

**Я.А. ЗАЗУЛИНА**

Самарский государственный медицинский университет

**ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТА ПРОГРАММЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ НА ЭТАПЕ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ СУПРУЖЕСКОЙ ПАРЫ**

С помощью метода мультиномиальной логистической регрессии проведена интегративная оценка исходных клинических параметров 318 супружеской пар на этапе подготовки к программе ЭКО. Определена прогностическая значимость факторов возраста пациентки (ОШ 1,064), живорождения в результате самопроизвольной беременности в анамнезе (ОШ 0,488), снижения овариального резерва (ОШ 2,589).

**Ключевые слова:** экстракорпоральное оплодотворение, прогностическая модель

*Зазулина Яна Александровна* - очный аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1 СамГМУ. E-mail: chary@yandex.ru

**Y.A. ZAZULINA**

Samara State Medical University

**PREDICTION MODEL IN OPTIMAL COUNSELING ON CHANCES OF A PREGNANCY AFTER IN VITRO FERTILIZATION**

*A total of 318 couples undergoing IVF were observed. The multinomial logistic regression model was specified for global process. The main outcome measures were: ongoing pregnancy, miscarriage before and after 12 weeks gestation, live birth. The significant explanatory variables for global process were female age (odds ratio 1,064), previous live births (odds ratio 0,488), diminished ovarian reserve (odds ratio 2,589).*

**Keywords:** IVF, prognostic model

*Yana Zazulina* - Postgraduate student of the Obstetrics and Gynaecology Chair, Samara State Medical University. E-mail: chary@yandex.ru

Стратегия персонифицированной медицины в настоящее время рассматривается в качестве основного резерва повышения качества медицинской помощи. Одним из направлений данной стратегии является создание инструментов для индивидуального прогнозирования результативности высокотехнологичных методов лечения, сопряженных с высоким риском осложнений для пациента и требующих максимальной реализации ресурсов системы здравоохранения в целом. Внедрение в практику акушера-гинеколога объективных методов оценки индивидуальной вероятности удачного исхода программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов в полость матки (ЭКО) отвечает требованиям персонифицированной медицины и является одной из приоритетных задач современной репродуктологии [5].

**Цель исследования:** создание математической модели, позволяющей определять вероятность удачного исхода программы экстракорпорального оплодотворения на этапе прегравидарной подготовки супружеской пары.

**Материал и методы исследования**

В проспективном исследовании участвовали 318 пациентов ГБУЗ «Самарский областной центр планирования семьи и репродукции», проходивших лечение бесплодия методом ЭКО. В качестве критериев исключения рассматривались: использование в программе гамет донора, отсутствие этапа переноса эмбрионов в полость матки, отсутствие данных об исходе индуцированной беременности. В качестве исхода программы рассматривались: отсутствие беременности в результате ЭКО, потеря индуцированной беременности до 12 недель, потеря индуцированной беременности после 12 недель, живорождение в результате индуцированной беременности. В качестве потенциальных предикторов результата программы ЭКО регистрировались данные супружеской пары, выявляемые на этапе прегравидарной подготовки. Статистический анализ данных проводился в среде SAS 9.3. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным

0,05. Сравнение центральных параметров групп проводилось с помощью медианного критерия и критерия Ван дер Вардена. Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводилось с использованием анализа таблиц сопряженности согласно критерию Пирсона  $\chi^2$  и V-коэффициенту Крамера. Результирующая оценка предикторов неудачного исхода программы ЭКО проводилась с помощью метода мультиномиальной логистической регрессии.

### Результаты исследования

В исследуемой когорте пациентов в результате реализации программы ЭКО

были достигнуты следующие результаты: в 47% наблюдений (151/318) беременность не наступила (I группа сравнения), в 13% наблюдений (40/318) регистрировалась потеря беременности в сроке до 12 недель (II группа сравнения), в 2% наблюдений (5/318) – потеря беременности позже 12 недель (III группа сравнения), 38% реализованных протоколов ЭКО (122/318) закончились родами живым плодом (IV группа сравнения). Характеристика основных клинических параметров участников исследования на этапе прегравидарной подготовки представлена в таблицах 1 и 2.

