

УДК 618.177 – 089.888:611.013:612.631

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ОЦЕНКА ПРЕДИКТОРОВ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ МЕТОДА ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ И ПЕРЕНОСА ЭМБРИОНА

Зазулина Я. А.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия, e-mail: olvidar1103@gmail.com

Цель: выявить факторы, влияющие на результативность метода ЭКО и ПЭ на этапе имплантации эмбриона и различных этапах индуцированной беременности. **Материал и методы:** проанализированы данные 318 циклов ЭКО и ПЭ. В четырех группах сравнения, сформированных согласно исходу программы (отсутствие беременности, потеря беременности до 12 недель, потеря беременности после 12 недель, рождение живого ребенка) с помощью дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса, анализа таблиц сопряженности и метода мультиномиальной логистической регрессии, выявлены факторы, значимо связанные с результатом лечения бесплодия с помощью ЭКО и ПЭ на этапе имплантации эмбриона (снижение овариального резерва, момент переноса эмбрионов в полость матки), развития гестации до 12 недель (совпадение более 2 локусов системы HLA в супружеской паре) и развития гестации после 12 недель (никотиновая зависимость супругов). Согласно полученному уравнению мультиномиальной логистической регрессии, предикторами общей результативности метода ЭКО и ПЭ являются общее число полученных эмбрионов хорошего качества и момент переноса эмбрионов в полость матки.

Ключевые слова: ЭКО и ПЭ, предикторы результативности.

DIFFERENTIATED ASSESSMENT OF IN VITRO FERTILIZATION AND EMBRYO TRANSFER EFFECTIVENESS PREDICTORS

Zazulina Y. A.

Samara State Medical University, Samara, Russia, e-mail: olvidar1103@gmail.com

Objective: to educe factors that affect the outcome of IVF and ET at the stage of embryo implantation and various stages of induced pregnancy. **Materials and methods:** 318 cycles of IVF and ET data were analyzed. In the four comparison groups, formed according to the outcome of the program (the absence of pregnancy, pregnancy loss before 12 weeks, pregnancy loss after 12 weeks, live birth) using Kruskal-Wallis analysis of variance test, analysis of contingency tables and the method of multinomial logistic regression, were identified factors significantly associated with outcome of infertility treatment with IVF and ET at the stage of embryo implantation (diminished ovarian reserve, embryos transfer into the uterine cavity time), gestation development before 12 weeks (more than 2 HLA system loci matches in a married couple) and pregnancy development after 12 weeks (nicotine addiction of a married couple). According to the obtained multinomial logistic regression equation, the total number of obtained good quality embryos and the time of the embryos transfer into the uterine cavity are defined as IVF and ET methods effectiveness predictors .

Keywords: IVF and ET, predictors of effectiveness.

По данным отчета Российской ассоциации репродукции человека за 2012 год лишь 27,4 % реализованных протоколов экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов в полость матки (ЭКО и ПЭ) завершаются родами [1]. По данным отчета Американского общества вспомогательных репродуктивных технологий (SART) за 2012 год частота рождения живых детей в циклах ЭКО/ИКСИ при расчете на перенос эмбриона составила 23,16 % [5].

В условиях недостаточно высокой эффективности и значительной ресурсоемкости вспомогательных репродуктивных технологий актуальным является поиск факторов,

обеспечивающих наступление и благоприятное завершение индуцированной в результате ЭКО и ПЭ беременности. Исследования, посвященные поиску предикторов результативности вспомогательных репродуктивных технологий, в большинстве случаев рассматривают в качестве исхода лечения клиническую беременность [2, 3, 4]. Данный подход ограничивает возможность детерминации факторов, являющихся ранними предикторами формирования гестационных осложнений и потерь индуцированной беременности на различных ее этапах. Коррекция модифицируемых предикторов результативности метода ЭКО и ПЭ, а также формирование и дифференцированное сопровождение групп риска на основании наличия неуправляемых неблагоприятных прогностических факторов являются резервом повышения эффективности вспомогательных репродуктивных технологий.

Цель исследования: выявить факторы, влияющие на результативность метода ЭКО и ПЭ на этапе имплантации эмбриона и различных этапах индуцированной беременности.

