

Критерії оцінки значущості відмінностей результатів залежно від дії факторів ризику при безплідді у подружніх пар

О. А. Щедров^{1,2}

¹Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

²Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: встановити критерії оцінки значущості відмінностей результатів залежно від дії чинника ризику при безплідді у подружніх пар та у разі застосування донорських ооцитів.

Матеріали та методи. 135 жінок були розподілені на клінічні групи. В основну групу увійшли жінки з прогресуючою вагітністю після донорства ооцитів ($n = 32$); у групу порівняння – жінки з прогресуючою вагітністю після екстракорпорального запліднення без донорських програм ($n = 53$), у групу контролю ($n = 50$) – умовно здорові жінок з вагітністю, що спонтанно настала, в природному менструальному циклі, з фізіологічним перебігом вагітності і пологів.

До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи.

Результати. Аналіз репродуктивного анамнезу засвідчив, що лише у 6% жінок II групи в анамнезі були мимовільні викидні. Жінки з донацією ооцитів, найімовірніше, не мали викиднів в анамнезі через значні порушення репродуктивної функції, що стало причиною первинного безпліддя у 72% жінок. Достовірної відмінності в кількості спроб екстракорпорального запліднення виявлено не було. Тобто для жінок, що зажадали донорства ооцитів, частота безуспішних спроб екстракорпорального запліднення не перевершувала таку порівняно з жінками без донорства ооцитів. Максимальне число спроб екстракорпорального запліднення у жінок з донорством ооцитів було 7, $Me = 2$, а для жінок з екстракорпоральним заплідненням без донорства ооцитів – 6, $Me = 1$.

Проте середнє значення було зіставним у жінок обох груп: $2,74 \pm 0,3$ vs. $2,23 \pm 0,27$; $p > 0,05$. Незважаючи на те, що у жінок з донацією ооцитів достовірно частіше виявлені в анамнезі чинники, що впливають переважно на ендокринну регуляцію репродуктивної функції, при аналізі передбачуваних причин безпліддя, що зажадали допоміжних репродуктивних технологій, достовірної відмінності також не було виявлено ($p > 0,05$). Для жінок з екстракорпоральним заплідненням, незалежно від необхідності донорства ооцитів, частота виявлення трубно-перитонеального, ендокринного або змішаного чинника безпліддя були зіставні.

Висновки. Неможливо однозначно передбачати, яким буде перебіг вагітності, якщо вона була запланованою, бажаною, такою, що настала на тлі вживання жіночих статевих гормонів, поліпшення стану реологій і агрегатних станів крові, профілактики дефіциту фолієвої кислоти і гіпергомоцистемії (I та II групи), або настала спонтанно, не заплановано, у 82% жінок умовно-здорових, але без прекоцепційної підготовки.

Отримані результати слід враховувати під час розроблення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Ключові слова: безпліддя, подружні пари, донорські ооцити, критерії оцінки, фактори ризику.

На сьогодні встановлено порядок надання медичної допомоги для ведення вагітності, пологів і післяпологового періоду. Проте украй затребуваними залишаються допоміжні репродуктивні технології (ДРТ), для яких також регламентовані можливості медичних заходів [1–3].

Пройшло майже півстоліття як у 1976 році застосували перше екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) у людини, а в 1978 році відбулося перше народження дитини після ЕКЗ. Сучасні методи ДРТ надають можливість використовувати донорські програми, особливо при безплідді в подружніх парах [7–9]. Водночас у деяких жінок після застосування донорських ооцитів (ДО) залишаються актуальними наступні аспекти, як рання діагностика порушень функціонального стану матково-ембріонально-плодово-хоріально-плацентарного кровотоку; інтегральна оцінка адаптаційно-регуляторних можливостей організму; прогнозування і доклінічна діагностика порушень гестації у I–III триместрах на підставі клінічних, ультразвукових і функціональних методів (проби серцево-дихального синхронізму) [10–12].

