

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ И МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ
им. Н.Н. АЛЕКСАНДРОВА»

Объект авторского права

УДК [616-073.43+616-071]:616-089.888.11-036

ТУРОК

Инесса Вячеславовна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИМПЛАНТАЦИИ
В ПРОГРАММАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ
НА ОСНОВАНИИ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ
И КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ**

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия**

Минск 2023

Научная работа выполнена в государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» и государственном учреждении Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

Научный руководитель: **Улезко Елена Альбертовна**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по педиатрии государственного учреждения Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

Официальные оппоненты: **Мавричев Сергей Анатольевич**, доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора (по лечебной работе) государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»;
Чуканов Алексей Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент, ректор учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Оппонирующая организация: Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится 20 декабря 2023 г. в 14 ч. на заседании совета по защите диссертаций Д 03.12.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» (223040, Минский р-н, агр. Лесной, E-mail: N.Artemova@omr.by, тел. +375173899561).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Автореферат разослан ноября 2023 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций
доктор медицинских наук, профессор

Н.А. Артемова

ВВЕДЕНИЕ

Бесплодие признано глобальной проблемой здравоохранения и современного общества, имеющее медицинское, социально-демографическое и экономическое значение [Voivin J. et al., 2007; Adamson G.D. et al., 2018]. Для решения этой проблемы в мире широко используются экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и ЭКО/интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ), которые относятся к финансово-затратной высокотехнологичной медицинской помощи [Nyboe Andersen A., 2009; Inhorn M.C. et al., 2015]. За последнее десятилетие в Республике Беларусь и в мире отмечается рост числа проводимых программ ЭКО. Эффективность методов составляет в среднем от 34,2% в 2008 г. до 38,0% в 2021 г. в расчете на один цикл (по данным государственного учреждения Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (ГУ «РНПЦ «Мать и дитя»)) остается невелика.

Приоритетным направлением в репродуктологии является оптимизация программ ЭКО и прогнозирование их исхода с целью повышения эффективности. Наиболее непреодолимой проблемой при лечении бесплодия методом ЭКО является нарушение процесса имплантации эмбрионов. Первостепенное значение для репродуктивного успеха имеют два фактора: восприимчивость эндометрия и качество ооцитов [Kasius A. et al., 2014]. По оценкам Franasiak J.M. et al., 2014, неудачи при имплантации в 1/3 случаев происходят при низком качестве эмбрионов, в 2/3 – при неадекватной рецептивности эндометрия (РЭ).

Самым изученным ультразвуковым (УЗ) маркером РЭ является толщина эндометрия (ТЭ) [Мелкозерова О.А. и др., 2016; Девятова Л.А. и др., 2016; Багдасарян Л.А. и др., 2018; Dickey R.P. et al., 1993; Bassil S., 2001; Zhao J. et al., 2012; Wang Y. et al., 2018]. Золотым стандартом оценки состояния полости и слизистой оболочки матки признана гистероскопия с биопсией и последующим гистологическим исследованием эндометрия, однако гистологические критерии тонкого и рецептивного эндометрия не определены [Багдасарян Л.А. и др., 2018; Corbacioğlu A. et al., 2009; Kasius A. et al., 2014]. Гистероскопия и проводимое выскабливание полости матки, являясь инвазивными манипуляциями, могут быть фактором развития ятрогенного хронического эндометрита, причиной повреждения базального слоя эндометрия и иных осложнений. Каждая последующая внутриматочная манипуляция дополнительно уменьшает эффективность имплантации в программе ЭКО в среднем на 6,31% [Усольцева Е.О., 2017]. Поэтому поиск и разработка новых неинвазивных диагностических характеристик состояния эндометрия и разработка критериев готовности матки к переносу эмбрионов (ПЭ) является важным современным вопросом репродуктологии.

Основной манипуляцией мониторинга состояния эндометрия во время проведения программ ЭКО является УЗ исследование (УЗИ). Метод обладает высокой информативностью, неинвазивен, безопасен и доступен, в связи с чем постоянно исследуется и совершенствуется.

Актуальность данной темы обусловлена высокой частотой бесплодия, недостаточной результативностью лечения бесплодия с применением ЭКО. Необходимо отметить, что на данный момент имеется небольшое количество исследований, касающихся прогнозирования исходов лечения в этой области на основании данных, полученных в результате УЗ мониторинга. Разработка критериев прогнозирования исхода программ ЭКО позволит решить важную медико-социальную проблему. Внедрение научно обоснованной прогностической модели комплексной оценки состояния эндометрия у пациенток, находящихся в программах ЭКО, в клиническую практику позволит повысить эффективность, минимизировать экономические и временные затраты проводимых протоколов.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Разработать и внедрить методы диагностики патологических состояний эндометрия и медицинской профилактики осложнений, связанных с попыткой имплантации эмбриона, в программе вспомогательных репродуктивных технологий» (номер государственной регистрации 20201175 от 02.07.2020) Государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг», подпрограммы «Здоровье матери и ребенка», сроки выполнения 2021 – 2025 годы.

