

На правах рукописи

ПАСКАРЬ

Светлана Стелиановна

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ
НА ОСНОВЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ИСХОДОВ ЭКО/ИКСИ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Калугина Алла Станиславовна – доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Гзгзян Александр Мкртичевич – доктор медицинских наук, руководитель отделения вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта».

Мишиева Нона Годовна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник 1-го гинекологического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 года в ___ часов на заседании Диссертационного совета Д 999.120.02 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 6-8.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России и на сайте: www.1spbgtmu.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2021 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

Молчанов Олег Леонидович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Бесплодный брак является одной из самых актуальных проблем современного общества и затрагивает примерно одну из шести супружеских пар. При этом многим из них будет рекомендовано лечение бесплодия с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) независимо от причины бесплодия (Аншина, М.Б., 2002; Leijdekkers J.A. et al., 2018).

К настоящему времени в мире родилось более 7 миллионов детей после применения ВРТ (Berntsen S. et al., 2019). Вместе с тем применяемые вспомогательные репродуктивные технологии дорогостоящие, инвазивные, и не являются гарантией успешного лечения бесплодия (de Mouzon J. et al., 2010; Inhorn M.C. et al., 2015). В связи с этим решение вопроса о начале лечения данными методами должно приниматься с учетом ценностно-ориентированного подхода. Необходимо информировать пациентов о шансах на благоприятный исход лечения до начала протокола ЭКО (Ottosen L.D. et al., 2007; van Loendersloot L. et al., 2014).

До недавнего времени основными факторами, ограничивающими успех лечения бесплодия, считались возраст женщин и перенесенные гинекологические заболевания. Однако реальная клиническая практика показывает необходимость введения персонализированных и проверенных диагностических и терапевтических подходов с целью оптимизации эффективности лечения (Devroey P. et al., 2009). В доступной литературе имеются разные точки зрения по созданию моделей прогнозирования лечения бесплодия. Так, в одних работах исследователи выделяют только единственный фактор в качестве предиктора результатов лечения или диагностики (Назаренко Т.А. и соавт., 2005; Абдулкадырова З.К. и соавт., 2019; Zhang N. et al., 2013; Tal R. et al., 2015). В то же время другие научные работы касаются разработок моделей с комбинацией предикторов (Мишиева Н.Г. и соавт., 2008; Lintsen A.M. et al., 2007). Совершенствование моделей прогнозирования способствовало включению других факторов в качестве предикторов:

гормональный статус пациентов, методы оплодотворения, протоколы стимуляции, эмбриологические данные (Амирова, А.А. и соавт., 2010; Luke V. et al., 2014). Однако, общепризнанной модели прогнозирования на сегодняшний день не существует.

Таким образом, актуальность данной темы обусловлена, во-первых, достаточно высокой распространенностью бесплодия, во-вторых, умеренной эффективностью лечения бесплодия с применением ВРТ, в-третьих, недостаточным числом научных работ в отечественной литературе, касающихся прогнозирования исходов лечения.

Современные тренды лечения бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий способствовали совершенствованию подходов как в диагностике, основанных на прогностическом анализе так, и в лечении бесплодия. На сегодняшний день прогнозирование исхода лечения бесплодия является одним из приоритетных направлений. В то же время данные доступной литературы свидетельствуют о большей осведомленности и обращаемости женщин, в том числе молодого репродуктивного возраста, к программам вспомогательных репродуктивных технологий (Kurka M.S. et al., 2014).

Созданные прогностические модели и их использование в клинической практике не находят широкого применения из-за особенностей выборок. В связи с этим несомненный интерес представляет определение предикторов в лечении бесплодия у женщин молодого репродуктивного возраста, а также разработка прогностической модели. Особо важно подчеркнуть, что прогностическая модель, созданная на основе пациент-ориентированного подхода в лечении бесплодия может способствовать решению такого вопроса как обоснованность выбора применения современных направлений в области репродуктологии.

Цель исследования

Разработать персонализированный подход в лечении бесплодия для женщин молодого репродуктивного возраста на основе прогностической модели исходов ЭКО/ИКСИ.

Задачи исследования:

1. Провести анализ клинико-anamnestических данных, соматического и гормонального статуса у пациенток молодого репродуктивного возраста с бесплодием.

2. Определить взаимосвязь основных показателей овариального резерва с частотой наступления беременности при использовании программ вспомогательных репродуктивных технологий.

3. Выявить наличие неблагоприятных факторов, влияющих на исход программ вспомогательных репродуктивных технологий.

4. Определить предикторы успешного исхода лечения бесплодия на основе персонализированного подхода в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий.

5. Определить возможность применения предикторов для математического моделирования прогноза на вероятность благоприятного исхода лечения на основе персонализированного подхода в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий.

Научная новизна исследования

Установлены наиболее значимые предикторы для моделирования вероятности наступления беременности при использовании ВРТ: нарушение менструального цикла в анамнезе, уровень тиреотропного гормона, показатель компетентности фолликулов. Определено, что возраст пациенток в данной группе (до 35 лет) не оказывает влияние на исход лечения бесплодия. Установлено, что количество перенесенных эмбрионов не влияет на частоту наступления беременности в первом протоколе ВРТ среди пациенток молодого репродуктивного возраста. Установлена значимая связь между наступлением беременности и овариальным резервом, характеризующимся медианой антимюллера гормона 2,3 нг/мл ($p=0,037$) и медианой фолликулостимулирующего гормона 7,0 МЕ/мл ($p=0,018$), а также количеством антральных фолликулов по данным ультразвукового исследования от 5 до 10 в обоих яичниках.