Незважаючи на значну кількість наукових публікацій у цьому напрямку, не можна вважати усі питання вирішеними, особливо в аспекті сучасної оцінки взаємозв'язку різних факторів ризику.

Мета дослідження: встановити критерії оцінки значущості відмінностей результатів залежно від дії факторів ризику при безплідді у подружніх пар та застосуванні ДО.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Усі 135 учасниць дослідження були розподілені на три клінічні групи. В основну групу були включені 32 жінки з прогресуючою вагітністю після ДО; у групу порівняння – 53 жінки з прогресуючою вагітністю після ЕКЗ без донорських програм. Група контролю була сформована із 50 умовно здорових жінок з вагітністю, що спонтанно настала, в природному менструальному циклі, з фізіологічним перебігом вагітності і пологів.

Критерії включення в основну групу: репродуктивний вік, бажана вагітність, вживання ДО унаслідок зниженого оваріального резерву.

Критерії включення в групу порівняння: репродуктивний вік, бажана вагітність, застосування ДРТ без ДО.

Критерії виключення для всіх груп: сурогатне материнство, інші показники для застосування ДО, окрім зниженого оваріального резерву, акушерська або екстрагенітальна патологія з високим ризиком декомпенсації.

До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На підставі отриманих даних нами були проаналізовані можливі зв'язки між особливістю ускладнене вагітності та адаптаційно-регуляторними особливостями організму у I–II триместрах вагітності, з обґрунтуванням вибраного методу розродження у жінок після ЕКЗ з ДО залежно від параметрів, що вивчаються, при вагітності.

Так, згідно з отриманими даними вік жінок ($M \pm SD$), яким було потрібно застосування ДРТ, був значно вищий ($32,58 \pm 3,65$ року; $p < 0,05$), ніж у групі контролю ($25,20 \pm 2,09$ року). Достовірної відмінності між віком жінок, що зажадали донорські яйцеклітини (ДЯ) ($32,34 \pm 3,92$ року), і віком жінок з ЕКЗ без ДЯ ($32,89 \pm 5,19$ року) виявлено не було ($p > 0,05$). Проте для оцінки перебігу вагітності було уточнено вік донора яйцеклітини, який становив $29,41 \pm 2,52$ року. Цей результат продемонстрував, що вік донора яйцеклітини був значно вищим, ніж у жінок групи контролю ($p < 0,05$), але достовірно нижче, ніж у жінок із ДО ($p < 0,05$).

Також було встановлено, що для жінок, що зажадали ДРТ, характерний вищий вік менархе ($13,03 \pm 0,26$ року), ніж у жінок з вагітністю, що спонтанно настала ($11,44 \pm 0,24$ року; $p < 0,05$). Більш того, для жінок з ДО вік менархе був достовірно вище ($13,81 \pm 0,37$ року), ніж у жінок з ЕКЗ без ДО ($12,25 \pm 0,25$ року; $p < 0,05$).

У жінок, яким було застосовано ДРТ, частота менструально-оваріальних порушень була значно вища, ніж у групі контролю, а саме: 22 (69%) в основній групі і 39 (74%) у групі порівняння. Була відсутня достовірність відмінностей при порівнянні частоти менструально-оваріальних порушень в анамнезі у жінок з ДО та жінками з ЕКЗ без ДО: OR = 0.790 [95%CI 0.301–2.073], RR = 0.934 [95%CI 0.703–1.241], NNT = 20.683, Se = 0.361, Sp = 0.583.

Порівняно з умовно-здоровими жінками з вагітністю (III група, контроль), що спонтанно настала, у жінок з ДО відзначена достовірна відмінність: OR = 19.8 [95%CI 6.033–64.985], RR = 6.875 [95%CI 2.898–16.308], NNT = 1.702, Se = 0.815, Sp = 0.818.

Проте у жінок з ЕКЗ без ДО (II група) частота менструально-оваріальних порушень була ще більш виражена порівняно з умовно-здоровими жінками із спонтанною вагітністю – 74%, ніж у жінок з ДО: OR = 25.071 [95%CI 8.283–75.887], RR = 7.358 [95%CI 3.154–17.166], NNT = 1.573, Se = 0.886, Sp = 0.763.

