

DOI: 10.52705/2788-6190-2023-03-10
УДК 618.177-07-08:616-432

Сучасна тактика прогнозування невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій

О. С. Кіцак

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
м. Київ

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

Матеріали та методи. Було обстежено 97 подружніх пар (1-а група), які проходили лікування безпліддя із застосуванням ДРТ. Залежно від результату лікування ретроспективно були сформовані дві підгрупи. До 1.1 підгрупи увійшли 50 жінок з ехографічно підтвердженою вагітністю, до 1.2 підгрупи – з 47 жінок, в яких вагітність не настала.

Результати. Для встановленої моделі частота достеменно-позитивного результату (чутливість) становила 82,0% (у 41 із 50 жінок вагітність настала, в інших 9 був отриманий псевдо-позитивний результат). Отже, псевдо-позитивний результат був отриманий у 18,0% випадків. Частота достеменно-негативного результату (специфічність) становила 89,4% (у 42 із 47 жінок вагітність не настала, в інших 5 був отриманий псевдо-негативний результат). Отже, псевдо-негативний результат був отриманий в 10,6% випадків. У біомедичних дослідженнях допустимим порогом псевдо-позитивних і псевдо-негативних результатів є рівень у 20%.

Заключення. Чутливість прогнозування вагітності за допомогою запропонованої моделі і встановленої регресійної функції становить 82%, специфічність – 89,4%, цінність позитивного результату – 89,1%, цінність негативного результату – 82,3%, загальна точність передбачення – 85,6%.

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

Частота безплідного шлюбу за даними вітчизняних і зарубіжних дослідників становить від 10% до 20% [1–5]. Зважаючи різноманітність методів консервативного й оперативного лікування безпліддя, методи допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) є найбільш ефективними [6–10]. Водночас, зважаючи на всі досягнення ДРТ, частота розвитку вагітності все ще залишається порівняно низькою і становить 25–30% на цикл лікування, проте за останні 10 років цей показник значно не змінився [11–15].

На думку низки авторів [16–19], це пов'язано з великою кількістю різних чинників, що впливають на репродуктивний процес. Автори, розділяючи думку про вплив

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

чоловічого і жіночого чинників на зачаття і розвиток ембріона, звертають увагу, що поєднання цих складових може коливатися від 40% до 80%.

З огляду на зазначене вище, представляє значний інтерес вивчення особливостей проведення ДРТ у пацієнток з раніше невдалими спробами ДРТ з врахуванням аналізу всіх несприятливих чинників.

Мета дослідження: розроблення алгоритму прогнозування невдалих спроб 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 безпліддя із застосуванням екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) або ЕКЗ/ICSI.

Залежно від результату лікування ретроспективно були сформовані дві підгрупи:

- 1.1 підгрупа – 50 жінок з ехографічно підтвердженою вагітністю,
- 1.2 підгрупа – 47 жінок, в яких вагітність у результаті ДРТ не настала.

Критерії включення пацієнток у дослідження:

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

Критерії виключення:

- гінекологічні екстрагенітальні захворювання, за наявності 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 ступеня поширеності;
- ожиріння у пацієнток з ІМТ більше 35 кг/м².

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У ході дослідження проаналізовано взаємозв'язок усіх досліджуваних параметрів із фактом настання вагітності в результаті ЕКЗ. Спираючись на дані кореляційного аналізу, було встановлено, що найбільш значущими ознаками, пов'язаними з подальшим настанням вагітності в циклі ЕКЗ є:

- відносна площа й оптична щільність експресії LIF у поверхневому і залозистому епітелії, а також у стромі ендометрія,
- оптична щільність експресії VEGF-а у стромі ендометрія, отриманого в період передбачуваного «вікна імплантації»;
- систоло-діастолічне відношення, індекс резистентності і пульсаційний індекс базальних і спіральних артерій в день введення тригера овуляції і в день ПЕ у порожнину матки;
- вміст VEGF і GM-CSF у ЦС у день проведення пункції фолікулів і в день ПЕ в порожнину матки.