Таблица 1  
**Характеристика исходных клинических данных участников исследования**

Клинический параметр	Медиана				Уровни значимости «р» по критериям	
	I	II	III	IV	Медианный критерий	Ван дер Вардена
Возраст пациентки (годы)	34	33	31	33	0,1414	0,0352
Возраст супруга (годы)	36	34	31	35	0,8550	0,4477
Длительность бесплодия (годы)	6	5,5	8	5	0,3211	0,2044
Число неудачных попыток ЭКО	0	0	1	0	0,2583	0,3636
ИМТ пациентки (кг/м <sup>2</sup> )	22,68	22,09	27,39	23,27	0,6880	0,2147
ФСГ (Ед/л)	6,96	6,5	5,06	6,24	0,0087	0,069
ФСГ/ЛГ	1,28	1,37	1,42	1,16	0,4019	0,1633

Таблица 2  
**Сравнительная характеристика участников исследования на этапе прегравидарной подготовки**

Клинический параметр	Абсолютное число наблюдений				Уровень значимости $\chi^2$	Коэффициент V Крамера
	I	II	III	IV		
Живорождение в результате ЭКО в анамнезе	6	0	0	4	0,6130	0,0754
Беременность в результате ЭКО в анамнезе	14	5	0	11	0,8036	0,0558
Живорождение в результате самопроизвольной беременности в анамнезе	20	2	0	20	0,2415	0,1148
Самопроизвольная беременность в анамнезе	62	17	0	53	0,2880	0,1088
Трубно-перитонеальное бесплодие	85	21	1	59	0,2824	0,1095
Ановуляторное бесплодие	47	14	1	48	0,4765	0,0885
Эндометриоз	52	13	1	38	0,8714	0,0472
Мужской фактор бесплодия	96	26	3	86	0,6638	0,0705
Снижение овариального резерва	50	8	0	19	0,0037	0,2058
Генетическая тромбофилия	45	11	2	27	0,4741	0,0888
Совпадение более 2 локусов системы HLA в супружеской паре	30	14	1	15	0,0158	0,1804
Седловидная матка	18	1	1	10	0,2391	0,1151
Миома матки	41	11	1	21	0,2395	0,1151
Хронический эндометрит	29	4	1	28	0,3568	0,1009

продолжение таблицы 2

Рубец на матке после операции кесарева сечения	5	0	0	2	0,5609	0,0804
Хронический аутоиммунный тиреоидит	8	2	0	6	0,9618	0,0302

Согласно полученным данным, с помощью стандартных методов дескриптивной статистики в группах сравнения не было выявлено значимых отличий по основным факторам, анализируемым на этапе прегравидарной подготовки. Данное обстоятельство обосновывает необходимость использования методов интегративной оценки как качественных, так и количественных параметров с учетом их взаимного влияния. Одним из таких методов является метод мультиномиаль-

ной логистической регрессии, использованный для построения прогностической модели результативности ЭКО на втором этапе нашего исследования. В качестве зависимой переменной рассматривался исход программы ЭКО с четырьмя градациями: отсутствие беременности, потеря беременности до 12 недель, потеря беременности после 12 недель, роды живым плодом в результате индуцированной беременности. Параметры полученного уравнения представлены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3

**Параметры уравнения мультиномиальной логистической регрессии для прогнозирования результата ЭКО и ПЭ**

Предиктор	Коэффициент регрессии	Стандарт. ошибка	Wald c <sup>2</sup>	P	Стандарт. коэффициент уравнения регрессии
Интерсепт (А)	-2,2689	0,9096	6,2225	0,0126	—
Интерсепт (В)	-1,7234	0,9057	3,6207	0,0571	—
Интерсепт (С)	-1,6529	0,9053	3,3336	0,0679	—
Возраст пациентки	0,0616	0,0278	4,9137	0,0266	0,1422
Роды живым плодом в результате самопроизвольной беременности в анамнезе	-0,7178	0,3429	4,3831	0,0363	-0,1347
Снижение овариального резерва	0,9512	0,2789	11,6343	0,0006	0,2247

Процент верных отнесений для полученного уравнения составил 59,0%, показатель D Зоммера – 0,217.

