Так	16,36	35,86*	44,47
	Ні	83,64	64,14*	
Рівень L-аргініну < 40 ммоль/л	Так	14,55	37,24*	61,51
	Ні	85,45	62,76*	
Рівень гомоцистеїну > 7 ммоль/л	Так	7,27	17,93*	20,90
	Ні	92,73	82,07*	

Примітки: P1 – частота зустрічальності ознаки у 1-й групі жінок; P2 – частота зустрічальності ознаки у 2-й групі жінок; I – інформативність фактора;

* – різниця відносно показника жінок 2-ї групи.

Побудову алгоритмів прогнозування виникнення акушерських і перинатальних ускладнень при індукованій вагітності здійснювали на основі патометричної процедури розпізнавання, розробленої Є.В. Гублером зі співавторами [1]. Оцінювання прогностичної інформативності показників проводили за формулою дивергенцій С. Кульбака.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами проведених комплексних досліджень було виділено 23 фактори ризику (табл. 1), які можуть бути використані при прогнозуванні неефективності ДРТ у жінок з патологією печінки. По кожній групі розрахована частота

Диференційно-прогностична таблиця для визначення групи високого ризику неефективності ДРТ

Показник	Значення	ПК
Алель G поліморфізму A313G гена GSTP1	Так	-1,817
	Ні	2,303
Алель T поліморфізму C148T гена β -fibrinogen	Так	-1,335
	Ні	2,461
Алель T поліморфізму C3435T гена MDR1	Так	-1,335
	Ні	2,461
Генотип GA поліморфізму G1846A гена Cyp2D6*4	Так	-1,335
	Ні	2,461
Алель a поліморфізму 4b/4a гена eNOS	Так	-2,159
	Ні	1,445
Індекс АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів > 70%	Так	-3,217
	Ні	0,902
Зміни біохімічних показників крові	Так	-2,121
	Ні	1,345
Алель T поліморфізму G894T гена eNOS	Так	-1,588
	Ні	1,678
Підвищення рівня АФА	Так	-3,075
	Ні	0,813
Наявність ожиріння	III ст.	-4,59
	II ст.	-0,905
	I ст.	-0,558
	Надмірна маса тіла	-1,161
	Ні	1,709
Рівень L-аргініну < 40 ммоль/л	Так	-2,041
	Ні	0,67
Алель A поліморфізму 455GA гена β -fibrinogen	Так	-0,78
	Ні	1,683
Генотип GA поліморфізму G681A гена Cyp2C19*2	Так	-0,884
	Ні	1,113
Рівень D-димеру > 200 мг/л	Так	-1,704
	Ні	0,576
Гіперехогенність печінки при УЗД	Так	-0,781
	Ні	1,173

зустрічальності кожної з ознак та за формулою дивергенцій Кульбака обчислена інформативність кожного фактора.

За даними дослідження (малюнок), найвищу інформативність ($I > 50$) щодо прогнозування неефективності ДРТ мали показники: «Алель G поліморфізму A313G гена GSTP1» ($I = 179,63$); «Генотип GA поліморфізму G1846A гена Cyp2D6*4» ($I = 143,11$); «Алель T поліморфізму C3435T гена MDR1» ($I = 143,11$); «Алель T поліморфізму C148T гена β -fibrinogen» ($I = 143,11$); «Алель a поліморфізму 4b/4a гена eNOS» ($I = 136,22$); «Індекс АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів > 70%» ($I = 127,34$); «Зміни біохімічних показників крові» ($I = 125,11$); «Алель T поліморфізму G894T гена eNOS» ($I = 117,26$); «Підвищення рівня АФА» ($I = 110,43$); «Наявність ожиріння» ($I = 74,93$); «Рівень L-аргініну < 40 ммоль/л» ($I = 61,51$). Найменш інформативними ($I < 30$) виявились фактори: «Викидні, замірені вагітності в анамнезі» ($I = 29,46$); «Серцево-судинна патологія» ($I = 28,47$); «Нечіткість судинного малюнка при УЗД» ($I = 21,48$); «Рівень гомоцистеїну > 7 ммоль/л» ($I = 20,90$); «Патологія ШЗ» ($I = 12,22$); «Штучні аборти в анамнезі» ($I = 8,19$); «Дефекція гена GSTT1» ($I = 1,38$). Отримані результати свідчать про те, що неефективність ДРТ у жінок з НАЖХП має певну генетичну зумовленість, залежить від глибини і вираженості пошкодження печінки, гематологічних та ендотеліальних порушень, наявності АФА.