Проведено багатofакторний 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 в результаті ЕКЗ в обстежених жінок, яка включала чотири найбільш значущі змінні (в порядку зниження рівня значущості):

- оптична щільність експресії LIF у поверхневому і залозистому епітелії ендометрія,
- отриманого в період передбачуваного «вікна імплантації» в циклі перед проведенням ЕКЗ,
- вміст VEGF в ЦС в день ТВП,
- S/D і IR спіральних артерій в день введення тригера овуляції.

Отриману модель відрізняв досить високий коефіцієнт Нейджелкерка, рівний 0,74. Оптимальне значення цього коефіцієнта, вживаного для оцінки якості моделі, повинно бути в межах від 0,5 до 0,9.

Отже, була отримана регресійна функція у вигляді рівняння:

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

де LIF – оптична щільність експресії лейкоїд фактора, що інгібує, в поверхнево-му і залозистому епітелії ендометрія в період передбачуваного «вікна імплантації» в циклі перед проведенням ЕКЗ (у.о.);

VEGF – вміст судинного ендотеліального фактора росту в ЦС у день трансвагінальної пункції фолікулів (пг/мг);

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

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

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

Для встановленої моделі частота достеменно-позитивного результату (чутливість) становила 82,0% (у 41 із 50 жінок вагітність настала після ЕКЗ, в останніх 9 був отриманий псевдопозитивний результат). Отже, псевдопозитивний результат був отриманий у 18,0% випадків. Частота достеменно негативного результату (специфічність) становила 89,4% (у 42 із 47 жінок вагітність не настала після ЕКЗ, в останніх 5 був отриманий псевдонегативний результат). Отже, псевдонегативний результат був отриманий в 10,6% випадків. У біомедичних дослідженнях допустимим порогом псевдопозитивних і псевдонегативних результатів є рівень у 20% [14–19].

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

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що для прогнозування невдалих спроб ДРТ необхідно використовувати побудовану математичну модель, яка включає чотири найбільш значущі змінні (в порядку зниження рівня значущості):

- оптична щільність експресії LIF у поверхневому і залозистому епітелії ендометрія,
- отриманого в період передбачуваного «вікна імплантації» в циклі перед проведенням ЕКЗ,
- вміст VEGF у цервікальному слизі в день трансвагінальної пункції,
- S/D і IR спіральних артерій в день введення тригера овуляції.

Modern tactic of prognostication of unsuccessful attempts of assisted reproductive technologies

O. S. Kitsak

The objective: development of algorithm of prognostication of unsuccessful attempts of assisted reproductive technologies is on the basis of mathematical analysis of principal reasons and risk factors.

Materials and methods. 97 matrimonial pair (1 group) which were treated of infertility with application of assisted reproductive technologies. Depending on the result of treatment 2 sub-groups were retrospectively formed. A to 1.1 sub-group entered 50 women from echographic by the confirmed pregnancy, a 1.2 sub-group consisted of 47 women which pregnancy did not come in.

Results. For the set model frequency exactly positive was 82,0% a result (sensitiveness) (in 41 from 50 women pregnancy came, in the last 9 it was got a pseudo-positive result). Consequently, a pseudo-positive result it was got in 18,0% cases. Frequency exactly negative was 89,4% a result (specificity) (in 42 from 47 women pregnancy did not come, in the last 5 it was got a pseudo-negative result). Consequently, a pseudo-negative result it was got in 10,6% cases. In biomedical researches by the possible threshold of pseudo-positive and pseudo-negative results there is a level in 20%.

Conclusion. A sensitiveness of prognostication of pregnancy by the offered model and set regressive function is 82%. Specificity – 89,4%. Value of positive result – 89,1%, that provides for, value of negative result which provides for, – 82,3%, general exactness of prediction – 85,6%.

Keywords: assisted reproductive technologies, prognostications, unsuccessful attempts.