У жінок із ДО вік сексуального дебюту ($22,43 \pm 0,97$), як і у жінок з ЕКЗ без ДО ($20,43 \pm 0,63$), був достовірно вище, ніж у жінок з вагітністю, що спонтанно настала ($18,57 \pm 0,4$). У цьому дослідженні асоціацій з віком сексуального дебюту і необхідністю вживання донорства ооцитів виявлено не було. Проте в подальших дослідженнях такий аспект представляє інтерес для обґрунтування і можливого пояснення зниженого оваріального резерву і віку сексуального дебюту.

Зв'язки між переважним методом контрацепції і необхідністю застосування ДО у жінок у справжньому дослідженні виявлено не було.

Заслугове на увагу аналіз гінекологічного анамнезу. Відмітною особливістю жінок з ДО була перевага частоти первинного безпліддя порівняно з жінками з ЕКЗ без ДО і ДЯ: OR = 4.969 [95%CI 1.907–12.947], RR = 2.116 [95%CI 1.372–3.265], NNT = 2.638, Se = 0.561, Sp = 0.795.

Було встановлено середній зв'язок між первинним безпліддям і необхідністю ДО (табл. 1): критерій хі-квадрат = 11.486 ($p < 0,01$).

На початку нашого дослідження ми передбачали, що у жінок з ДО будуть достовірніше частіше переважати ендоскопічні (коагуляція тканини яєчника) або фармакологічні методи лікування, які і пояснюватимуть якоюсь мірою зниження овариального резерву. Проте всупереч нашим гіпотезам у жінок з ДО були виявлені в анамнезі лише кісти яєчників, що вимагали ендоскопічних хірургічних маніпуляцій, але з коагуляцією ложа видаленої кісти: $NNT = 4.0$, $Se = 1.0$, $Sp = 0.688$.

Також було встановлено відносно сильний зв'язок між цистектомією в анамнезі і необхідністю ДО (табл. 2): критерій χ^2 -квадрат = 14.627 ($p < 0,01$). Не було виявлено аналогічних зв'язків, очікуваних та передбачуваних нами, між спайковим процесом малого таза, коагуляцією вогнищ ендометріозу, ендометріозом, синдром полікістозу яєчників (СПКЯ), діатермокаутеризацією або дрільнігом тканини яєчника у жінок із СПКЯ, вживанням агоністів гонадоліберинів, тубектомії і необхідністю застосування ДО.

Зазначений результат вимагає подальшого вивчення, оскільки у справжнє дослідження були включені жінки, яким було проведено ЕКЗ з ДО.

Під час оцінювання екстрагенітального анамнезу було встановлено, що лише для жінок з ДО була характерна наявність важкого перебігу дитячих інфекцій, перенесених в пубертатному періоді: $NNT = 8.0$, $Se = 1.0$, $Sp = 0.654$ порівняно з групою контролю.

Встановлено середній зв'язок між важким перебігом дитячих інфекцій, перенесених в пубертатному періоді, і необхідністю ДО (табл. 3): критерій χ^2 -квадрат = 6.952 ($p < 0,01$). Враховуючи відсутність цього ускладнення у жінок II і III груп, OR і RR визначити не представилося можливим.

Таблиця 1

Взаємозв'язок між первинним безпліддям і донорством ооцитів та ембріонів порівняно з жінками без ДО

<i>Критерії оцінки значущості відмінностей результатів залежно від дії чинника ризику</i>		
Найменування критерію	Значення критерію	Рівень значущості
Критерій χ^2 -квадрат	11,486	$p < 0,01$
Критерій χ^2 -квадрат з поправкою Йейтса	10,018	$p < 0,01$
Критерій χ^2 -квадрат з поправкою на правдоподібність	11,782	$p < 0,01$
Точний критерій Фішера (двосторонній)	0,00084	$p < 0,05$
Мінімальне значення очікуваного явища – 15.44		
<i>Критерії оцінки сили зв'язку між чинником ризику і результатом</i>		
Критерій ϕ Критерій V Крамера Критерій K Чупрова	0,368	середня
Коефіцієнт зв'язаності Пірсона (C)	0,345	середня
Нормоване значення коефіцієнта Пірсона (C')	0,488	відносно сильна