Диссертационное исследование соответствует приоритетным направлениям научных исследований Республики Беларусь (пункт 2 Указа Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156 «О приоритетных направлениях научной, научно-технической и инновационной деятельности в Республике Беларусь на 2021–2025 годы») – охране здоровья матери и ребенка.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: повысить эффективность прогнозирования успешности имплантации эмбриона в программах экстракорпорального оплодотворения путем разработки комплексной прогностической модели и метода ультразвуковой оценки полости матки.

Для достижения поставленной цели необходимо решить **задачи:**

1. Провести комплексный анализ количественных и качественных ультразвуковых характеристик органов малого таза для оценки наиболее значимых маркеров успешной имплантации при проведении экстракорпорального оплодотворения.

2. Разработать методику и ультразвуковые критерии оценки полости матки при неудачах имплантации в программах экстракорпорального оплодотворения для диагностики Т-образной матки и определения дальнейшей тактики ведения пациенток с данной аномалией, включая определение показаний для оперативного лечения.

3. Провести анализ результатов клинических, лабораторных, инструментальных (ультразвуковых) методов исследования у женщин, прошедших процедуру экстракорпорального оплодотворения, для определения прогностически значимых факторов успешности наступления клинической беременности.

4. Разработать обоснованную комплексную прогностическую модель вероятности успешной имплантации эмбриона при проведении экстракорпорального оплодотворения, построенную на основе факторов, ассоциированных с имплантацией эмбриона.

5. Провести апробацию разработанной прогностической модели и определить эффективность прогнозирования и точность предсказания успешности имплантации.

Объект исследования: пациентки с бесплодием, находящиеся в программах ЭКО и ЭКО/ИКСИ.

Предмет исследования: структура матки, эндометрия и яичников, определенные в ходе УЗ мониторинга при проведении циклов ЭКО; параметры маточного кровотока, полученные в результате цветовой, спектральной и импульсной доплерометрии; анамнестические, антропометрические данные пациенток; показатели венозной крови, характеризующие гормональный статус.

Научная новизна

На основании результатов проведенного исследования установлены УЗ признаки успешности имплантации, изучена их прогностическая значимость. Определены пороговые значения УЗ количественных критериев, определяющих вероятность имплантации эмбриона в программах ЭКО.

Впервые изучены особенности перистальтики эндометрия, доказана перспективность ее использования как маркера наступления имплантации в циклах ЭКО. Определено влияние перистальтики на величину измеряемой толщины эндометрия.

Впервые разработан и утвержден метод УЗ диагностики особенностей полости матки при нарушении репродуктивной функции у женщин и

определена роль дисморфичной Т-образной матки при бесплодии. Разработаны УЗ критерии диагностики, показания к хирургической коррекции полости матки.

Изучены особенности клинико-anamнестических факторов, ассоциированных с имплантацией эмбриона у пациенток, находящихся в программах ЭКО.

Разработана и утверждена принципиально новая прогностическая математическая модель и алгоритм комплексной УЗ диагностики прогнозирования вероятности наступления клинической беременности у пациенток, находящихся в программе ЭКО и ЭКО/ИКСИ на основании УЗ параметров.

Предложена оригинальная компьютерная программа «Калькулятор определения вероятности успешной имплантации эмбриона», позволяющая рассчитать вероятность исхода проводимых программ ЭКО, ЭКО/ИКСИ.

Положения, выносимые на защиту

1. Установлены ультразвуковые критерии успешного наступления беременности при проведении циклов экстракорпорального оплодотворения, которые включают длину матки 55 мм и более, толщину эндометрия не менее 9,6 мм, измеренную в период релаксации матки ($p=0,014$), наличие перистальтики эндометрия ($p=0,008$), установленную пиковую систолическую скорость хотя бы в одной маточной артерии не менее 37 см/с.

2. Ранее не установленные аномалии полости матки, представленные Т-образной дисморфичной маткой, встречаются у 6,6% женщин с неуспешной имплантацией эмбриона, что значимо чаще, чем у женщин с наступившей беременностью ($p=0,045$). Для диагностики дисморфичной Т-образной матки необходимо в комплексе УЗ оценки использовать 3-Д исследование с измерением в коронарной плоскости следующих критериев: внутренней глубины бокового вдавливания ($\geq 7,2$ мм), угла бокового вдавливания ($\leq 135^\circ$), Т-угла ($\leq 38^\circ$). Критерием постановки диагноза является ширина истмического отдела матки $\leq 10,9$ мм ($p=0,008$), отношение ширины истмического отдела к интеростимальному расстоянию $\leq 0,32$ ($p=0,002$). При подтверждении аномалии в виде Т-образной матки проведение переноса эмбрионов без предварительной оперативной коррекции полости нецелесообразно.

3. Неудачи имплантации в программах экстракорпорального оплодотворения значимо чаще происходят у женщин 30 лет и старше с избыточной массой тела ($p=0,019$), имеющих в анамнезе полипы эндометрия ($p=0,006$), воспалительные заболевания органов малого таза ($p=0,005$), приводящие к оперативным вмешательствам на маточных трубах. У пациенток данной группы чаще регистрируется миома матки ($p<0,001$),

наружный ($p < 0,001$) и глубокий ($p = 0,021$) генитальный эндометриоз с преобладанием аденомиоза.