Впервые установлено, что у женщин молодого репродуктивного возраста, неблагоприятный исход беременности ассоциируется с наличием следующих факторов: семейного бесплодия (по женской линии), длительности бесплодия более трех лет, рецидивирующих гиперпластических процессов в эндометрии, повторных оперативных вмешательств по поводу рецидива наружного генитального эндометриоза. Установлено, что в соответствии с рейтинговой оценкой эффективности применения методов ВРТ у пациенток молодого репродуктивного возраста, наиболее эффективным методом оплодотворения является экстракорпоральное оплодотворение.

Впервые создана математическая модель, включающая в себя показатели овариального резерва и репродуктивного анамнеза женщин молодого репродуктивного возраста, позволяющая на основе персонализированного подхода в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий оценить шансы на успешное лечение бесплодия.

Теоретическая и практическая значимость исследования

По результатам исследования разработана математическая модель, позволяющая на основе персонализированного подхода в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий оценить шансы на успешное лечение бесплодия. Применение пациент-ориентированного подхода в клинической практике, позволяет выделять целевые группы пациентов с «хорошим» прогнозом наступления беременности в первом протоколе лечения бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Таким пациентам обоснованно применение тактики селективного переноса одного эмбриона.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наступление клинической беременности у пациенток молодого репродуктивного возраста в программах ВРТ обусловлено прежде всего следующими параметрами овариального резерва: медианой АМГ 2,3 нг/мл ($p=0,037$), медианой ФСГ 7,0 МЕ/мл ($p=0,018$), количеством антральных фолликулов от 5 до 10 в обоих яичниках по данным ультразвукового

исследования ($p < 0,001$). Данные факторы являются предикторами благоприятного прогноза лечения в программах ВРТ у пациенток молодого репродуктивного возраста.

2. Неблагоприятными факторами, предшествующими ВРТ, у пациенток молодого репродуктивного возраста считаются следующие: наличие в анамнезе семейного бесплодия, курения, длительности бесплодия более 3 лет, нарушения менструального цикла в анамнезе, повторных лапароскопических операций по поводу рецидива наружного генитального эндометриоза, наличие лейомиомы матки малых размеров или аденомиоза матки. Неблагоприятным фактором, во время протокола ВРТ, у пациенток молодого репродуктивного возраста можно считать низкую степень показателя компетентности фолликулов от 40-55 ($p < 0,008$).

3. В основе персонализированного подхода важна оценка эндокринных факторов. Успешными предикторами у пациенток молодого репродуктивного возраста являются: ТТГ менее 1,4 мМЕ/л (ОШ 6,14 при 95% ДИ 1,46-25,81; $p = 0,013$), пролактин менее 520 мМЕ/л (ОШ 0,993 при 95% ДИ 0,987-0,998; $p = 0,008$), средние значения тестостерона 1,2 нмоль/л (ОШ 3,18 при 95% 1,05-9,63; $p = 0,04$).

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Степень достоверности полученных результатов и выводов подтверждается достаточным объемом базы данных, использованием современных методов исследования, соответствующих методологии, цели и задачам диссертационной работы, комплексом примененных методик. Статистический анализ проводился с помощью алгоритмов базисной и многомерной статистики с использованием статистической программы SPSS, ver. 17.0 (SPSS Inc., USA). STATISTICA 10. В логистический регрессионный анализ были включены переменные, имеющие достоверную корреляционную связь с фактом наступления беременности и родов. Качество построения моделей было оценено с помощью ROC-анализа. Оценивалась величина площади под кривой, чувствительность и специфичность математической

модели. Значения стандартной ошибки площади под кривой оценивались непараметрическими методами на уровне для доверительного интервала 95%.

Апробация результатов исследования

Апробация работы проведена на совместном заседании кафедр акушерства, гинекологии и неонатологии, акушерства, гинекологии и репродуктологии от 23.09.2020 года и на заседании проблемной комиссии (протокол № 12) от 25.09.2020 года ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Материалы диссертационной работы представлены на XI общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 8-11 сентября 2018 г.); V общероссийской конференции «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 07-09 февраля 2019 г.); национальном медицинском инновационном форуме «Трансляционная медицина» (Санкт-Петербург, 16-18 мая 2019 г.); XII общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 7-10 сентября 2019 г.); VI общероссийской конференции «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 08-10 февраля 2020 г.)

Внедрение в практическое здравоохранение

Результаты исследования внедрены в лечебную работу отделения вспомогательных репродуктивных технологий (руководитель отделения – д.м.н., Гзгзян А.М.) ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 9 статей в журналах, из них 7 опубликовано в изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК Минобрнауки РФ.