Таблиця 2

Взаємозв'язок між цистектомією в анамнезі і ДО порівняно з жінками без ДО

<i>Критерії оцінки значущості відмінностей результатів залежно від впливу чинника ризику</i>		
Найменування критерію	Значення критерію	Рівень значущості
Критерій Хі-квадрат	14.627	$p < 0,01$
Критерій Хі-квадрат з поправкою Йейтса	11.841	$p < 0,01$
Критерій Хі-квадрат з поправкою на правдоподібність	NaN	$p > 0,05$
Точний критерій Фішера (двосторонній)	0.00022	$p < 0,05$
Мінімальне значення очікуваного явища – 3.01		
<i>Критерії оцінки сили зв'язку між чинником ризику і результатом</i>		
Критерій ϕ Критерій V Крамера Критерій K Чупрова**	0.415	відносно сильна
Коефіцієнт зв'язаності Пірсона	0.383	середня
Нормоване значення коефіцієнта Пірсона (C')	0.542	відносно сильна

NaN (англ. Not-a-Number, «нечисло»)

Таблиця 3

Взаємозв'язок між важким перебігом дитячих інфекцій, перенесених в пубертатному періоді, і ДО та ембріонів порівняно з жінками без ДО

<i>Критерії оцінки значущості відмінностей результатів залежно від дії чинника ризику</i>		
Найменування критерію	Значення критерію	Рівень значущості
Критерій Хі-квадрат	6.952	$p < 0,01$
Критерій Хі-квадрат з поправкою Йейтса	4.444	$p < 0,05$
Критерій Хі-квадрат з поправкою на правдоподібність	NaN	$p > 0,05$
Точний критерій Фішера (двосторонній)	0.01776	$p < 0,05$
Мінімальне значення очікуваного явища – 1.51		
<i>Критерії оцінки сили зв'язку між чинником ризику і результатом</i>		
Критерій ϕ Критерій V Крамера Критерій K Чупрова**	0.286	середня
Коефіцієнт зв'язаності Пірсона (C)	0.275	середня
Нормоване значення коефіцієнта Пірсона (C')	0.389	середня

NaN (англ. Not-a-Number, «нечисло»)

Надмірна маса тіла була виявлена лише у жінок I–II груп. Достовірної переваги в частоті надлишку маси тіла виявлено не було, а саме: OR = 1.298 [95%CI 0.406–4.155], RR = 1.242 [95%CI 0.472–3.255], NNT = 27.355, Se = 0.429, Sp = 0.634.

Аналогічні дані отримані під час аналізу частоти гіпотиреозу:

OR = 1.504 [95%CI 0.517–4.380], RR = 1.472 [95%CI 0.632–3.428], NNT = 12.471, Se = 0.471, Sp = 0.647.

Під час аналізу репродуктивного анамнезу з'ясувалося, що лише у 6% жінок II групи в анамнезі були мимовільні викидні. Жінки з ДО, найімовірніше, не мали викиднів в анамнезі внаслідок значних порушень репродуктивної функції, що стало причиною первинного безпліддя у 72% жінок.

Достовірної відмінності у кількості спроб ЕКЗ виявлено не було. Тобто для жінок, що зажадали ДО, частота безуспішних спроб ЕКЗ не перевершувала таку проти жінок без ДО. Так, максимальне число спроб ЕКЗ у жінок з ДО було 7, Me = 2, а для жінок з ЕКЗ без ДО максимальне число спроб ЕКЗ – 6, Me = 1. Проте середнє значення було зіставним у жінок обох груп: $2,74 \pm 0,3$ vs. $2,23 \pm 0,27$ ($p > 0,05$).