4. Разработанная принципиально новая прогностическая модель успешности имплантации при проведении экстракорпорального оплодотворения с использованием критериев возраста, длины матки, наличия перистальтики и глубокого инфильтративного эндометриоза, пиковой систолической скорости в одной из маточных артерий позволила при заданном пороговом значении вероятности 0,50 получить безошибочность регрессионной модели 72,7%, при точности прогнозирования успеха имплантации эмбриона в матку – 73,3%. Доказана высокая общая значимость модели – данные ROC-анализа ($AUC\ 0,76 \pm 0,055$; 95% ДИ 0,67–0,85, $p < 0,001$) свидетельствует о хорошей прогностической способности регрессионной модели, оценка качества приближения полученной статистической модели (omnibus test) показала ее высокую значимость ($\chi^2 = 29,21$, $p < 0,001$).

5. При внедрении разработанной прогностической модели в клиническую практику в группе пациенток, прошедших процедуру экстракорпорального оплодотворения, доказана высокая прогностическая значимость модели, при сравнении эмпирических и теоретических частот значение $\chi^2 = 1,30$ в тесте Хосмера–Лемешова соответствовало уровню значимости $p = 0,935$, отношение несогласия составило 7,1. Эффективность прогнозирования составила 79% при точности предсказания успешного исхода 92%, а точность неуспешного прогноза имплантации эмбриона составила 69%.

Личный вклад соискателя ученой степени

Автором лично проведен патентно-информационный поиск по теме диссертации, выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы (личный вклад – 100%). В соавторстве с научным руководителем сформулированы цель и задачи исследования, определены пути их достижения (личный вклад – 80%).

Соискателем самостоятельно выполнен отбор пациентов для исследования, проведен анализ клинико-anamnestических данных пациентов сформированных групп, положенных в основу настоящего исследования (личный вклад – 100%).

Автором лично выполнялось ультразвуковое исследование пациентам, количественная и качественная оценка результатов исследования (личный вклад – 100%). Иллюстрации ультразвуковых изображений, использованных в диссертации, взяты из личного архива и оформлены соискателем самостоятельно.

Интерпретация полученных данных, выдвинутые на защиту научные положения, заключение, содержащее выводы и практические рекомендации, являются результатом самостоятельных исследований автора с учетом рекомендаций научного руководителя.

Автором в соавторстве разработаны: инструкция по применению «Метод ультразвуковой диагностики особенностей полости матки при нарушении репродуктивной функции у женщин», утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь, регистрационный номер № 167–1221, дата регистрации 24.12.2021 г. – вклад соискателя 85%; «Метод прогнозирования эффективности имплантации эмбриона при экстракорпоральном оплодотворении», утвержденная Министерством здравоохранения Республики Беларусь, регистрационный номер № 109-1022, дата регистрации 23.12.2022 г. – вклад соискателя 85%.

Автором оформлено 2 рационализаторских предложения.

Совместно с научным руководителем выполнены статистическая обработка и анализ полученных данных (личный вклад – 85%). Самостоятельно написаны все разделы диссертации – личный вклад 100%. Результаты исследования представлены в публикациях, написанных без соавторов (4 статьи, 1 тезис материалов научных конференций) и в совместных публикациях (1 статья, 2 тезиса материалов научных конференций). Личное участие в подготовке публикаций – 90 %.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные положения и результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на республиканских научно-практических конференциях с международным участием, съездах: XI Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности», ГУ РНПЦ «Мать и дитя» (г. Минск, 14.11.2019 г.); XII Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» (г. Минск, 22.10.2020 г.); Республиканская научно-практическая конференция «Школа специалистов медицинской визуализации» (г. Минск, 20.05.2021 г.); Республиканская научно-практическая конференция «Школа специалистов медицинской визуализации» (г. Гомель, 11.01.2022 г.), XI Съезд акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь и Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической

безопасности» (г. Минск, 28.10.2022 г); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в акушерстве и гинекологии» (г. Минск, 09.12.2022 г.).

Результаты диссертации используются в организациях здравоохранения Республики Беларусь, в учебном процессе кафедр ультразвуковой диагностики, репродуктивного здоровья и медицинской генетики, акушерства и гинекологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последиplomного образования», о чем свидетельствуют 11 актов внедрения.