Личный вклад автора

Заключается в самостоятельном выборе направления исследования и подходов к решению поставленных задач. Автору принадлежит ведущая роль

в выполнении как организационной, так и непосредственно клинической части научной работы: лечение бесплодия с использованием методов ВРТ. Автором самостоятельно создана база данных пациентов согласно критериям включения и невключения, освоены методы исследования, выполнена статистическая обработка и проведен анализ полученных результатов. Автором сформулированы выводы по диссертационному исследованию и предложены практические рекомендации, позволяющие прогнозировать исход лечения бесплодия.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 174 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методологии исследования, собственных данных, анализа результатов исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический список включает 209 источников, из них 19 отечественных и 190 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 55 таблицами и 22 рисунками.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной 14.01.01 – Акушерство и гинекология (п. 3) медицинской отрасли науки.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Методология и методы исследования

Представленные материалы диссертации основаны на анализе и изучении результатов исходов лечения бесплодия у женщин молодого репродуктивного возраста. В исследование включена 171 супружеская пара, соответствующая критериям включения. Работа проводилась на базе Центра репродукции отделения ВРТ «ООО Генезис» (директор клиники – Семененко А.Е.) и «ООО Ава Петер» (директор клиники – Михайлик Г.В.) за период с 2016 по 2017 годы. Проведение работы было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России. Данное исследование носит сравнительный характер и представляет собой проспективное и ретроспективное когортное клиническое исследование. Эффективность проведенных программ ВРТ оценивалась на основании стандартных критериев

оценки, включающих в себя частоту наступления беременности на один перенос эмбрионов, кумулятивную частоту наступления беременности с учетом проведенного криопротокола, показатель живорождения. На первом этапе был проведен ретроспективный анализ, в результате которого были исследованы клиничко-анамнестические данные, гормональный профиль пациенток молодого репродуктивного возраста, проведен углубленный анализ факторов, предшествующих лечению ВРТ. Второй этап включал проведение лечения бесплодия с применением ЭКО, ЭКО/ИКСИ и криопротокола. Третий этап заключался в регистрации исходов лечения и математическом моделировании персонализированного прогноза лечения бесплодия женщин молодого репродуктивного возраста.

Критериями включения в исследование явились: супружеские пары с диагнозом бесплодие, обусловленным трубно-перитонеальным и мужскими факторами, наружным генитальным эндометриозом, ановуляцией, неуточненными причинами бесплодия, а также другими факторами бесплодия; первый цикл лечения ЭКО или ЭКО/ИКСИ.

Критериями невключения в исследование: возраст женщины старше 35 лет; тяжелые формы мужского бесплодия: олигоастенотератозооспермия, азооспермия и аспермия, криптозооспермия; наличие миоматозных узлов более 30 мм в диаметре и субмукозной формы миомы матки; наличие противопоказаний для проведения ЭКО согласно приказу МЗ от 30.08.2012 № 107н (ред. от 01.02.2018).

Клинические методы обследования включали в себя детальное обследование супружеских пар. Анамнестические данные были систематизированы и внесены в специально разработанную базу данных, в которой имелись общие сведения о пациентке (возраст, образование, трудовая деятельность, семейное положение, вредные привычки). Также внесены были сведения, касающиеся гинекологического и репродуктивного анамнеза.

Лабораторные методы исследования. Оценивали результаты проводимых гормональных исследований функционального состояния

гипоталамо-гипофизарно-яичниковой и тиреоидной систем. Радиоиммунным и иммуноферментными методами с использованием стандартных наборов определяли содержание в крови фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, пролактина, свободного тестостерона, антимюллерового гормона, тиреотропного гормона.

Инструментальные методы исследования включали в себя ультразвуковое исследование органов малого таза до начала программ ВРТ и в процессе стимуляции на аппарате «Mindray DC-N3» с использованием трансвагинального датчика с частотой 3,4-11,0 МГц.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-анамнестическая характеристика пациенток молодого репродуктивного возраста с бесплодием. Особый интерес представляет медико-социальный портрет пациенток при лечении методами ВРТ. Так, значение медианы возраста женщин составило 31 (интерквартильная широта – от 28 до 33 лет). Распределение возраста супругов имело медиану 33 года (интерквартильная широта – от 30 до 37 лет). Результаты исследования позволили выявить ряд клинико-анамнестических особенностей. Структура бесплодия супружеских пар (n=171) представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Структура бесплодия супружеских пар (n=171)

| Структура бесплодия | | Значение, n (%) |
|---|----------------|-----------------|
| Бесплодие | Первичное | 119 (69,7) |
| | Вторичное | 52 (30,4) |
| Бесплодие, связанное с наружным генитальным эндометриозом | НГЭ I-II ст. | 16 (9,4) |
| | НГЭ III-IV ст. | 22 (12,9) |
| Бесплодие женское трубного происхождения | | 36 (21,1) |
| Бесплодие, комбинированное с мужскими факторами | | 54 (31,6) |
| Бесплодие женское маточного происхождения | | 8 (4,7) |
| Бесплодие женское неуточненное | | 8 (4,7) |
| Бесплодие, связанное с отсутствием овуляции | | 32 (18,7) |
| Бесплодие, другие формы (сниженный овариальный резерв) | | 20 (11,7) |

Оказалось, что в структуре бесплодия в данной выборке у женщин в 69,7% случаев наблюдалось первичное бесплодие.

