

# Прогнозування невдалих спроб застосування допоміжних репродуктивних технологій

**І.Є. Палига**

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

**Мета дослідження:** розроблення алгоритму прогнозування невдалих спроб застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) на підставі математичного аналізу основних причин та факторів ризику.

**Матеріали та методи.** Було обстежено 97 подружніх пар, які проходили лікування безплідності на базі клініки ДРТ. У комплексі проведених досліджень були включені клінічні, ендокринологічні, імуногістохімічні, ехографічні та статистичні методи. **Результати.** Для прогнозування невдалих спроб застосування ДРТ необхідно використовувати побудовану математична модель, яка включає 4 найбільш значущі змінні (у порядку зниження рівня значущості): оптична щільність експресії LIF у поверхневому і залозистому епітелії ендометрія, отриманого в період передбачуваного «вікна імплантації» у циклі перед проведенням екстракорпорального запліднення, вміст VEGF у цервікальному слизі в день трансвагінальної пункції, S/D та IR спіральних артерій в день введення тригера овуляції.

**Заключення.** Використання запропонованого алгоритму дозволяє підвищити ефективність прогнозування невдалих спроб застосування допоміжних репродуктивних технологій.

**Ключові слова:** допоміжні репродуктивні технології, невдалі спроби, прогнозування.

Частота безплідного шлюбу, за даними вітчизняних і зарубіжних дослідників, становить від 10% до 20% [1, 2]. Незважаючи на значне число методів консервативного і оперативного лікування безплідності, методи допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) є найбільш ефективними [3, 4]. В той самий час попри всі досягнення ДРТ частота настання вагітності все ще залишається порівняно низькою і становить 25–30% на цикл лікування, причому за останніх 10 років цей показник майже не змінився [5, 6].

На думку низки авторів [7, 8], це пов'язано з великою кількістю всіляких чинників, що впливають на репродуктивний процес. При цьому автори, розділяючи думку про вплив чоловічого і жіночого чинників на зачаття і розвиток ембріона, звертають увагу, що поєднання цих складових може коливатися від 40% до 80%.

У зв'язку з викладеним вище представляє значний інтерес вивчення особливостей проведення ДРТ у пацієнток з раніше невдалими спробами ДРТ з урахуванням аналізу всіх несприятливих чинників, що є.

**Мета дослідження:** розроблення алгоритму прогнозування невдалих спроб застосування ДРТ на підставі математичного аналізу основних причин та факторів ризику.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети було обстежено 97 подружніх пар (1-а група), які проходили лікування безплідності із застосуванням екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) або ЕКЗ/ICSI (інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїдів) на базі клініки ДРТ «Альтернатива» м. Львів за період з 2011 до 2016 р.

Залежно від результату лікування ретроспективно були сформовані дві підгрупи. До 1.1 підгрупи увійшли 50 жінок із

ехографічно підтвердженою вагітністю, у 1.2 підгрупу увійшли 47 жінок, в яких вагітність у результаті застосування ДРТ не настала.

**Критеріями включення пацієнток у дослідження були:**

- вік жінок від 21 до 35 років;
- рівень фолікулоstimулювального гормону (ФСГ) у крові не більше 11 МО/л, рівень антимюллерова гормону (АМГ) у межах 1–2,5 нг/л, визначеного на 2–5-й день менструального циклу у всіх обстежених жінок;
- наявність при ультразвуковому дослідженні на 2–4-й день менструального циклу від 6 до 12 антральних фолікулів у максимальному ехографічному зрізі яєчників;
- перенесення лише морфологічно якісних ембріонів.

**Критерії виключення:**

- гінекологічні та екстрагенітальні захворювання, за яких проведення базової програми ДРТ протипоказане;
- гіпо- і гіпергонадотропна недостатність функції яєчників;
- гіперандрогенемія будь-якого походження;
- синдром полікістозних яєчників і зовнішній генітальний ендометріоз III–IV ступенів поширеності;
- ожиріння у пацієнток з ІМТ більше 35 кг/м<sup>2</sup>.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У ході дослідження був проведений аналіз зв'язаності всіх досліджуваних параметрів з фактом настання вагітності у результаті ЕКЗ. Спираючись на дані кореляційного аналізу, було встановлено, що найбільш значущими ознаками, пов'язаними з подальшим настанням вагітності у циклі ЕКЗ, є: відносна площа і оптична щільність експресії LIF у поверхневому і залозистому епітелії, а також у стромі ендометрія, оптична щільність експресії VEGF-а в стромі ендометрія, отриманого в період передбачуваного «вікна імплантації» у циклі, який передував проведенню ЕКЗ; систоло-діастолічне відношення (S/D), індекс резистентності (IR) і пульсаційний індекс базальних і спіральних артерій в день введення тригера овуляції і в день перенесення ембріона (ПЕ) у порожнину матки; вміст VEGF і GM-CSF у цервікальному слизу (ЦС) в день проведення пункції фолікулів і в день ПЕ у порожнину матки.

Був проведений багатофакторний логістичний регресійний аналіз, до списку потенційних предикторів якого увійшли всі змінні, що мають рівень значущості  $p < 0,05$ . Була побудована математична модель, що визначає ймовірність настання вагітності у результаті ЕКЗ в обстежених жінок, яка включала 4 найбільш значущі змінні (у порядку зниження рівня значущості): оптична щільність експресії LIF у поверхневому і залозистому епітелії ендометрія, отриманого в період передбачуваного «вікна імплантації» у циклі перед проведенням ЕКЗ, вміст VEGF у ЦС в день трансвагінальної пункції (ТВП), S/D та IR спіральних артерій в день введення тригера овуляції. Отриману модель відрізняв досить високий коефіцієнт Нейджелкерка, рівний 0,74. Оптимальне значення цього коефіцієнта, що застосований для оцінювання якості моделі, повинне знаходитися у межах від 0,5 до 0,9.

Отже, була отримана регресійна функція у формі наступного рівняння:

$$Z = (LIF \times 44,832) + (VEGF \times 0,006) + (S/D \times 40,379) - (IR \times 152,351) \times 15,799,$$

де LIF – оптична щільність експресії фактора лейкоїї, що інгібує, в поверхневому і залозистому епітелії ендометрія в період передбачуваного «вікна імплантації» у циклі, який передував проведенню ЕКЗ (у.о.);

VEGF – вміст судинного ендотеліального фактора зростання у ЦС в день ТВП фолікулів (пг/мг);

S/D – систоло-діастолічне відношення спіральних артерій в день введення тригера овуляції;

IR – індекс резистентності спіральних артерій в день введення тригера овуляції.

При  $Z > 0$  прогнозовано, що ендометрій рецептивний, а при  $Z < 0$  – ендометрій нерцептивний.

Для встановленої моделі частота достеменно позитивного результату (чутливість) становила 82,0% (у 41 з 50 жінок вагітність настала після ЕКЗ, у 9 був отриманий псевдопозитивний результат). Отже, псевдопозитивний результат був отриманий у 18,0% випадків. Частота достеменно негативного результату (спе-

цифічність) становила 89,4% (у 42 з 47 жінок вагітність не настала після ЕКЗ, у 5 був отриманий псевдонегативний результат). Отже, псевдонегативний результат був отриманий у 10,6% випадків. У біомедичних дослідженнях допустимим порогом псевдопозитивних і псевдонегативних результатів є рівень у 20% [5–8].

Отже, чутливість прогнозування вагітності за допомогою запропонованої моделі і встановленої регресійної функції становить 82%. Специфічність – 89,4%. Точність передбачуваного позитивного результату – 89,1%, точність передбачуваного негативного результату – 82,3%, загальна точність передбачення – 85,6%.

## ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що для прогнозування невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій необхідно використовувати побудовану математичну модель, яка включає 4 найбільш значущі змінні (у порядку зниження рівня значущості): оптична щільність експресії LIF в поверхневому і залозистому епітелії ендометрія, отримано-го в період передбачуваного «вікна імплантації» у циклі перед проведенням екстракорпорального запліднення, вміст VEGF у цервікальному слизі в день трансвагінальної пункції, S/D та IR спіральних артерій в день введення тригера ову-

## Прогнозирование неудачных попыток применения вспомогательных репродуктивных технологий И.Е. Палыга

**Цель исследования:** разработка алгоритма прогнозирования неудачных попыток применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) на основе математического анализа основных причин и факторов риска.