Опубликованность результатов диссертации

Основные результаты диссертационного исследования опубликованы в 5 статьях (3,7 авторских листа), 3 тезисах материалов научных конференций. Из них 3 статьи в журналах, 2 статьи в сборниках научных трудов, включенных в перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертаций, утвержденный ВАК Республики Беларусь. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждены 2 инструкции по применению. Разработаны и получены 2 удостоверения на рационализаторские предложения.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на русском языке и состоит из титульного листа, содержания, перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, основной части, содержащей аналитический обзор литературы, главу с описанием материала и методов исследования, 3 глав результатов собственных исследований, и заключения, включающего основные научные результаты диссертации и рекомендации по практическому использованию результатов. Текст диссертации изложен на 96 страницах компьютерного текста, объем, занимаемый 31 таблицей и 33 рисунками, составляет 19 страниц. Список использованных источников включает 159 использованных источников (32 – на русском и 127 – на английском языках) и 10 публикаций соискателя, приложения составляют 16 страниц.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материал и методы исследования

Объектом исследования послужили данные о пациентках, которые в 2019 – 2022 гг. проходили лечение бесплодия методом ЭКО в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». Клиническое исследование выполнено в два этапа.

На первом этапе с января 2019 г. по июнь 2020 г. обследована 151 женщина. Из группы были исключены 30 человек в связи с отменой ПЭ в полость матки в исследуемом цикле. Исследуемая выборка составила 121

пациентку. По результатам исходов пациентки были разделены на две группы:

Группа I – основная группа (ОГ) – пациентки, у которых наступила клиническая беременность (n=60);

Группа II – группа сравнения (ГС) – пациентки, у которых клиническая беременность не наступила (n=61).

На данном этапе была проведена оценка ультразвуковых критериев, клиничко-анамнестических факторов, ассоциированных с имплантацией эмбриона в циклах ЭКО, ЭКО/ИКСИ.

На втором этапе на основании выделенных прогностически значимых УЗ критериев была разработана модель прогнозирования вероятности имплантации эмбриона при ЭКО, затем была исследована ее эффективность на тестовой группе.

Тестовую группу проверки модели – изначально составила 41 пациентка, находящаяся в программах ЭКО в 2022 г., 12 из них были исключены в связи с отменой ПЭ, в итоге тестовая группа составила 29 пациенток.

Группу оценки Т-образной дисморфичной матки составили 10 пациенток с бесплодием, имеющих УЗ признаки Т-образной дисморфичной матки по критериям CUME (2019). Контрольную группу составили 38 пациенток с нормальной полостью матки и не имевших репродуктивных проблем.

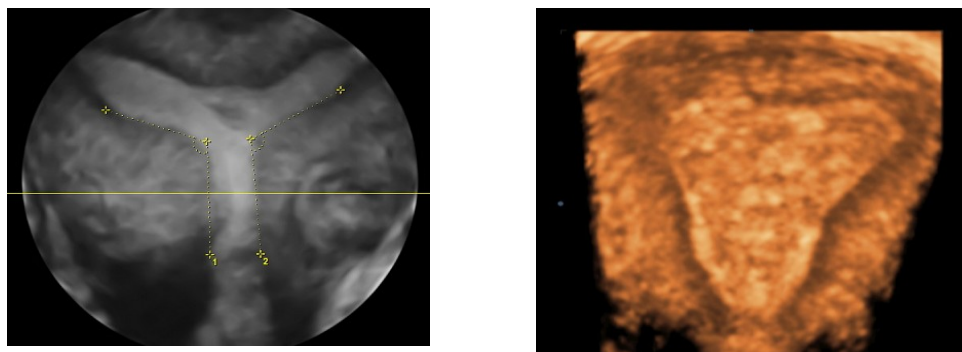
У всех женщин применяли стандартный протокол ЭКО или ЭКО/ИКСИ. Переносили только морфологически качественные эмбрионы на 3–5-е сутки культивирования. Наступление клинической беременности констатировали на 21-й день.

При УЗИ определяли положение матки, оценивали длину матки (ДМ), передне-задний размер, ширину матки. Отмечали состояние и наличие образований миометрия – наличие миомы матки (ММ), УЗ-признаков аденомиоза, поверхностного наружного генитального эндометриоза (НГЭ), глубокого инфильтративного эндометриоза (ГИЭ).

Оценку состояния эндометрия начинали с регистрации перистальтической активности эндометрия в течение 3 минут в средне-сагиттальном срезе, изучали направленность волн, их частоту и длительность. Фиксировали максимальную ТЭ, минимальную величину ТЭ, рассчитывали среднюю величину ТЭ. Оценивали структуру эндометрия, переходную зону. Проводили оценку кровотока в маточных артериях (МА), анализировали величину углонезависимых индексов – пульсационный индекс (ПИ), индекс резистентности (ИР), пиковой систолической скорости

(ПСС), конечной диастолической скорости (КДС). Эндометриальный кровоток оценивали с использованием количественной балльной оценки.

Проводили 3-Д УЗИ, при подозрении на Т-образную дисморфичную матку (рисунок 1) проводили измерение внутренней глубины бокового вдавливания (ВГБВ), угол бокового вдавливания (УБВ), Т-угол.