Анализируя причины бесплодия, нами установлено, что превалировало женское бесплодие, комбинированное с мужскими факторами (31,6%) и бесплодие, связанное с наружным генитальным эндометриозом (22%), а также бесплодие трубного происхождения – 21,1%. В то же время наблюдалась статистически значимая связь между благоприятным исходом беременности и женским бесплодием трубного происхождения ($p=0,035$). Как показал анализ в 86,4% случаев у женщин с бесплодием трубного происхождения беременность завершилась живорождением. Особенности выявлены и при анализе структуры нарушений менструального цикла. Оказалось, что у пациенток данной выборки, страдающих бесплодием, наблюдалась высокая частота (59,1%) нарушений менструального цикла. Выявлены следующие особенности: нарушение менструального цикла по типу опсоменореи наблюдалось у 41 (24%) женщин, по типу альгодименореи – у 29 (17,0%). В то же время нами установлено, что отсутствие нарушений менструального цикла в анамнезе было статистически значимо связано с наступлением беременности в первом цикле лечения бесплодия с помощью ВРТ ($p<0,001$).

Основными неблагоприятными факторами, предшествующими ВРТ и влияющими на исход лечения, у пациенток с бесплодием являлись: наличие в анамнезе семейного бесплодия ($p=0,012$), длительность бесплодия в течение 5-ти лет ($p=0,004$). При сравнительном анализе пациенток в зависимости от исхода лечения у пациенток с наружным генитальным эндометриозом наблюдалась более высокая вероятность отрицательного результата лечения при использовании ВРТ ($p=0,008$). Также повторные оперативные вмешательства по поводу наружного генитального эндометриоза имели отрицательное значение в программах ВРТ ($p<0,001$). Вместе с тем превалировал наружный генитальный эндометриоз III-IV ст. (13%). Второе место по частоте гинекологической патологии составил хронический

сальпигофорит (21%). Миомы матки малых размеров (менее 30 мм в диаметре) и аденомиоз наблюдались в 10,5% случаев.

Значимое место в структуре гинекологической патологии занимали инфекции, передаваемые половым путем (48%). Нами установлена роль хламидийной инфекции в генезе трубного бесплодия. Так, по данным нашей работы перенесенная ранее хламидийная инфекция значимо коррелировала с бесплодием трубного происхождения ($p < 0,001$).

Обращает на себя внимание высокая частота гиперпластических процессов эндометрия у женщин с бесплодием (39%) и высокая частота проведения гистероскопий и гистерорезектоскопий перед программой ВРТ. Однако, не получено статистически значимой связи между проведением гистероскопии/гистерорезектоскопии и наступлением беременности в программах ВРТ ($p = 0,427$).

Необходимо отметить тот факт, что по данным анамнеза 17% пациенток курили в прошлом или продолжали курить во время лечения. Оказалось, что курение статистически значимо ассоциировано с более высокой вероятностью отрицательного результата лечения при использовании ВРТ ($p = 0,025$).

Рейтинговая оценка эффективности методов лечения бесплодия у женщин молодого репродуктивного возраста. Оказалось, что частота применения метода оплодотворения ИКСИ (55,6%) превышала частоту использования метода экстракорпорального оплодотворения (44,4%). Так, при использовании метода оплодотворения ЭКО в 46% случаях была отмечена клиническая беременность, показатель живорождения составил 48,6% ($p < 0,05$). По полученным результатам частота наступления беременности при применении метода ИКСИ составляла 35,7% и показатель живорождения 43,2%. Результаты рейтинговой оценки методов проиллюстрированы на рисунке 1.

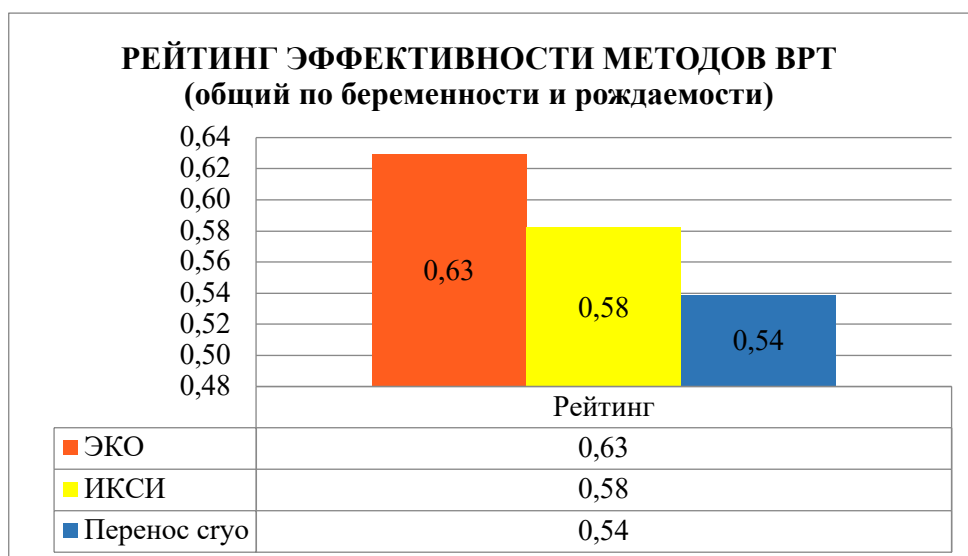


Рисунок 1 – Рейтинговая оценка эффективности методов ВРТ.

Согласно рейтинговой оценке эффективности методов лечения, установлено, что результативность метода ЭКО составляла 0,63 и превалировала над результативностью метода ИКСИ – 0,58. Эти данные могут свидетельствовать о том, что ограничительная стратегия оплодотворения с применением ИКСИ может быть предпочтительнее, особенно среди пациенток молодого репродуктивного возраста при отсутствии тяжелого мужского фактора бесплодия.