Незважаючи на те, що у жінок з ДО достовірно частіше виявляли в анамнезі чинники, що впливають переважно на ендокринну регуляцію репродуктивної функції, під час аналізу передбачуваних причин безпліддя, що вимагали застосування ДРТ, достовірної відмінності також не було виявлено ($p > 0,05$). Для жінок з ЕКЗ, незалежно від необхідності ДО, частота виявлення трубно-перитонеального, ендокринного або змішаного чинника безпліддя були зіставні.

Значний інтерес представляє аналіз прекоцепційного консультування у жінок всіх клінічних груп. Встановлено, що жінки, які чекали ЕКЗ, в абсолютному числі були зацікавлені в настанні вагітності та на 100% виконували всі призначення акушерів-гінекологів. Отже, у жінок з ДРТ незалежно від ДО або без нього у 100% проводилася прекоцепційна підготовка. У жінок без ДРТ прекоцепційна підготовка здійснювалася лише значно рідше – у 18% жінок ($p < 0,05$).

Більш того, прекоцепційна підготовка у жінок із ДРТ, незалежно від наявності або відсутності ДО, була індивідуалізована і включала призначення гестагенів, естрогену, низькомолекулярних гепаринів, антитромбоцитарних дезагрегантів, фолієвої кислоти і полівітамінів.

ВИСНОВКИ

Отже, неможливо однозначно передбачати, яким буде перебіг вагітності, якщо вона була запланованою, бажаною, такою, що настала на тлі прийому жіночих статевих гормонів, поліпшення станів реологій і агрегатних крові, профілактики дефіциту фолієвої кислоти і гіпергомоцистемії (I–II групи), або що настала спонтанно, не заплановано, у 82% жінок умовно-здорових, але без прекоцепційної підготовки.

Отримані результати необхідно враховувати при розробці алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів

Criteria of estimation of significance of differences of results depending on matrimonial pair have actions of risk factors at infertility

O. A. Shchedrov

The objective: to set the criteria of estimation of significance of differences of results depending on the action of risk factor at infertility at matrimonial pair and application of donor oocytes.

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

Materials and methods. 135 women were up-diffused on three clinical groups. In a basic group 32 women were plugged with making progress pregnancy after the oocyte donation, a group comparisons are 53 women with making progress pregnancy after in vitro fertilization without the donor programs. A control group was formed with 50 esse of healthy women with spontaneously coming pregnancy in the natural menstrual loop, with the physiological course of pregnancy and births.

Clinical, laboratory, instrumental and statistical methods were plugged in the complex of the conducted researches.

Results. It turned out at the analysis of reproductive anamnesis, that only in 6% women of the II group there were involuntary abortions in anamnesis. Women from oocyte donation, more credible than all, did not have abortions in anamnesis through considerable violations of reproductive function, that appeared reason of primary infertility in 72% women. Reliable difference in an amount the attempts in vitro fertilization discovered it was not. That for women which requested the oocyte donation, frequency of unsuccessful attempts in vitro fertilization did not excel such as compared to women without the oocyte donation. A maximal number of attempts in vitro fertilization women with the oocyte donation had 7, $Me=2$, and for women with in vitro fertilization without the oocyte donation maximal number of attempts in vitro fertilization – 6, $Me=1$.

However, a mean value appeared comparable for the women of both groups: $2,74 \pm 0,3$ vs. $2,23 \pm 0,27$, $p > 0,05$. Without regard to that for women from oocyte donation for certain more frequent found out in anamnesis factors which influence mainly on the endocrine adjusting of reproductive function, at the analysis of predictable reasons of infertility, which requested assisted reproductive technologies, reliable difference it was not discovered also ($p > 0,05$). For women with in vitro fertilization, independent of necessity of oocyte donation, frequency of exposure tuboperitoneal, endocrine or mixed factor of infertility were comparison.