Материал и методы исследования

В исследовании участвовали 318 супружеских пар, пациентов ГБУЗ «Самарский областной центр планирования семьи и репродукции» (директор – д.м.н. О. В. Тюмина), проходивших лечение бесплодия методом ЭКО/ИКСИ и ПЭ в 2013 году. Критериями исключения являлись: использование яйцеклеток и/или сперматозоидов донора, незавершенный протокол ЭКО и ПЭ, отсутствие данных об исходе наступившей в результате ЭКО и ПЭ беременности. В качестве исхода программы рассматривались 4 градации последнего: отсутствие беременности, самопроизвольный аборт до 12 недель беременности, потеря беременности в сроке более 12 недель, рождение живого ребенка. В каждом клиническом случае проводилась регистрация анамнестических, физикальных, лабораторных, инструментальных параметров супружеской пары, а также данных протоколов стимуляции суперовуляции, пункции фолликулов, протоколов оплодотворения, культивирования и переноса эмбрионов. Статистический анализ данных выполнен в Центре «Биостатистика» под руководством доцента, к.т.н. Леонова В. П. Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистических пакетов SAS 9.3, STATISTICA 10 и IBM-SPSS-22. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось, равным 0,05. Проверка нормальности распределения значений количественных признаков в группах сравнения проводилась с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка, Крамера фон Мизеса и Андерсона-Дарлинга. При отсутствии нормального распределения для сравнения центральных параметров групп использовались дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса с ранговыми метками Вилкоксона и критерий Ван дер Вардена. Deskриптивные статистики

представлены в тексте как $M \pm m$, где M – среднее, а m – ошибка среднего. Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводилось с использованием анализа парных таблиц сопряженности согласно критерию Пирсона χ^2 и V -коэффициенту Крамера. Результирующая интегративная оценка преликторов результативности метода ЭКО и ПЭ проводилась с помощью метода мультиномиальной логистической регрессии.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе реализации программ экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона в полость матки в изучаемой нами группе пациентов были достигнуты следующие результаты лечения: в 47 % наблюдений (151/318) беременность не наступила, в 13 % наблюдений (40/318) регистрировалась потеря беременности в сроке до 12 недель, в 2 % наблюдений (5/318) имели место потери беременности позже 12 недель, 38 % реализованных протоколов ЭКО и ПЭ (122/318) закончились рождением живых детей. В соответствии с результатами лечения пациенты были разделены на 4 группы сравнения. Средний возраст пациенток составил $33,78 \pm 0,36$ года, $32,32 \pm 0,66$ года, $30,6 \pm 1,83$ лет и $32,67 \pm 0,35$ года в первой, второй, третьей и четвертой группах, соответственно. В результате оценки анамнестических, физикальных, лабораторных, инструментальных параметров супружеских пар в группах сравнения были выявлены значимые различия по некоторым исходным клиническим параметрам (возраст пациентки, наличие снижения овариального резерва, хронической никотиновой интоксикации и совпадения более 2 локусов системы HLA в супружеской паре) и параметрам реализации программы ЭКО и ПЭ (число полученных ооцитов, число ооцитов M2, число оплодотворенных ооцитов, число полученных эмбрионов, число эмбрионов хорошего качества, число бластоцист, момент переноса эмбрионов в полость матки). Дескриптивные статистики и достигнутые уровни статистической значимости по перечисленным параметрам представлены в таблице 1, где группы сравнения закодированы следующим образом: «1» – отсутствие беременности, группа «2» – потеря беременности до 12 недель, «3» – потеря беременности в сроке более 12 недель, «4» – рождение живого ребенка.

Таблица 1

Значимые взаимосвязи основных клинических параметров пациентов с исходом программы ЭКО и ПЭ

| Клинический параметр | Групповые средние (в объеме наблюдений) | | | | Уровни значимости «р» по критериям | |
|----------------------|--|---|---|---|---------------------------------------|----------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | Краскела-Уоллиса | Вандер Вардена |
| | | | | | | |

| | | | | | | |
|---|---|---------------|--------------|----------------|--|---------|
| Возраст пациентки (годы) | 33,77 (151) | 32,32 (40) | 30,60 (5) | 32,67 (122) | 0,0395 | 0,0352 |
| Число полученных ооцитов | 9,08 (136) | 10,27 (37) | 20,75 (4) | 11,38 (112) | 0,0018 | 0,0010 |
| Число ооцитов M2 | 7,28 (136) | 8,24 (37) | 12,00 (3) | 9,23 (113) | 0,0028 | 0,0033 |
| Число оплодотворенных ооцитов | 5,13 (136) | 5,81 (37) | 8,33 (3) | 6,65 (113) | 0,0015 | 0,0019 |
| Число полученных эмбрионов | 6,04 (136) | 6,89 (37) | 9,66 (3) | 7,57 (113) | 0,0030 | 0,0030 |
| Число эмбрионов хорошего качества | 0,82 (131) | 1,20 (35) | 2,66 (3) | 1,39 (111) | <0,0001 | <0,0001 |
| Число бластоцист | 0,57 (125) | 1,06 (32) | 1,00 (2) | 1,17 (94) | 0,0088 | 0,0207 |
| | Уровень значимости p согласно критерию χ^2 | | | | Значение V-критерия Крамера | |
| Хроническая никотиновая интоксикация пациентки | <0,0001 | | | | 0,3147 | |
| Хроническая никотиновая интоксикация супруга | 0,0466 | | | | 0,1583 | |
| Снижение овариального резерва | 0,0037 | | | | 0,2058 | |
| Совпадение более 2 локусов системы HLA у супругов | 0,0158 | | | | 0,1804 | |
| Момент переноса эмбрионов в полость матки | 0,0020 | | | | 0,1748 | |