а – дисморфичная полость матки б – нормальная полость матки

Рисунок 1 – Коронарная плоскость полости матки в 3-Д режиме

Для модификации методики диагностики у пациенток с выявленной по критериям CUME (2019) Т-образной полостью матки дополнительно проводили измерение интеростиального расстояния (ИО), истмуса (И) рассчитывали соотношение И/ИО. Трех пациенткам, у которых Т-образная дисморфичная матка была оценена в качестве этиологической причины нарушения фертильности, проведена гистерорезектоскопическая метропластика. Под контролем УЗИ выполнено иссечение боковых стенок матки и создание треугольной полости матки.

Возраст пациенток оценивали, как количество полных лет на момент исследования, оценивался тип телосложения, масса тела, рост, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Отмечали перенесенные гинекологические заболевания, наличие оперативных вмешательств на органах малого таза в анамнезе.

Статистическую обработку материала выполнили с использованием статистической программы Statistica 10. Для статистической обработки результатов применяли непараметрические методы статистики. Значимость различий двух независимых выборок по количественным признакам определяли с помощью критерия Манна–Уитни (U). Сравнение групп по номинальным переменным выполняли с использованием критерия χ^2 Пирсона и F–критерия Фишера. Статистически значимыми принимали различия при $p < 0,05$. Для разработки алгоритма прогнозирования вероятности эффективности имплантации эмбриона применяли статистический метод логистической регрессии, для оценки качества полученной математической модели – ROC-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

УЗ критерии, ассоциированные с наступлением клинической беременности в циклах ЭКО

При измерении линейных размеров матки выявлены значимые различия по ДМ – в ОГ она составила 55 (49; 60) мм, в ГС – 52 (48; 56) мм, ($p=0,006$).

При оценке состояния миометрия УЗ-признаки аденомиоза были выявлены у 33 пациенток ОГ ($55,0\pm 6,4\%$) и у 38 ГС ($62,3\pm 6,2\%$, $p=0,415$). ММ небольших размеров значимо чаще регистрировалась в группе с неудачами имплантации – 12 пациенток ОГ ($20,0\pm 5,2\%$) и 32 ГС ($52,5\pm 6,4\%$, $p<0,001$). При оценке наличия заболеваемости эндометриозом значимые различия выявлены у пациенток с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ). Поверхностный НГЭ имели 10 ($16,7\pm 4,8\%$) пациенток ОГ и 28 ($45,9\pm 6,4\%$) пациенток ГС ($p<0,001$), ГИЭ диагностирован у 6 пациенток ($10,0\pm 3,9\%$) ОГ и 16 пациенток ($26,2\pm 5,6\%$) ГС ($p=0,021$).

ТЭ максимальная у обследованных значимо различалась и в ОГ составила 10,2 (9,1; 11,9) мм, в ГС – 9,0 (8,1; 11,0, $p=0,014$) мм.

При анализе показателей кровотока выявлены значимые различия по ПСС МА – в ОГ ПСС составила 38 (31; 46) см/с, в ГС – 35 (30; 48) см/с, ($p=0,028$). При проведении сравнительной оценки перистальтики эндометрия статистически значимые различия выявлены в группе пациенток с отсутствием перистальтической активности. Волны эндометрия не регистрировались у 22 пациенток ОГ ($63,3\pm 6,2\%$) и у 37 ГС ($39,3\pm 6,3\%$, $p=0,008$). При анализе частоты направленности волн выявлены значимые различия между группами пациенток, имевших волны противоположной направленности – 23 ОГ ($38,0\pm 6,3\%$) и 11 ГС ($18,0\pm 4,9\%$, $p=0,0014$).

Выявлено, что ДМ, ТЭ, ПСС МА, перистальтика эндометрия оказывают влияние на наступление клинической беременности. Для прогнозирования исходов программ ЭКО с помощью ROC-анализа рассчитаны пороговые значения количественных показателей, определяли чувствительность (Ч) и специфичность (С), которые составили ПСС МА 37 см/с и более (Ч – 62,5%, С – 70,7%, AUC – $0,66\pm 0,057$, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,55–0,78, $p=0,007$), ТЭ 9,6 мм и более (Ч – 75,0%, С – 70,0%, AUC – $0,66\pm 0,057$, 95% ДИ 0,62–0,83, $p<0,001$), ДМ 55 мм и более (Ч – 70,0%, С – 74,1%, AUC – $0,66\pm 0,057$, 95% ДИ 0,62–0,83, $p<0,001$).

3-Д диагностика Т-образной дисморфичной матки

Большинство пациенток обеих групп имели нормальную форму полости матки – 55 ОГ ($91,7\pm 3,6\%$), 54 ГС ($88,5\pm 4,1\%$, $p=0,577$). Выявлены значимые различия у пациенток с аномалиями формы – 4 пациентки ГС ($6,6\pm 3,2\%$) имели дисморфичную полость матки, у пациенток ОГ аномалии

формы полости не регистрировались ($p=0,045$). При анализе формы полости матки 10 пациенток с бесплодием, имеющими Т-образную дисморфичную полость матки по критериям CUME (2019), выявлено, что с бесплодием ассоциированы ВГБВ $\geq 7,2$ мм ($p=0,023$), УБВ $\leq 135^\circ$ ($p=0,016$), и Т-угол $\leq 38^\circ$ ($p=0,034$).