Показательным результатом нашей работы отмечен тот факт, что количество перенесенных эмбрионов не имело статистически достоверной связи с наступлением беременности в программах ВРТ ($p=0,516$). При этом только доля селективного переноса одного эмбриона среди всех пациенток составила $\frac{1}{4}$. В то же время многоплодная беременность наблюдалась в 10% случаев.

Оценка эндокринных факторов и их связи с исходом лечения бесплодия в программах ВРТ. Оказалось, что наступление клинической беременности статистически значимо ассоциировано с более низким уровнем ТТГ 2,0 (1,4; 2,3) при $p<0,001$. Кроме того, установлено, что группа женщин с бесплодием со значениями ТТГ менее 1,4 мМЕ/мл значимо различалась по показателю живорождения от групп женщин со значением ТТГ более

1,4 мМЕ/мл ($p < 0,05$). Установлено, что в данной группе отмечался самый низкий процент отрицательных исходов лечения ЭКО (10,3%), в то же время наблюдалась самая высокая частота родов после ЭКО (75,8%).

Оценка связи гормонального фона с наступлением беременности в программах ВРТ. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Оценка связи гормонального фона пациенток с наступлением беременности (n=171)

| Уровень гормона | Исход | | Значение критерия | |
|----------------------|---------------------------------------|---------------------------------|-------------------|----------|
| | беременность не наступила n=63 | беременность наступила n=108 | | |
| | Me (Q ₁ ; Q ₃) | | z | p |
| АМГ, нг/мл | 1,2 (0,6; 4,8) | 2,3 (1,3; 4,5) | -2,085 | 0,037* |
| ФСГ, МЕ/л | 7,6 (6,0; 10,0) | 7,0 (6,0; 8,0) | -2,359 | 0,018* |
| ТТГ, мМЕ/л | 2,3 (1,9; 2,6) | 2,0 (1,4; 2,3) | -4,139 | <0,001** |
| Тестостерон, нмоль/л | 1,0 (0,5; 1,6) | 1,2 (0,9; 1,6) | -2,305 | 0,021* |

Примечание – * – $p < 0,05$ различия статистически значимы; ** – $p < 0,001$ различия значимы почти на абсолютном уровне.

Как видно из таблицы 2, наступление клинической беременности было статистически значимо ассоциировано с более высоким уровнем медианы АМГ 2,3 нг/мл ($p=0,037$). Также установлено, что наступление клинической беременности было статистически значимо ассоциировано с медианой ФСГ 7,0 МЕ/мл ($p=0,018$), более низким уровнем ТТГ 2,0 (1,4; 2,3) при $p < 0,001$ и с более высоким уровнем тестостерона 1,2 (0,9; 1,6) $p=0,021$.

С целью объективной оценки овариального резерва был проведен подсчет количества антральных фолликулов (КАФ) перед началом программы ВРТ. Так, более высокий процент (74%) наступления беременности был связан с наличием от 5 до 10 антральных фолликулов в яичниках ($p < 0,001$).

Новым изучаемым нами маркером овариального резерва являлся показатель компетентности фолликулов. Показательна в нашей работе оценка

связи между показателем компетентности фолликулов и наступлением беременности. Данный показатель был ранжирован в три категории: низкий, средний, высокий. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Оценка связи между показателем компетентности фолликулов и наступлением беременности (n=171)

| Параметр | Исход | | Значение критерия | |
|---|-----------------------------------|---------------------------------|-------------------|----------|
| | беременность не наступила n=63 | беременность наступила n=108 | | |
| | n (%) | | χ^2 | p |
| Степень компетентности фолликулов | | | – | – |
| 40-55 | 18 (75,0%) | 6 (25,0%) | 17,5 | <0,001** |
| 60-85 | 29 (29,3%) | 70 (70,7%) | 5,8 | 0,016* |
| 86-100 | 16 (33,3%) | 32 (66,7%) | 0,35 | 0,85 |
| Примечание – * – p <0,05 различия статистически значимы; ** – p <0,001 различия значимы почти на абсолютном уровне. | | | | |

Как видно из таблицы 3, наблюдалась значимая связь между средней степенью компетентности фолликулов (60-85) и наступлением беременности в программах ВРТ (p=0,016). При низкой степени (40-55) отмечалась высокая частота (75%) отрицательного результата лечения (p<0,001). Высокая степень компетентности фолликулов (86-100) не имела достоверного различия с наступлением беременности.

Изучив данный прогностический фактор, получен высокий процент неблагоприятного исхода беременности (83,3%), ассоциированный с низким значением показателя компетентности фолликулов (40-55) при p=0,008, что согласуется с данными литературы.

Результаты математического моделирования наступления беременности в программах ВРТ. При использовании бинарного логистического регрессионного анализа выявлены предикторы, которые статистически значимо влияли на наступление беременности: уровень ТТГ

менее 1,4 мМЕ/л (ОШ 6,14 при 95% ДИ 1,46-25,81; $p=0,013$); отсутствие курения в настоящее время или в прошлом (ОШ 4,3 при 95% ДИ 1,4-13,4; $p=0,012$); отсутствие миомы матки малых размеров или аденомиоза (ОШ 4,2 при 95 ДИ 1,0-17,1; $p=0,044$); отсутствие повторных оперативных вмешательств по поводу наружного генитального эндометриоза в анамнезе (ОШ 3,9 при 95% ДИ 1,3-11,1; $p=0,013$). Качество математической модели было оценено с помощью ROC-анализа. Графическое изображение ROC-анализа представлено на рисунке 2 (слева).

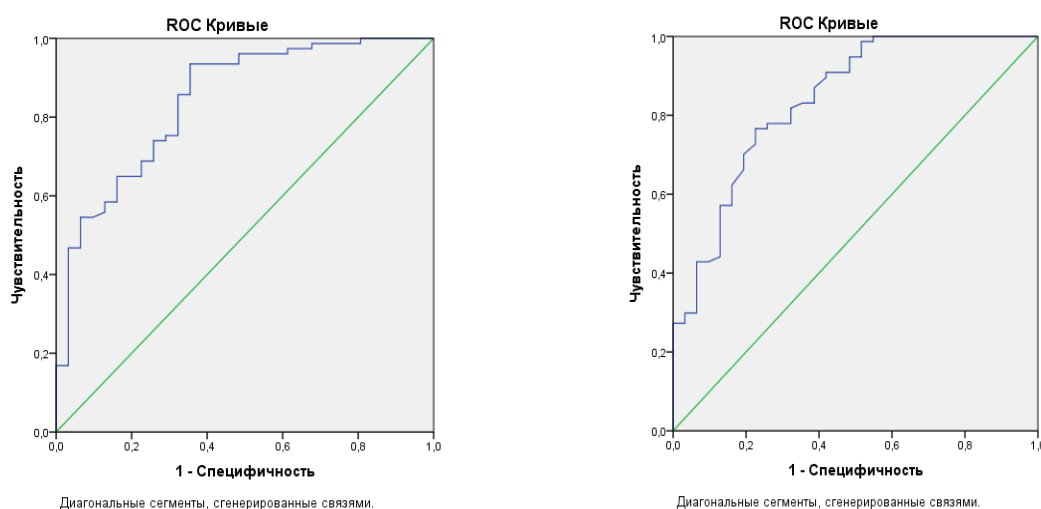


Рисунок 2 – ROC–анализ для оценки качества модели наступления беременности (слева). Площадь под ROC–кривой составила 0,843. ROC–анализ для оценки качества наступления родов (справа). Площадь под ROC–кривой составила 0,838.

Значения стандартной ошибки площади под кривой оценивались непараметрическими методами на уровне для ДИ 95%. Полученное значение площади 0,843 говорит об хорошем качестве математической модели для прогнозирования исхода лечения. Предложенная модель обладает достаточными чувствительностью (94%) и специфичностью (65%) для рекомендации ее практического применения.

Результаты математического моделирования благоприятного исхода беременности (роды) в программах ВРТ. При использовании бинарного логистического регрессионного анализа выявлены дополнительные факторы,

которые ассоциированы с благоприятным исходом беременности: показатель компетентности фолликулов (ОШ 4,46 при 95% ДИ 1,33-14,99; $p=0,016$); уровень пролактина менее 520 мМЕ/л (ОШ 0,99 при 95% ДИ 0,987-0,998; $p=0,008$); средние значения тестостерона 1,2 нмоль/л (ОШ 3,18 при 95% ДИ 1,05-9,63; $p=0,04$). Полученное значение площади ROC – кривой составляет 0,838 (рисунок 2 – справа). Предложенная модель обладает достаточными чувствительностью (91%) и специфичностью (58%) для рекомендации ее практического применения.

Практическое применение прогностической модели. Разработка моделей прогноза лечения позволила выделить значимые факторы, влияющие на исход лечения бесплодия. При помощи корреляционного анализа выделено три основных предиктора: нарушение менструального цикла, уровень тиреотропного гормона, показатель компетентности фолликулов.

Полученные аналитические данные позволили представить модель прогнозирования в виде формулы:

$$y(Б) = 0,005 \times \text{FORT} - 0,034 \times \text{НМЦ} - 0,026 \times \text{ТТГ}, \quad (1)$$

где $y(Б)$ – прогноз наступления беременности; FORT – показатель компетентности фолликулов; НМЦ – нарушение менструального цикла; ТТГ – значение тиреотропного гормона. Полученная математическая модель имеет линейную функцию и отображена на рисунке 3.

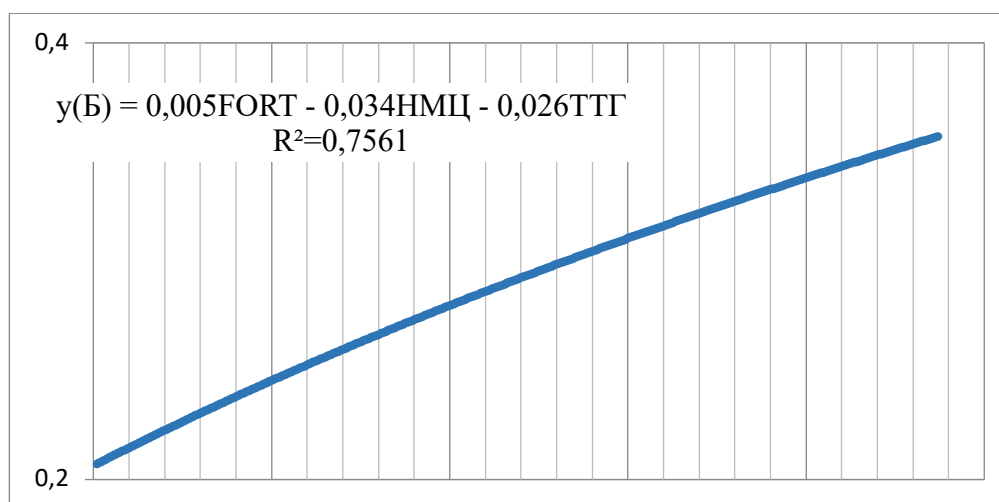


Рисунок 3 – График функции прогностической модели.