Відібрано 15 найбільш інформативних (інформативність > 40) показників, які можуть застосовуватись для прогнозування неефективності ДРТ.

Як основу для побудови алгоритму прогнозування було обрано послідовну процедуру Вальда в модифікації Генкіна. Відповідно до даної процедури розраховані прогностичні коефіцієнти (ПК) для виділених 15 найбільш інформативних показників і побудована прогностична таблиця (табл. 2), яка є інформаційною основою роботи алгоритму прогнозування. Показники в цій таблиці розташовані за зменшенням інформативності.

У результаті експериментального прогнозування можна встановити емпіричні пороги на рівні $a_1 = 12$, $a_2 = -12$.

Отже, алгоритм віднесення жінок з безплідністю та НАЖХП до групи високого ризику неефективності ДРТ можна вважати побудованим.

Послідовність роботи алгоритму:

1. При обстеженні пацієнт встановлюють значення прогностичних показників, що наведені у диференційно-прогностичній таблиці (ДПТ).
2. Сумі S ПК присвоюють нульове значення.
3. Для чергового показника з ДПТ визначають відповідне значення ПК і додають до суми S.
4. Суму S порівнюють з порогоми.

5. Якщо S більше або дорівнює величині порога a_1 , то виносять рішення «Високий ризик неефективності ДРТ». Робота алгоритму закінчується.

6. Якщо S менше або дорівнює величині порога a_2 , то виносять рішення «Низький ризик неефективності ДРТ». Робота алгоритму закінчується.

7. Доки не розглянуті всі показники, повторюють п. 3–6.

8. Якщо після розгляду всіх показників сума не досягла жодного з основних порогів, прогноз вважається невизначеним за недостатністю інформації.

Даний алгоритм може бути використаний як при ручному обчисленні прогнозу за ДПТ, так і за допомогою спеціально розробленої програми для комп'ютера.

Для перевірки точності роботи алгоритму прогнозування було проведено комплексне обстеження 40 жінок з НАЖХП, які готувалися до програм ДРТ. За прогнозом високий ризик неефективності ДРТ був у 30 пацієнток (у 28 прогноз справдився), недостатньо інформації виявилось у 4 пацієнток, у 6 прогнозували низький ризик неспішності

ДРТ – і прогноз справдився. Тобто помилкових прогнозів було 2 (точність прогнозування склала – 95,0%), причому не було більш небезпечних помилок, коли прогнозується низький ризик, а лікування неспішне.

ВИСНОВКИ

У результаті проведених комплексних досліджень виділено 23 фактори ризику неефективності програм ДРТ у жінок з НАЖХП. Проведене оцінювання інформативності показників дозволило відібрати для побудови алгоритму прогнозування неефективності ДРТ 15 найбільш інформативних показників. Розроблений алгоритм прогнозування дозволяє з високою точністю (95,0%) зараховувати жінок до групи ризику, що дозволить вчасно проводити відповідну терапію, підвищити ефективність програм ДРТ у жінок з НАЖХП. Запропонований алгоритм є простим у застосуванні як при ручному обчисленні, так і з допомогою спеціалізованої програми, і може бути рекомендований для використання у практичній репродуктології.

Прогнозирование неэффективности вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с бесплодием и патологией печени О.Г. Бойчук

Цель исследования: оценка факторов риска и разработка алгоритма прогнозирования неэффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у женщин с патологией печени.