Нами модифицирована методика диагностики Т-образной дисморфичной матки. Признаками Т-образной формы полости матки является ширина И 10,9 мм и менее ($p=0,008$), отношение И/ИО 0,32 и менее ($p=0,02$), измеренными в коронарной плоскости. Интраоперационным УЗ критерием нормальной полости матки является ширина И – 16,8 мм ($p=0,008$), отношение И/ИО – 0,47 ($p=0,002$).

Клинико-анамнестические факторы, ассоциированные с имплантацией

Средний возраст обследованных значительно различался и в ОГ составил 33 (32;35) года, в ГС — 35 (32;38) лет ($p=0,002$). Женщины в ГС чаще имели избыточный вес ($p=0,019$).

При анализе перенесенной гинекологической патологии выявлены статистически значимые различия у пациенток, имеющих в анамнезе воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) – 19 ОГ (31,7 \pm 6,0%) и 35 ГС (57,4 \pm 6,3%) ($p=0,005$). Полипы эндометрия в анамнезе имели 4 (6,7 \pm 3,2%) пациенток ОГ и 16 (26,2 \pm 5,6%) пациенток ГС ($p=0,006$).

С помощью ROC-анализа были рассчитаны пороговые значения количественных клинико-анамнестических показателей, ассоциированных с имплантацией, определены их Ч и С, которые составили возраст 30 лет и менее (Ч – 64%, С – 74%, AUC – 0,36 \pm 0,058, 95% ДИ 0,25–0,48, $p=0,022$), уровень антимюллера гормона (АМГ) 2,4 нг/мл и более (Ч – 70,2%, С – 60%, AUC – 0,70 \pm 0,055, 95% ДИ 0,60–0,81, $p<0,001$).

Прогностическая модель вероятности наступления беременности у пациенток в циклах ЭКО на основании метода логистической регрессии

В прогностическую модель вошли 5 показателей (таблица 1).

Таблица 1 – Переменные, вошедшие в многофакторную модель

Переменная	Статистика Вальда		ОШ (95% ДИ)
	χ^2	p	
ПСС >37 см/сек	7,06	0,008	3,19 (1,36 – 7,49)
ГИЭ	5,86	0,014	4,76 (1,35 – 16,67)
Возраст <30 лет	6,31	0,012	7,22 (1,54– 33,73)
(Перистальтика)*(ДМ \geq 55мм)	5,91	0,015	3,70 (1,29 – 10,62)
Константа	5,95	0,015	–

Уравнение множественной регрессии приняло следующий вид (формула 1):

$$y = 1,16 \times \text{ПСС} + 1,98 \times \text{В} + 1,31 \times \text{П} \times \text{ДМ} + 1,56 \times \text{ГИЭ} - 2,33, \quad (1)$$

где ПСС: 0 – ≤ 37 см/сек, 1 – > 37 см/сек;

ГИЭ: 0 – да, 1 – нет;

В – возраст женщины: 0 – ≥ 30 лет, 1 – < 30 лет;

ДМ: 0 – < 55 мм, 1 – ≥ 55 мм;

П – перистальтика: 0 – нет, 1 – да.

Вероятность успешной имплантации эмбриона (P) рассчитывали по формуле регрессионного уравнения (формула 2):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}}, \quad (2)$$

где e – основание натурального логарифма, равное 2,71,

y – величина y, рассчитанная по формуле 1.

При $P > 0,50$ прогнозировали высокую вероятность наступления имплантации. При заданном пороговом значении вероятности 0,50 безошибочность полученной регрессионной модели составила 72,7%. Точность прогнозирования успеха имплантации эмбриона в матку – 73,3%. Результаты ROC-анализа подтвердили хорошую прогностическую способность разработанной модели при пороговом значении вероятности успешной имплантации эмбриона в матку равном 0,5 (рисунок 2). Тестирование модели выполнено на независимой выборке, по тестовой выборке эффективность прогнозирования составила 79%. Точно предсказаны 92% случаев успешной и 69% случаев неуспешной имплантации эмбриона.

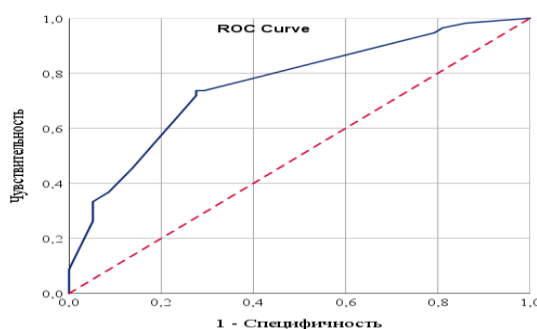


Рисунок 2 – ROC-кривая оценки качества прогностической модели

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Ультразвуковыми критериями эффективной имплантации эмбриона при проведении циклов экстракорпорального оплодотворения в день введения триггера овуляции являются: длина матки 55 мм ($p=0,006$); толщина эндометрия, измеренная в период релаксации матки, не менее 9,6 мм ($p=0,014$); пиковая систолическая скорость хотя бы в одной маточной артерии не менее 37 см/сек ($p=0,028$). Определено, что перистальтика эндометрия явилась фактором, влияющим на толщину эндометрия ($p=0,014$). Установлены статистически значимые различия между пациентками, имеющими миому матки ($p<0,001$), наружный ($p<0,001$) и глубокий ($p=0,021$) инфильтративный эндометриоз с преобладанием аденомиоза. Оценка переходной зоны эндометрия ($p=0,476$), структуры эндометрия ($p>0,05$), параметры эндометриального кровотока ($p>0,05$) не ассоциировались с увеличением частоты наступления беременности и не могут применяться в качестве предиктора имплантации [1, 4, 6].

2. Перистальтика эндометрия статистически значимо чаще регистрировалась в группе пациентов с наступившей имплантацией и явилась прогностическим маркером вероятности имплантации эмбриона в циклах экстракорпорального оплодотворения ($p=0,008$). Прогностическое значение имеют волны эндометрия с противоположной направленностью ($p=0,0014$) [1, 4, 6].

3. Установлено, что аномалии полости матки оказывают неблагоприятное влияние на репродукцию и встречаются у 6,6 % женщин с неуспешной имплантацией эмбриона, что значимо чаще, чем у женщин с наступившей беременностью ($p=0,045$) и что превышает популяционную частоту (3,2%) в 2 раза. Для диагностики ранее не установленной аномалии полости матки, представленной Т-образной дисморфичной маткой, необходимо в комплексной ультразвуковой оценке полости использовать 3-Д исследование с измерением в коронарной плоскости следующих модифицированных критериев: внутренней глубины бокового вдавливания (7,2 мм и более), угла бокового вдавливания (135° и менее), Т-угла, который должен быть 38° и менее. Разработаны принципиально новые ультразвуковые диагностические критерии постановки диагноза Т-образной дисморфичной матки – ширина истмического отдела матки 10,9 мм и менее ($p=0,008$), соотношение ширины истмического отдела к интеростиальному расстоянию 0,32 и менее ($p=0,002$). 3-Д УЗИ имеет решающее значение для определения типа аномалии полости матки [2, 7].

4. При подтверждении аномалии полости матки в виде Т-образной дисморфичной матки проведение переноса эмбрионов без предварительной оперативной коррекции полости нецелесообразно. Разработанный метод позволяет сформировать показания для гистерорезектоскопической метропластики. Показанием для оперативной коррекции является ширина истмического отдела 10,9 мм и менее, измеренная в средней трети полости в наиболее узкой ее части между боковыми стенками полости матки. Интраоперационным критерием нормальной полости матки является ширина истмического отдела 16,8 мм ($p=0,008$) [2, 7, 9].

5. Клинико-анамнестическими факторами, ассоциированными с неблагоприятными исходами в циклах экстракорпорального оплодотворения, являются возраст 30 лет и старше ($p=0,002$), избыточная масса тела ($p=0,019$), перенесенные воспалительные заболевания органов малого таза ($p=0,005$), приводящие к оперативным вмешательствам на маточных трубах, наличие в анамнезе полипов эндометрия ($p=0,006$). Нетяжелые экстрагенитальные заболевания, представленные заболеваниями щитовидной железы (первичный гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, узловой зоб), заболеваниями крови (тромбофилии), заболеваниями мочевыделительной системы (пиелонефрит, гломерулонефрит, мочекаменная болезнь, поликистозная болезнь почек), заболеваниями сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ПМК), патологией желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, желчнокаменная болезнь) не оказали влияния на успешность имплантации ($p>0,05$) [3, 8].

6. Разработана принципиально новая модель прогнозирования эффективности имплантации эмбриона при проведении экстракорпорального оплодотворения, которая реализована в оригинальной компьютерной программе «Калькулятор расчета вероятности прогноза имплантации». Метод включает в себя проведение ультразвукового исследования в день введения триггера овуляции, измерение длины матки, визуализации наличия перистальтики и глубокого инфильтративного эндометриоза, измерения пиковой систолической скорости в маточных артериях, в качестве критерия выбирают максимальную скорость в одной из маточных артерий. При $P>0,5$ вероятность имплантации является высокой. Модель позволила при заданном пороговом значении вероятности 0,50 получить безошибочность регрессионной модели 72,7%, при точности прогнозирования успеха имплантации эмбриона в матку – 73,3%, и доказать высокую общую значимость всей модели (omnibus test) ($\chi^2=29,21$, $p<0,001$) [5, 10].

7. При внедрении разработанной прогностической модели в клиническую практику в группе пациенток, прошедших процедуру экстракорпорального оплодотворения, эффективность прогнозирования

составила 79% при точности предсказания успешного исхода 92% и 69% случаев неуспешного прогноза имплантации эмбриона. Доказана высокая прогностическая значимость модели при сравнении эмпирических и теоретических частот, значение $\chi^2=1,30$ в тесте Хосмера–Лемешова соответствовало уровню значимости $p=0,935$, отношение несогласия составило 7,1. Рассчитанная высокая вероятность имплантации эмбриона позволяет врачу применить тактику селективного переноса одного эмбриона, что является важным фактором рационального использования эмбрионов у пациенток со сниженным овариальным резервом [5, 10].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Измерение толщины эндометрия в качестве предиктора имплантации эмбриона при проведении циклов ЭКО рекомендовано проводить в период максимальной релаксации матки [10].