Conclusions. It is impossible simply to provide for, which motion of pregnancy will be, if it was planned, desired, such, which came on a background the reception of female sex hormones, improvement of the states of rheology and aggregate to blood, prophylaxes of deficit of folic acid and hyperhomocysteinimnia (I–II of group), or that came spontaneously, it is not planned, in 82% women de bene esse healthy, but off preconception preparation.

The got results must be taken into account at development of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures.

Keywords: *infertility, matrimonial bets, donor oocytes, criteria of estimation, risk factors.*

Відомості про автора

Щедров Андрій Олександрович – Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

ORCID: 0000-0002-1737-9171; e-mail: retyash@email.ua

Information about the author

Shchedrov Andrey O. – Karazin Kharkiv national university

ORCID: 0000-0002-1737-9171; e-mail: retyash@email.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Akanksha, Mehta, 2021. Limitations and barriers in access to care for male factor infertility / Mehta Akanksha, Ajay K. Nangia, James M. Dupree, James F. Smith. // *Fertil Steril.*:2:1128–37.
2. Aparicio-Ruiz, B., 2022. Automatic time-lapse instrument is superior to single-point morphology observation for selecting viable embryos: retrospective study in oocyte donation / B. Aparicio-Ruiz, N. Basile, S Pérez Albalá, F Bronet, J Remohí, M Meseguer // *Fertil Steril.*:5:1379–85.
3. Araujo Júnior, E., 2020. Three-dimensional power Doppler placental vascularisation indices in early pregnancy: a pilot study / E. Araujo Júnior, L.M. Nardoza, P.M. Nowak, L.C. Rolo, H.A. Guimarães Filho, A.F. Moron // *Journal of Obstetrics and Gynaecology*:4:283–95.

4. Balayla, Jacques, 2023. Neurodevelopmental Outcomes After Assisted Reproductive Technologies / Jacques Balayla, Odile Sheehy, Fraser, William D., Séguin, Jean R., Jacquetta Trasler, Monnier Patricia, Mac Leod, A. Andrea, Simard, Marie-Noëlle, Gina Muckle, Anick Bérard // *Obstetrics & Gynecology*:129:2:265–72.
5. Banker, M., 2022. Pregnancy outcomes and maternal and perinatal complications of pregnancies following in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection using own oocytes, donor oocytes, and vitrified embryos / M. Banker, V. Mehta, D. Sorathiya, M. Dave, S. Shah // *A prospective follow-up study*:3:241-9.
6. Blake, L., 2024. Gay father surrogacy families: relationships with surrogates and egg donors and parental disclosure of children's origins / L. Blake, N. Carone, J. Slutsky, E. Raffanella, A.A. Ehrhardt, S. Golombok / *Fertil Steril.*:7:1503-9.
7. Blázquez, 2023. A. Is oocyte donation a risk factor for preeclampsia? A systematic review and meta-analysis / A. Blázquez, D. García, A. Rodríguez, R. Vassena, F. Figueras, V. Vernaeve// *Assist Reprod Genet.*:7: 855-63.
8. Brinton, L.A., 2022. Fertility drugs and the risk of breast and gynecologic cancer / L.A. Brinton, V.V. Sahasrabudde, D. Scoccia // *Semin Reprod Med.*:6:131– 45.
9. Camilla, W. Rich., 2023. Addressing the emotional barriers to access to reproductive care / Camilla, W. Rich, Alice D. Domar // *Fertil Steril.*:5:1124–7.
10. Carone, N., 2024. Italian gay fathers' experiences of transnational surrogacy and their relationship with the surrogate pre- and post-birth / N. Carone, R. Baiocco, V. Lingardi // *Reprod Biomed Online*:10:181-90.
11. Carter, E. B., 2024. The Impact of Chorionicity on Maternal Pregnancy Outcomes / E.B. Carter, K.C. Bishop, K.R. Goetzinger, M.G. Tuuli, A.G. Cahill // *Am J Obstet Gynecol*:13:P.390-9.
12. Caserta, D., 2023. Maternal and perinatal outcomes in spontaneous versus assisted conception twin pregnancies / D. Caserta // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*: 4: 64–9.