Таблица 4

**Характеристика предикторов результативности ЭКО и ПЭ**

Предиктор	Отношение шансов	95% доверительный интервал для отношения шансов	
		Нижняя граница	Верхняя граница
Возраст пациентки	1,064	1,007	1,123
Роды живым плодом в результате самопроизвольной беременности в анамнезе	0,488	0,249	0,955
Снижение овариального резерва	2,589	1,499	4,472

**Обсуждение полученных результатов**

Согласно полученным данным, основными прогностически значимыми факторами, выявляемыми на этапе подготовки супружеской пары к программе ЭКО, являются возраст пациентки, наличие

в анамнезе пациентки живорождения в результате самопроизвольной беременности и снижение овариального резерва. Согласно результатам сравнительного анализа модулей стандартизованных коэффициентов полученного уравне-

ния логистической регрессии, наиболее значимым предиктором является фактор снижения овариального резерва. Данное наблюдение согласуется с результатами исследования A. La Marca, проведенного в 2011 году: на основании результатов анализа данных 381 цикла ЭКО с помощью метода бинарной логистической регрессии автором была представлена математическая модель, включающая показатели возраста пациентки и уровня АМГ, обеспечивающая чувствительность 79,2% и специфичность 44,2% при прогнозировании живорождения в результате индуцированной беременности [1]. Параметры возраста пациентки и снижения овариального резерва также оказались основными компонентами прогностических моделей результативности ЭКО, представленных в исследованиях P.V. Maseelall [2], J.S. Younis [3], A. Khader [4], H.W.R. Li [6].

Полученная нами математическая модель обладает невысокой прогностической мощностью (показатель конкордантности уравнения регрессии составил 59,0%, показатель интенсивности выявленных взаимосвязей Sommer's D – 0,217), однако следует принять во внимание, что данные параметры оценивают точность отнесения предсказанного результата в одну из четырех градаций исхода программы ЭКО: отсутствие беременности, потеря индуцированной беременности до и после 12 недель, живорождение. Ограниченная прогностическая мощность уравнения мультиномиальной логистической регрессии в данном случае обосновывает целесообразность создания математических моделей с помощью метода бинарной логистической регрессии и использования двух наиболее значимых для клинической практики градаций зависимой переменной (наличие/от-

сутствие индуцированной беременности и/или живорождения).

### Выводы

Прогностически значимыми факторами, выявляемыми на этапе подготовки к программе ЭКО, являются: возраст пациентки (ОШ 1,064), роды живым плодом в результате самопроизвольной беременности в анамнезе (ОШ 0,488), снижение овариального резерва (ОШ 2,589). Прогностическое уравнение, построенное в результате анализа данных с помощью метода множественной логистической регрессии, может использоваться для первичной стратификации риска неудачного исхода программы ЭКО, а также в качестве основы для разработки более мощных прогностических инструментов.

### Список литературы

1. Anti-Mullerian hormone-based prediction model for a live birth in assisted reproduction. A. La Marca [et al.] // Reproductive BioMedicine Online. – 2011. №22. – P. 341–349.
2. Antral follicle count is a significant predictor of livebirth in in vitro fertilization cycles. P. V. Maseelall [et al.] // Fertil. Steril. – 2009. Vol. 91. № 4. –P. 1595–1597.
3. A simple multivariate score could predict ovarian reserve, as well as pregnancy rate, in infertile women. J.S. Younis [et al.] // Fertil. Steril. – 2010. Vol. 94. № 2. – P. 655–661.
4. External validation of anti-Mullerian hormone based prediction of live birth in assisted conception. A. Khader [et al.] // Journal of Ovarian Research. – 2013. Vol. 6. № 3. – P.1-6.
5. Prediction models in in vitro fertilization; where are we? A mini review. L.L. Loendersloot [et al.] // Journal of advanced research. – 2014. № 5. –P. 295–301.
6. Role of Baseline Antral Follicle Count and Anti-Mullerian Hormone in Prediction of Cumulative Live Birth in the First In Vitro Fertilisation Cycle: A Retrospective Cohort Analysis. H.W.R. Li [et al.] // PLoS ONE. – 2013. Vol. 8. № 4: e61095. doi:10.1371/journal.pone.0061095.