Развернутый анализ таблиц сопряженности позволил провести дифференцированную оценку выявленных значимых взаимосвязей согласно этапам реализации программы ЭКО и ПЭ. Как демонстрируют данные таблицы 1, необходимый уровень статистической значимости $p < 0,05$, доказывающий наличие взаимосвязи качественного параметра пациентов и исхода программы ЭКО и ПЭ, достигнут для относительно управляемых факторов никотиновой зависимости в супружеской паре и момента переноса эмбрионов в полость матки, а также для неуправляемых факторов снижения овариального резерва и совпадения более 2 локусов системы HLA у супругов. Интенсивность выявленных взаимосвязей

оценивается величиной V-критерия Крамера, принимающего значения от 0 (нет связи) до 1 (функциональная связь). Согласно таблице 1, интенсивность статистически значимых взаимосвязей отдельных клинических параметров с исходом лечения относительно невелика. Наибольшее значение V-критерия Крамера, равное 0,3147, выявлено при исследовании случаев никотиновой зависимости пациентки. Доля курящих пациенток в данном исследовании составила 2,5 % (8/318), при этом у 5 пациенток беременность в результате ЭКО и ПЭ не наступила, в 2 случаях имели место потери беременности в сроке более 12 недель, лишь в 1 случае индуцированная беременность закончилась рождением живого ребенка. При детальном анализе таблицы сопряженности фактора никотиновой зависимости пациентки и исхода лечения выяснилось, что максимальный вклад в итоговую статистику Пирсона χ^2 (27,926/31,4994) вносят случаи потери беременности свыше 12 недель у курящих женщин. В случаях отсутствия беременности в результате ЭКО и ПЭ фактор никотиновой зависимости не вносил значимого вклада в итоговую статистику (0,0098 и 0,3799 из 31,4994 для некурящих и курящих женщин, соответственно). Выявленные закономерности подтвердились и при анализе таблицы сопряженности исхода лечения и факта курения супруга (10 случаев курения из 318), однако ввиду малого объема наблюдений полученные результаты должны быть подтверждены в исследованиях с большим объемом выборки.

Снижение овариального резерва регистрировалось у 77 из 318 пациенток (24,2 % наблюдений), из них в 50 случаях беременность не наступила, у 8 пациенток индуцированная беременность завершилась самопроизвольным абортом до 12 недель, в 19 случаях исходом гестации было рождение живого ребенка. При анализе таблицы сопряженности прямая связь сниженного овариального резерва с неблагоприятным исходом лечения в наибольшей степени проявилась для случаев отсутствия беременности в результате ЭКО и ПЭ (вклад в итоговую статистику χ^2 4,9382 из 13,4635).

В 60 случаях из 318 (18,87 % наблюдений) выявлены совпадения более 2 локусов системы HLA в супружеской паре. Данные таблицы сопряженности исхода лечения с фактором совпадения более 2 локусов системы HLA в супружеской паре свидетельствуют о том, что связь данного параметра с исходом лечения в наибольшей степени проявляется в случаях потери индуцированной беременности до 12 недель (вклад в итоговую статистику χ^2 случаев аборта до 12 недель при наличии совпадений более 2 локусов системы HLA у супругов составляет 5,5172 из 10,3461, положительная связь). В то же время связь данного фактора с частотой наступления индуцированной беременности минимальна (вклад в итоговую статистику Пирсона 0,0186 и 0,08 из 10,3461 для случаев отсутствия и наличия совпадений при отсутствии индуцированной беременности, соответственно).