Результаты расчета можно интерпретировать с помощью шкалы прогноза, представленной в таблице 4.

Таблица 4 – Шкала прогноза

| | | | | | | | | | |
|------|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|
| у(Б) | 0,2 | 0,22 | 0,25 | 0,27 | 0,29 | 0,31 | 0,34 | 0,37 | 0,39 |
| % | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 |

Интерпретация полученного результата проводится по следующим критериям: 0,2-0,27 – шансы наступления беременности от 10% до 40%; 0,29-0,39 – шансы наступления беременности от 50-90%. Достоверность математической модели подтверждается данными статистического регрессионного анализа, где R – коэффициент детерминации составил 0,75.

Условия для практического использования модели, следующие: первый цикл лечения ЭКО или ЭКО/ИКСИ, возраст пациентки от 22 до 35 лет, значения ТТГ от 0,08 до 3,8 мМЕ/мл, показатель компетентности фолликулов от 40 до 80. Параметр нарушение менструального цикла переведен в бальную систему. Так, нарушение менструального цикла в гинекологическом анамнезе женщины следует принимать за 1 балл, отсутствие нарушений менструального цикла – 0 баллов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя результаты проведенного диссертационного исследования, нами предлагается математическая модель, включающая в себя значимые факторы прогноза лечения бесплодия в группе пациенток молодого репродуктивного возраста. С помощью данной модели прогнозирования может возрасти процент применения программ ВРТ среди пациентов с «хорошим» прогнозом наступления беременности, что в свою очередь приведет к повышению эффективности лечения. Вместе с тем на основе персонализированного подхода данная модель прогнозирования может способствовать оптимальному выбору специалистами современных трендов в области репродуктологии.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты молодого репродуктивного возраста с бесплодием характеризуются определенным клинико-анамнестическим профилем. В данной выборке превалировало первичное бесплодие в 69,7% случаев, высокая частота нарушений менструального цикла (59,1%), предшествующие лечению ВРТ хирургические вмешательства на органах репродуктивной системы в 43,4% случаев, в том числе по поводу наружного генитального эндометриоза в 19,9% случаев. Вместе с тем, гормональный профиль репродуктивной и эндокринной системы наблюдался в пределах референсных значений, медиана длительности бесплодия составляла 3 года.

2. Благоприятный прогноз наступления клинической беременности в программах ВРТ ассоциируется со следующими показателями овариального резерва: медианой АМГ 2,3 нг/мл $p=0,037$, медианой ФСГ 7,0 МЕ/мл $p=0,018$, количеством антральных фолликулов от 5 до 10 в обоих яичниках по данным ультразвукового исследования ($p<0,001$), показателем компетентности фолликулов от 60-86 ($p=0,016$).

3. Основными неблагоприятными факторами, предшествующими ВРТ и влияющих на исход лечения, у пациенток молодого репродуктивного возраста являлись: наличие в анамнезе семейного бесплодия ($p=0,012$), длительность бесплодия 5 лет ($p=0,004$), нарушение менструального цикла в анамнезе ($p<0,001$), проведение повторных лапароскопических операций по поводу рецидива наружного генитального эндометриоза ($p=0,008$), а также курения ($p=0,025$). Неблагоприятным фактором, во время протокола ВРТ, у пациенток молодого репродуктивного возраста можно считать степень компетентности фолликулов от 40-55 при $p<0,008$.

4. Пациент-ориентированный подход в лечении бесплодия включает в себя оценку эндокринных факторов. Успешными предикторами у пациенток молодого репродуктивного возраста являются: ТТГ менее 1,4 мМЕ/л (ОШ 6,14 при 95% ДИ 1,46-25,81; $p=0,013$), пролактин менее 520 мМЕ/л (ОШ 0,993 при

95% ДИ 0,987-0,998; $p=0,008$), средние значения тестостерона 1,2 нмоль/л (ОШ 3,18 при 95% 1,05-9,63; $p=0,04$).

5. Результаты лечения бесплодия с применением ВРТ у пациенток молодого репродуктивного возраста показали высокую эффективность метода экстракорпорального оплодотворения, которая составляла 0,63 и превышала эффективность метода интраплазматической инъекции сперматозоидов – 0,58.

6. Прогноз исхода лечения бесплодия с использованием ВРТ может быть рассчитан с помощью созданной математической модели, базирующейся на значимых предикторах: нарушение менструального цикла в анамнезе, показателя тиреотропного гормона и степени компетентности фолликулов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С позиции персонализированного подхода при планировании беременности с помощью ВРТ у пациенток молодого репродуктивного возраста следует рассчитывать на благоприятный прогноз лечения бесплодия при следующих параметрах овариального резерва: медианой АМГ 2,3 нг/мл и медианой ФСГ 7,0 МЕ/мл, количеством антральных фолликулов от 5 до 10 в яичниках по данным ультразвукового исследования. В этом случае необходимо предложить тактику селективного переноса одного эмбриона.

2. С учетом высокого процента наступления беременности в протоколах ВРТ у женщин молодого репродуктивного возраста следует рекомендовать более широкое применение ВРТ при бесплодии до 35-ти летнего возраста.

3. Расчет вероятности благоприятного исхода беременности и родов следует проводить с помощью математической модели, основанной на анализе предикторов: нарушение менструального цикла в анамнезе, показателя тиреотропного гормона и степени компетентности фолликулов.

4. В программах ВРТ у пациентов молодого репродуктивного возраста следует учитывать рейтинговую оценку эффективности лечения и применять в клинической практике экстракорпоральное оплодотворение.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Паскарь, С.С. **Возможности и перспективы применения прогностических моделей в лечении бесплодия** / С.С. Паскарь, А.С. Калугина // **Проблемы репродукции.** – 2017. – Т. 23, № 3. – С. 8-11.
2. Паскарь, С.С. К вопросу о выборе селективного переноса одного эмбриона при помощи математического моделирования / С.С. Паскарь, А.С. Калугина // **Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга.** – 2017. – № 2. – С. 87-90.
3. Паскарь, С.С. **Эпидемиологические аспекты бесплодного брака** / С.С. Паскарь, К.Ю. Боярский // **Проблемы Репродукции.** – 2017. – Т. 23, № 5. – С. 23-26.
4. Паскарь, С.С. **Клинико-anamнестические характеристики и прогностический анализ исходов ВРТ у пациентов молодого репродуктивного возраста** / С.С. Паскарь, А.С. Калугина, К.Ю. Боярский, С.А. Губанов // **Проблемы Репродукции.** – 2018. – Т. 24, № 6. – С. 76-82.
5. Паскарь, С.С. Некоторые характеристики образа жизни и их влияние на репродуктивное здоровье / С.С. Паскарь, А.С. Калугина // **Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга.** – 2018. – № 1. – С. 69-72.
6. Паскарь, С.С. **Результаты удовлетворенности качеством лечения ВРТ** / С.С. Паскарь, А.С. Калугина, А.Г. Ткачук // **Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии: XI Общерос. научно-практический семинар, 8-11.09.2018 г. – Сочи, 2018.** – С. 19-20.
7. Паскарь, С.С. К вопросу о роли тиреотропного гормона в протоколах ВРТ / С.С. Паскарь, А.С. Калугина // **Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству: V Общерос. конференция, 7-9.02.2019 г. – СПб., 2019.** – С. 68.
8. Паскарь, С.С. **Оценка удовлетворенности качеством лечения пациенток с бесплодием с помощью вспомогательных репродуктивных технологий** / С.С. Паскарь, А.С. Калугина, А.Г. Ткачук // **Российский вестник акушера-гинеколога.** – 2019. – Т.19, № 5. – С. 77-82.
9. Паскарь, С.С. **Предикторы успешного лечения бесплодия с помощью ВРТ среди пациентов молодого репродуктивного возраста** / С.С. Паскарь, А.С. Калугина // **Трансляционная медицина: нац. мед. инновационный форум, 16-18.05.19 г. – СПб., 2019.** – С. 62.

10. Паскарь, С.С. Скрининговая оценка содержания тиреотропного гормона в сыворотки крови женщин с бесплодием как основа для прогнозирования исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий / С.С. Паскарь, А.С. Калугина // *Акушерство и гинекология.* – 2019. – № 8. – С. 78-83.
11. Паскарь, С.С. Сравнение эффективности переносов нативных эмбрионов и криопереносов в лечении бесплодия у пациенток молодого репродуктивного возраста / С.С. Паскарь, А.С. Калугина // *Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии: XII общерос. научно-практический семинар, 7-10.09.2019 г. – Сочи, 2019. – С. 33-35.*
12. Паскарь, С.С. Влияние пролактина на результаты лечения бесплодия с помощью ЭКО у пациенток молодого репродуктивного возраста / С.С. Паскарь, А.С. Калугина // *Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству: VI Общерос. Конференция, 6-8.02.2020 г. – СПб., 2020. – С. 42.*
13. Паскарь, С.С. Принципы безопасного лечения бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий/ С.С. Паскарь, А.С. Калугина, А.Г. Ткачук // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2020. – Т. 69, № 4. – С. 83-88.
14. Паскарь, С.С. Скрининговая оценка уровней тиреотропного гормона и пролактина и их влияние на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий у женщин молодого репродуктивного возраста / С.С. Паскарь, А.С. Калугина // *Проблемы репродукции.* – 2020. – Т. 26, № 6. – С. 70-76.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|------|--|
| АМГ | – антимюллеров гормон |
| ВРТ | – вспомогательные репродуктивные технологии |
| ИКСИ | – инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита |
| КАФ | – количество антральных фолликулов |
| НГЭ | – наружный генитальный эндометриоз |
| ТТГ | – тиреотропный гормон |
| ФСГ | – фолликулостимулирующий гормон |
| ЭКО | – экстракорпоральное оплодотворение |