Материалы и методы. Для построения алгоритма прогнозирования комплексно обследовано 200 пациенток с бесплодием и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП): 1-я группа – 55 женщин, у которых наступила беременность (эффективность применения программ ВРТ); 2-я группа – 145 женщин, у которых применение ВРТ оказалось неэффективным. Построение алгоритма прогнозирования осуществляли на основе патометрической процедуры распознавания, разработанной Е.В. Гублером.

Результаты. По результатам проведенных комплексных исследований выделили 23 фактора риска, которые могут быть использованы при прогнозировании неэффективности ВРТ у женщин с патологией печени. По каждой группе рассчитана частота встречаемости каждого признака и по формуле дивергенций Кульбака вычислена информативность каждого фактора. В соответствии с процедурой рассчитаны прогностические коэффициенты для выделенных 15 наиболее информативных показателей и построена прогностическая таблица, которая является информационной основой работы алгоритма прогнозирования. В результате экспериментального прогнозирования установлены эмпирические пороги на уровне $a_1=12$ и $a_2=-12$.

Заключение. Разработанный алгоритм прогнозирования позволяет с высокой точностью (95,0%) относить женщин к группе риска неэффективности ВРТ, что поможет вовремя провести соответствующую терапию и повысить эффективность программ ВРТ у женщин с НАЖБП. Предложенный алгоритм может быть рекомендован для использования в практической репродуктологии.

Ключевые слова: бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, патология печени, прогнозирование.

Prediction of the ineffectiveness of assisted reproductive technologies in women with infertility and liver disease O.G. Boychuk

The objective: to evaluate the risk factors and develop an algorithm for predicting the ineffectiveness of ART programs in women with liver disease.

Patients and methods. To build a prediction algorithm comprehensively examined 200 patients with infertility and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): 1 group – 55 women who became pregnant (the efficacy of ART programs), 2 group – 145 women who use assisted reproduction has been ineffective. Building a prediction algorithm was based on the recognition pathometrically procedure developed E.V.Gubler.

Results. The results of comprehensive studies have identified 23 risk factors that can be used in predicting the ineffectiveness of ART in women with liver disease. For each group calculated the frequency of occurrence of each characteristic and the formula calculated divergence Kullback informativeness of each factor. In accordance with the procedure designed for prognostic factors identified 15 of the most informative prognostic indicators and built a table that is an information basis for the work of forecasting algorithm. As a result of the experimental prediction empirical thresholds set at $a_1=12$ and $a_2=-12$.

Conclusions. Designed prediction algorithm allows high accuracy (95,0%) are women to be at risk of inefficiency ART, which will allow time to conduct the proper therapy and increase the effectiveness of ART programs in women with NAFLD. The proposed algorithm can be recommended for use in the practice of reproduction.

Key words: infertility, assisted reproductive technologies, liver pathology, prognosis.

Сведения об авторе

Бойчук Александра Григорьевна – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16; тел.: (067) 954-48-63

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е.В. Гублер. – Л.: Медицина, 1990. – 176 с.
2. Российская Ассоциация Репродукции Человека. Регистр ВРТ. Отчет за 2012 год. – СПб., 2014. – 36 с.
3. Юзько О.М. Допоміжні репродуктивні технології в Україні: вагітність, пологи, новонароджені / О.М. Юзько // Жіночий лікар. – 2013. – № 4. – С. 52–53.
4. Brinsden P.R. Thirty years of IVF: the legacy of Patrick Steptoe and Robert Edwards / P.R. Brinsden // Hum Fertil (Camb). – 2009. – Vol. 12 (3). – P. 137–143.
5. Factors predicting the cumulative outcome of IVF/ICSI treatment: a multi-

- variable analysis of 2450 patients / Q.F. Cai [et al.] // Hum. Reprod. – 2011. – Vol. 26, № 9. – P. 2352–2540.
6. 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.
7. Pregnancy rates in donor oocyte cycles compared to similar autologous in vitro fertilization cycles: an analysis of 26,457 fresh cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology / J.S. Eitel [et al.] // Fertil Steril. – 2014. – Vol. 102 (2). – P. 399–404.

Статья поступила в редакцию 04.05.2016