Інформація про автора

Кіцак Ольга Сергіївна – аспірант, кафедра акушерства, гінекології та перинатології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ
ORCID: 0009-0002-0029-3993

Information about the author

Kitsak Olga S. – graduate student, Department of obstetric, gynecology and perinatology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine of MH Ukraine, Kyiv
ORCID: 0009-0002-0029-3993

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Alecsandru D, García-Velasco JA. Immunology and human reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015; 27 (3): 231–4.
2. Allen VM, Wilson RD, Cheung A; Genetics Committee; Reproductive Endocrinology and Infertility Committee. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol Can.* 2016 Mar;28(3):220–33. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)32112-0.
3. Beaman KD, Ntrivalas E, Mallers TM, Jaiswal MK, Kwak-Kim J, Gilman-Sachs A. Immune etiology of recurrent pregnancy loss and its diagnosis. *Am J Reprod Immunol.* 2021;67(4):319–25.
4. Broussin B. The clinical value of ultrasound for endometrial receptivity assessment in Assisted Reproductive Techniques (ART). *Gynecol Obstet Fertil.* 2017;35(6):570–5.
5. Budani MC, Fensore S, Di Marzio M, Tiboni GM. Cigarette smoking impairs clinical outcomes of assisted reproductive technologies: A meta-analysis of the literature. *Reprod Toxicol.* 2018 Sep;80:49–59. DOI: 10.1016/j.reprotox.2018.06.001.
6. Cameron NJ, Bhattacharya S, Bhattacharya S, McLernon DJ. Cumulative live birth rates following miscarriage in an initial complete cycle of IVF: a retrospective cohort study of 112 549 women. *Hum Reprod.* 2017 Nov 1;32(11):2287–97. DOI: 10.1093/humrep/dex293.
7. Catallozzi M. Attitudes towards Microbicide Use for Bacterial Vaginosis in Pregnancy. *Sex Health.* 2019;11(4):305–12.
8. Cheung CWC, Saravelos SH, Chan TYA, Sahota DS, Wang CC, Chung PW, Li TC. A prospective observational study on the stress levels at the time of embryo transfer and pregnancy testing following in vitro fertilisation treatment: a comparison between women with different treatment outcomes. *BJOG.* 2019 Jan;126(2):271–9. DOI: 10.1111/1471-0528.15434.
9. Chin TH, Hsu YC, Soong YK, Lee CL, Wang HS, Huang HY, Wu HM, et al. Obstetric and perinatal outcomes of pregnancy in patients with repeated implantation failure. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019 Jul;58(4):487–91. DOI: 10.1016/j.tjog.2019.05.010.

10. Choux C, Carmignac V, Bruno C, Sagot P, Vaiman D, Fauque P. The placenta: phenotypic and epigenetic modifications induced by Assisted Reproductive Technologies throughout pregnancy. *Clin Epigenetics*. 2019 Aug 21;7:87. DOI: 10.1186/s13148-015-0120-2.
11. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Pinto V, Marinaccio M, Indraccolo U et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci*. 2021 May; 21(5): 640–47.
12. Cocksedge KA, Li TC, Saravelos SH, Metwally M. A reappraisal of the role of polycystic ovary syndrome in recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online*. 2018;17(1):151–60.
13. Coulam CB, Krysa LW, Sten J. Intravenous immunoglobulin for treatment of recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol*. 2019;34:333–7.
14. Cox MA, Kahan SM, Zajac AJ. Anti-viral CD8 T-cells and the cytokines that they love. *Virology*. 2019;435(1):157–69.
15. Crawford S, Boulet SL, Kawwass JF, Jamieson DJ, Kissin DM. Cryopreserved oocyte versus fresh oocyte assisted reproductive technology cycles, United States, 2013. *Fertil Steril*. 2017 Jan;107(1):110–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.002.
16. Cruz M, Alecsandru D, Garcia-Velasco JA, Requena A. Use of granulocyte colony-stimulating factor in ART treatment does not increase the risk of adverse perinatal outcomes [Electronic resource]. *Reprod Biomed Online*. 2019 Dec;39(6):976–80. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.09.008.
17. Desjardins MK, Stephenson MD. «Information-rich» reproductive outcomes in carriers of a structural chromosome rearrangement ascertained on the basis of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2021;97(4):894–903.
18. Dondorp Wde Wert G. Innovative reproductive technologies: risks and responsibilities. *Hum. Reprod*. 2021;26(7):1604–160.
19. Du B, Takahashi K, Ishida GM, et al. Usefulness of intraovarian artery pulsatility and resistance indices measurement on the day of follicle aspiration for the assessment of oocyte quality. *Fertil Steril*. 2020;85(2):366–70.