**Материалы и методы.** Было обследовано 97 супружеских пар, которые проходили лечение бесплодия на базе клиники ВРТ. В комплекс проведенных исследований были включены клинические, эндокринологические, иммуногистохимические, эхографические и статистические методы.

**Результаты.** Для прогнозирования неудачных попыток применения ВРТ необходимо использовать построенную математическую модель, которая включает 4 наиболее значимые изменения (в порядке снижения уровня значимости): оптическая плотность экспрессии LIF в поверхностном и железистом эпителии эндометрия, полученного в период предполагаемого «окна имплантации» в цикле перед проведением экстракорпорального оплодотворения, содержание VEGF в цервикальной слизи в день трансвагинальной пункции, S/D и IR спиральных артерий в день введения тригера овуляции.

**Заключение.** Использование предлагаемого алгоритма позволяет повысить эффективность прогнозирования неудачных попыток применения вспомогательных репродуктивных технологий.

**Ключевые слова:** вспомогательные репродуктивные технологии, неудачные попытки, прогнозирование.

## Forecasting of unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies I.E. Paluga

**The objective:** development of algorithm of forecasting of unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies on the basis of the mathematical analysis of the main reasons and risk factors.

**Patients and methods.** 97 married couples which passed sterility treatment on the basis of clinic of auxiliary genesial technologies were surveyed. The complex of the conducted researches included clinical, endocrinologic, immunohistochemical, ehografical and statistical methods.

**Results.** For forecasting of unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies it is necessary to use the constructed mathematical model which includes 4 most significant changes (as significance value depression): optical density of an expression of LIF in superficial and glandular epithelium the endometrium, received in the period of assumed «implantation windows» in cycle before carrying out an extracorporal fertilization, the maintenance of VEGF in cervical slime in day of transvaginal puncture, S/D and IR of spiral arteries in day of introduction of triger of an ovulation.

**Conclusion.** Use of offered algorithm allows to increase forecasting effectiveness of unsuccessful attempts of auxiliary genesial technologies.

**Key words:** auxiliary genesial technologies, unsuccessful attempts, forecasting.

## Сведения об авторе

Палыга Игорь Евгеньевич – Клиника ДРТ «Альтернатива», Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: proro-first@nmapo.edu.ua

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Суслікова Л.В. Сучасні допоміжні репродуктивні технології в Україні / Л.В. Суслікова // Мистецтво лікування. Журнал сучасного лікаря. – 2013. – № 4. – С. 13–15.
2. Булавенко О.В. Роль вітаміну D у репродуктивній функції жінки / О.В. Булавенко, О.В. Фурман // Матеріали IV міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. – 2013. – № 4. – С. 12–15.
3. Яремчук Т.П. Репродуктивні втрати імунного генезу (Діагностика та лікування хворих з репродуктивними втратами імунного генезу. Частина II) / Т.П. Яремчук // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – Т. 73, № 6. – С. 112–117.
4. Трохимович О.В. Оцінка ендокринного статусу пацієнток з порушеною репродуктивною функцією і шаничним перериванням вагітності в анамнезі / О.В. Трохимович // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – Т. 73, № 5. – С. 75–78.

5. Чермак І.І. Тактика лікування безплідності у жінок пізнього репродуктивного віку з лейоміомою матки / І.І. Чермак // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – Т. 73, № 5. – С. 97–99.
6. Юзько О.М. Роль та місце вагінального дисбіозу в репродуктивній медицині / О.М. Юзько, Т.А. Юзько // Клінічна та експериментальна патологія. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 198–199.
7. Мислицький В.Ф. Роль імунної системи в дизрегуляції морфогенетичних процесів в ембріо- та фетогенезі / В.Ф. Мислицький // Клінічна та експериментальна патологія. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 113–116.
8. Вдовиченко Ю.П. Репродуктивні наслідки реконструктивно-пластичних операцій при лейоміомі матки / Ю.П. Вдовиченко, М.Л. Кузьоменська // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – Т. 73, № 1. – С. 96–98.

Статья поступила в редакцию 09.02.17