Перенос эмбрионов в полость матки в исследуемой группе в 21,13 % случаев был произведен на 2-е сутки, в 43,66 % случаев – на 3-и сутки, в 0,7 % случаев – на 4-е сутки, в 34,51 % случаев – на 5-е сутки эмбрионального развития. При анализе таблицы сопряженности связь момента переноса эмбрионов с исходом лечения манифестировала в наибольшей степени в случаях трансфера на 5 сутки: выявлена прямая связь переноса эмбриона на стадии бластоцисты с рождением живого ребенка (вклад в статистику Пирсона 4,8981 из 26,0211), а также интенсивная обратная связь данного фактора с отсутствием в результате ЭКО и ПЭ беременности (вклад в статистику χ^2 6,2191 из 26,0211). В случае переноса эмбрионов на 2-е сутки развития выявлялась сильная обратная связь данного фактора с благоприятным исходом гестации (вклад 5,5912 из 26,0211), менее интенсивная прямая связь с отсутствием беременности (2,8199 из 26,0211) и прерыванием индуцированной беременности до 12 недель (вклад в статистику Пирсона 1,2962). В случае переноса эмбрионов на 3-и сутки получены противоречивые данные: прямая связь с отсутствием беременности (1,0828 из 26,0211) и слабые обратные связи как с прерыванием индуцированной беременности до 12 недель (1,6449 из 26,0211), так и с рождением живого ребенка (0,1254 из 26,0211).

Результирующая оценка взаимосвязи клинических параметров супружеской пары и данных протоколов реализации программы ЭКО и ПЭ с исходом лечения бесплодия проведена в нашем исследовании с помощью метода мультиномиальной логистической регрессии. В качестве зависимой переменной рассматривался исход программы ЭКО и ПЭ (4 градации: отсутствие беременности, потеря беременности до 12 недель, потеря беременности после 12 недель, рождение живого ребенка). В качестве независимых переменных рассматривались анамнестические, физикальные, лабораторные, инструментальные параметры супружеской пары, а также данных протоколов стимуляции суперовуляции, пункции фолликулов, протоколов оплодотворения, культивирования и переноса эмбрионов. Параметры полученного уравнения множественной логистической регрессии представлены в таблице 2.

Таблица 2

Данные оценки предикторов результативности метода ЭКО и ПЭ с помощью метода мультиномиальной логистической регрессии

| Предиктор | Коэффициент регрессии | SE | Wald χ^2 | p | Станд. коэффициент уравнения регрессии |
|-------------|-----------------------|--------|---------------|---------|--|
| Интерсепт 1 | 1,7425 | 0,4269 | 16,6623 | <0,0001 | |
| Интерсепт 2 | 2,3265 | 0,4383 | 28,1715 | <0,0001 | |
| Интерсепт 3 | 2,3654 | 0,4392 | 29,0110 | <0,0001 | |

| | | | | | | |
|--------------------------|---------------------|---------|--------|---------|---------|---------|
| Число эмбрионов качества | полученных хорошего | -0,6155 | 0,1510 | 16,6114 | <0,0001 | -0,3219 |
| Момент эмбрионов матки | переноса в полость | -0,3301 | 0,1165 | 8,0244 | 0,0046 | -0,2013 |

Согласно представленным в таблице 2 данным, общая результативность метода ЭКО и ПЭ обусловлена факторами числа полученных эмбрионов хорошего качества и момента переноса эмбриона в полость матки. Процент конкордантности полученного уравнения составил 63,4 %, значение D-коэффициента Зоммера – 0,379. Отношение шансов для показателя общего числа полученных эмбрионов хорошего качества – 0,54 (95 % ДИ 0,402-0,727), для показателя момента переноса эмбрионов в полость матки – 0,719 (95 % ДИ 0,572-0,903).

Выводы

1. Выявлены предикторы результативности метода ЭКО и ПЭ на этапах имплантации эмбриона (снижение овариального резерва, момент переноса эмбрионов), развития гестации до 12 недель (совпадение более 2 локусов системы HLA супружеской паре), развития гестации после 12 недель (никотиновая зависимость супругов).
2. Определены предикторы общей результативности метода ЭКО и ПЭ (число полученных эмбрионов хорошего качества, момент переноса эмбрионов в полость матки).
3. Обоснована необходимость дифференцированного подхода к оценке факторов результативности согласно этапам реализации метода ЭКО и ПЭ.

Список литературы

1. Российская Ассоциация Репродукции Человека. Регистр ВРТ. Отчет за 2012 год. – СПб., 2014. – 36 с.
2. Factors predicting the cumulative outcome of IVF/ICSI treatment: a multivariable analysis of 2450 patients / Q.F. Cai [et al.] // Hum. Reprod. 2011. Vol. 26. No. 9. P. 2352–2540.
3. Templeton prediction model underestimates IVF success in an external validation/ L.L. van Loendersloot [et al.] // Reproductive Biomedicine Online. 2011. Vol. 22. P. 597-602.
4. Individualized decision-making in IVF: calculating the chances of pregnancy / L.L. van Loendersloot [et al.] // Hum. Reprod. 2013. Vol. 28. No. 11. P. 2972–2980.
5. Society for assisted reproductive technology/ SART national summary. 2012. URL: http://www.sart.org/find_frm.html (Access date 18.03.15).

Рецензенты:

Целкович Л. С., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара;

Линева О. И., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара.