



Царева Н.В.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Прогнозирование вероятности наступления беременности у женщин с гипоплазией эндометрия, страдающих бесплодием маточного происхождения

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 05.10.2022

Принята: 17.10.2022

Контакты: tsariov_vp@mail.ru

Резюме

Цель исследования – разработать математическую модель для прогнозирования возможных исходов лечения маточного бесплодия при гипоплазии эндометрия.

С учетом высокой стоимости методик вспомогательных репродуктивных технологий разработка методов прогнозирования наступления беременности является актуальной. Путем построения логистической регрессионной модели нами определены следующие предикторы эффективности применения стандартной терапии (гормональной и/или ЭКО) маточного бесплодия при гипоплазии эндометрия: наличие в анамнезе безуспешных попыток ЭКО, величина экспрессии интегрина $\alpha v\beta 3$ и гена *HOXA10* в строме эндометрия и маркера *SUSD2* в железах эндометрия. Разработана математическая модель, позволяющая с чувствительностью 92,6% и специфичностью 72,6% проводить отбор пациенток с гипоплазией эндометрия для лечения по протоколам диагностики и лечения маточного бесплодия.

Ключевые слова: маточное бесплодие, гипоплазия эндометрия, прогнозирование наступления беременности

Natalia V. Tsareva

Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

Predicting the Probability of Pregnancy in Women with Endometrial Hypoplasia Suffering from Infertility of Uterine Origin

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 05.10.2022

Accepted: 17.10.2022

Contacts: tsariov_vp@mail.ru

Abstract

The purpose of the study is to develop a mathematical model for predicting possible outcomes of MB treatment in GE.

Taking into account the high cost of assisted reproductive technologies, the development of methods for predicting the onset of pregnancy is relevant. By constructing a logistic regression model, we determined the following predictors of the ineffectiveness of the use of standard therapy (hormonal and/or IVF) for uterine infertility in endometrial hypoplasia: the presence of unsuccessful IVF attempts in the anamnesis, the expression value of the integrin $\alpha\beta3$ and the gene NOHA10 in the endometrial stroma, the marker SUSD2 in the endometrial glands. A mathematical model has been developed that allows for the selection of patients with endometrial hypoplasia for treatment according to uterine infertility protocols with a sensitivity of 92.6% and a specificity of 72.6%.

Keywords: uterine infertility, endometrial hypoplasia, prediction of pregnancy

■ ВВЕДЕНИЕ

В большинстве уже опубликованных алгоритмов лечения маточного бесплодия (МБ) при гипоплазии эндометрия (ГЭ) отсутствуют четкие и понятные критерии индивидуального отбора женщин, позволяющие прогнозировать репродуктивные потери. Несмотря на пристальное внимание исследователей к методам терапии нарушений рецептивности эндометрия и прогнозированию исходов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), до сих пор полученные данные по установлению степени готовности слизистой матки к имплантации не обобщены, а критерии полностью не сформулированы [1]. Оценка вероятности наступления беременности должна предшествовать применению программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [2]. Результаты исследований, выполненных во многих лабораториях и центрах репродуктологии, подтверждают необходимость одновременного определения с этой целью нескольких факторов, влияющих на имплантационную восприимчивость эндометрия [3]. Метод бинарной логистической регрессии позволяет в полном объеме использовать высокоинформативные клиничко-анамнестические данные и иммуногистохимические (ИГХ) критерии рецептивности эндометрия для целенаправленного отбора пациенток с ГЭ для лечения МБ в соответствии с существующими клиническими протоколами или для комплексного лечения МБ с включением регенераторной клеточной терапии эндометриальными мезенхимальными стволовыми клетками (ЭМСК) [4].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать математическую модель для прогнозирования возможных исходов лечения маточного бесплодия при гипоплазии эндометрия.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 28 неродивших (основная группа) и 11 родивших (группа сравнения) после лечения (гормонального и/или ЭКО) в соответствии с существующими клиническими протоколами диагностики и лечения МБ женщин с ГЭ. Средний возраст у неродивших и родивших после лечения МБ женщин, включенных в исследование, был приблизительно одинаковым: 34,6 (33,0; 40,0) года и 34,5 (32,0; 40,0) года соответственно ($p > 0,05$).

У всех женщин по общепринятым методам проводились сбор анамнестических данных, определение индекса массы тела (ИМТ), клинико-гинекологическое и инструментальное обследование, трехмерное ультразвуковое исследование (УЗИ) эндометрия, гистологическое и ИГХ-исследование биопсийного материала эндометрия.

В качестве независимых переменных в пошаговый регрессионный анализ были включены показатели, значимо влияющие на возможность зачатия: возраст женщин, их ИМТ, наличие или отсутствие гипоменструального синдрома, ранних репродуктивных потерь и неэффективных попыток ЭКО в анамнезе, количество соматических и гинекологических заболеваний, толщина эндометрия по данным трехмерного УЗИ, данные ИГХ-исследования экспрессии маркеров рецептивности в строме и железах эндометрия – эстрогеновых рецепторов α (ЭР- α), рецепторов для прогестерона (ПР), интегрин $\alpha v \beta 3$, лейкоингибирующего фактора (ЛИФ), гена HOXA10 и маркера ЭМСК SUSD2.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакетов статистических программ Statistica 10.0 и SPSS Statistics (версия 17.0, SPSS Incorporation, США). При отклонении от закона нормального распределения данные указывали в виде медианы (Me) и квартилей (процентиль 25% – q1, процентиль 75% – q3). Качественные признаки представляли в виде абсолютного значения и относительной величины в процентах, оценку статистической значимости осуществляли с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). Для сравнения двух выборок применяли двусторонний тест Манна – Уитни. Нулевую гипотезу о равенстве выборок отвергали при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При определении вероятности наступления (или ненаступления) беременности у женщин с МБ при ГЭ использовали метод последовательного добавления переменных («Форвард»), когда программа пошаговой логистической регрессии по очереди рассматривает все возможные варианты включения в формулу новой переменной и/или удаления уже добавленных. Те переменные, добавление или удаление которых не улучшает или незначительно улучшает прогноз, отсеиваются, и анализ останавливается. Таким образом, осуществляется удобное для математических расчетов включение в модель минимального количества переменных, информативных в прогностическом отношении.

Пошаговая классификация программой вероятности прогнозируемых исходов (в группы отсутствия или наступления беременности) при МБ у женщин с ГЭ представлена в табл. 1.

Представляют интерес характеристики переменных, включенных пошагово в прогностическую модель. Из данных табл. 2 видно, что включение в модель на третьем и четвертом шаге логистической регрессии таких переменных, как безуспешные попытки ЭКО в анамнезе и экспрессия интегрин $\alpha v \beta 3$ в строме эндометрия, не увеличивает точность прогнозирования классификации новых случаев по исходам, но существенно повышает достоверность и правдоподобие разработанной модели. В результате модель прошла более строгий отбор многомерности связи с эффектами взаимодействия. Поэтому конечный вариант полученной математической модели прогнозирования имеет лучшую объяснительную способность. Если обратить внимание на экспоненту «В», то хорошо видно, что экспрессия маркера SUSD2 в железистом слое эндометрия обладает наиболее выраженным влиянием на прогноз.



Таблица 1

Процент правильной классификации отсутствия или наступления беременности на различных этапах логистического регрессионного анализа у женщин с МБ при ГЭ

Table 1

Percentage of correct classification of absence or pregnancy at various stages of logistic regression analysis in women with MB in GE

Этапы анализа	Наблюдения	Количество предсказанных исходов		Процент правильных определений
		Бесплодие	Беременность	
Шаг 1	Основная группа	25	2	92,6
	Группа сравнения	7	4	36,4
	Общая доля правильных определений в %			76,3
Шаг 2	Основная группа	25	2	92,6
	Группа сравнения	5	6	54,5
	Общая доля правильных определений в %			81,6
Шаг 3	Основная группа	25	2	92,6
	Группа сравнения	7	4	63,6
	Общая доля правильных определений в %			84,2
Шаг 4	Основная группа	25	2	92,6
	Группа сравнения	7	4	72,7
	Общая доля правильных определений в %			86,8

Таблица 2

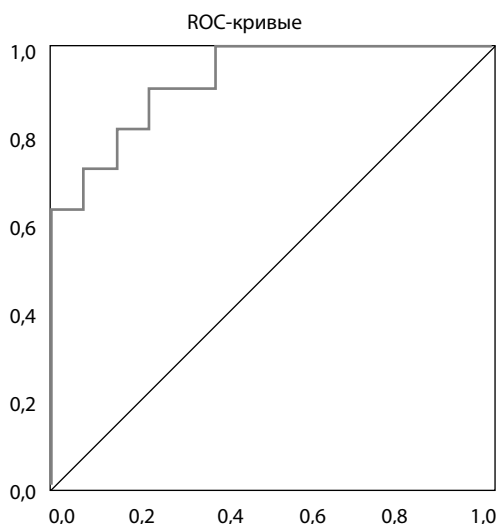
Характеристика включенных в регрессионную модель предикторов наступления беременности на каждом из этапов анализа

Table 2

Characteristics of predictors of pregnancy included in the regression model at each stage of the analysis

Этапы анализа	Предикторы наступления беременности, включенные в анализ	Коэффициенты для расчета по формуле	Среднеквадратичная ошибка	Экспонента «В»
Шаг 1	Экспрессия гена HOXA10 в строме эндометрия	4,908	2,241	136,349
	Константа для формулы (см. далее)	-3,398	1,278	0,033
Шаг 2	Экспрессия гена HOXA10 в строме эндометрия	6,639	2,667	764,638
	Экспрессия SUS2 в железах эндометрия	11,619	5,656	111175,116
	Константа для формулы	-5,360	1,815	
Шаг 3	Экспрессия интегрин $\alpha\text{v}\beta 3$ в строме эндометрия	-52,882	26,901	0,000
	Экспрессия гена HOXA10 в строме	8,327	3,151	4132,122
	Экспрессия SUS2 в железист. ткани эндометрия	14,628	5,772	2253211,295
	Константа для формулы	-5,606	1,936	
Шаг 4	Количество ЭКО в анамнезе	-4,985	2,499	0,007
	Экспрессия интегрин $\alpha\text{v}\beta 3$ в строме эндометрия	-94,520	44,232	0,000
	Экспрессия гена HOXA10 в строме эндометрия	14,492	5,947	1966704,167
	Экспрессия SUS2 в железист. ткани эндометрия	18,988	8,511	176426726,9
	Константа для формулы	-7,357	2,941	

Примечание: экспонента «В» – величина, характеризующая степень влияния на прогноз предикторов, включенных в регрессионную модель.



ROC-кривая оценки вероятности наступления беременности у женщин с МБ при ГЭ
(по вертикали – чувствительность, по горизонтали – специфичность)
ROC-curve for estimating the probability of pregnancy in women with MB in GE (vertically – sensitivity, horizontally – specificity)

Полученные для данной модели межгрупповые отличия по критерию хи-квадрат составили 27,253 при значении $p=0,000$.

Для определения вероятности наступления беременности у каждой новой женщины, страдающей МБ при ГЭ, нами использована формула:

$$P = 1 / 1 + e^{-z},$$

где P – вероятность наступления беременности у женщин с ГЭ после лечения МБ в соответствии с клиническими протоколами;

e – основание натуральных логарифмов;

z – величина линейной регрессии, рассчитанная программой: $18,988 \times C1 + 14,492 \times C2 - 94,52 \times C3 - 4,985 \times C4 - 7,357$ ($C1$ – величина экспрессии маркера SUSD2 в железистом слое эндометрия; $C2$ – величина экспрессии гена HOXA10 в строме эндометрия; $C3$ – величина экспрессии интегрин $\alpha v \beta 3$ в строме эндометрия; $C4$ – количество неэффективных попыток ЭКО в анамнезе).

Качество и предсказательная точность разработанной модели оценивались при помощи ROC-анализа. По полученным данным, площадь под ROC-кривой составила 0,932 при $p=0,044$ (см. рисунок).

Интерпретация результатов прогнозирования: при значениях $P > 0,5$ предполагается высокая вероятность успеха стандартной терапии МБ у женщин, страдающих ГЭ, а при значениях $P \leq 0,5$ – отсутствие эффекта.

■ ВЫВОДЫ

1. Основными предикторами эффективности лечения МБ при ГЭ являются: количество попыток ЭКО в анамнезе, величина экспрессии интегрин $\alpha\beta 3$ в строме эндометрия, величина экспрессии гена $HOXA10$ в строме эндометрия и величина экспрессии $SUSD2$ в железистом слое эндометрия.
2. При предложенной программой логистической регрессии точке отсечения 0,500 полученная математическая модель обладает достаточно высокой чувствительностью (92,6%) и специфичностью (72,6%) для прогнозирования эффективности лечения МБ при ГЭ в соответствии с клиническими протоколами.
3. Низкая вероятность успеха лечения МБ, обусловленного ГЭ, в соответствии с клиническими протоколами предполагает необходимость применения иного способа лечения. С учетом наиболее выраженного влияния на прогнозирование успешного зачатия величины экспрессии поверхностного маркера $SUSD2$ в эндометрии при ГЭ и важной роли ЭМСК в формировании состояния рецептивности эндометрия, таким тактическим подходом может быть включение в комплексное лечение МБ клеточной регенераторной терапии собственными ЭМСК женщин.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rudenko Yu.A., Kulagina E.V., Kravtsova O.A. Endometrial readiness for in vitro fertilization: prognosis according to ultrasound and morphological studies. *J Genes & Cells*. 2019;XIV(3):142–6. (in Russian)
2. Krasnopolskaya V.K., Nazarenko T.A., Ershova I.Y. Modern approaches to assessing endometrial receptivity (literature review). *J Problems of reproduction*. 2016;22(5):61–9. (in Russian)
3. Kibanov M.V. Search for an ideal marker for assessing endometrial receptivity: from histology to modern molecular genetic approaches. *J Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(1):12–5. (in Russian)
4. Fletcher R., Fletcher S., Wagner E. *Clinical Epidemiology. Fundamentals of evidence-based medicine: translated from English*. Moscow: Media Sphere, 1998. (in Russian)