2. С целью прогнозирования вероятности имплантации эмбриона рекомендовано применение программы «Калькулятор определения вероятности успешной имплантации эмбриона у женщин в программах экстракорпорального оплодотворения». Для этого в день введения триггера овуляции необходимо проведение ультразвукового мониторинга с фиксацией длины матки, визуализации наличия перистальтики и глубокого инфильтративного эндометриоза, измерения пиковой систолической скорости в маточных артериях. Расчет вероятности имплантации (P) проводится по формуле 2. При значении $P>0,50$ вероятность имплантации является высокой. Рассчитанная высокая вероятность имплантации эмбриона позволяет врачу применить тактику селективного переноса одного эмбриона, что является важным фактором рационального использования эмбрионов у пациенток со сниженным овариальным резервом. Рассчитанная низкая вероятность имплантации позволит врачу принять решение о коррекции проводимого цикла, об отмене переноса эмбриона и сегментации цикла. По результатам данного исследования разработана и внедрена инструкция по применению «Метод прогнозирования эффективности имплантации эмбриона при экстракорпоральном оплодотворении» [10].

3. При подозрении на аномалию полости матки рекомендовано проведение комплексного УЗИ с использованием 3-Д методики, измерением внутренней глубины бокового вдавливания, угла бокового вдавливания, Т-угла, ширины истмического отдела матки, интеростиального расстояния, расчета соотношения ширины истмического отдела к интеростиальному расстоянию, руководствуясь инструкцией по применению «Метод ультразвуковой диагностики особенностей полости матки при нарушении

репродуктивной функции у женщин». 3-Д УЗИ позволяет принять решение врачу-специалисту о выборе оптимального места эмбриотрансфера [9].

4. При выявлении Т-образной дисморфичной матки проведение переноса эмбрионов без предварительной оперативной коррекции полости нецелесообразно. Рекомендована гистерорезектоскопическая метропластика под УЗ контролем. Критерием нормальной полости матки является ширина истмического отдела матки 16,8 мм, измеренная интраоперационно [9].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в научных журналах, включенных в перечень ВАК РФ

1. Турок, И. В. Оценка ультразвуковых маркеров рецептивности эндометрия с целью прогнозирования имплантации в программах вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы) / И. В. Турок, Е. А. Улезко // Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 83–92.

2. Турок, И. В. Ультразвуковая диагностика и коррекция Т-образной матки. Собственный клинический опыт / И. В. Турок // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: Е. А. Улезко [и др.]. – Минск, 2020. – Вып. 13. – С. 227–232.

3. Турок, И. В. Особенности клинико-анамнестических данных пациенток, находящихся в циклах ЭКО, в зависимости от наличия имплантации / И. В. Турок // Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. – 2022. – Т. 12, № 2. – С. 228–238.

4. Турок, И. В. Факторы, влияющие на имплантацию эмбриона у пациенток, находящихся в циклах экстракорпорального оплодотворения / И. В. Турок // Здравоохранение. – 2022. – № 8. – С. 5–15.

5. Турок, И. В. Прогностическая модель вероятности наступления клинической беременности у пациенток в циклах ЭКО на основании метода логистической регрессии / И. В. Турок // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: Е. А. Улезко, И. В. Курлович. – Минск, 2022. – Вып. 15. – С. 229–239.

Статьи в сборниках материалов конференций

6. Турок, И. В. Возможности ультразвуковой диагностики в предикции исходов программ экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов / И. В. Турок // Радиология – 2020 : материалы XIV Всерос. нац. конгр. лучевых диагностов и терапевтов, Красногорск, 16–18 сент. 2020 г. / редкол.: С. К. Терновой, Н. С. Серова. – М., 2020. – С. 53–54.

7. Турок, И. В. Ультразвуковая диагностика и коррекция Т-образной матки. Собственный клинический опыт / И. В. Турок, В. В. Метлицкий // Мать и Дитя – 2022 : материалы XXIII Всерос. науч.-образоват. форума, Красногорск, 28–30 сент. 2022 г. / М-во здравоохранения Рос. Федерации [и др.] ; редкол.: Г. Т. Сухих [и др.]. – М., 2022. – С. 180–181.

8. Турок, И. В. Клинико-анамнестические факторы, влияющие на имплантацию эмбриона у пациенток, находящихся в циклах ЭКО / И. В. Турок // *Мать и Дитя – 2022 : материалы XXIII Всерос. науч.-образоват. форума, Красногорск, 28–30 сент. 2022 г.* / М-во здравоохранения Рос. Федерации [и др.] ; редкол.: Г. Т. Сухих [и др.]. – М., 2022. – С. 178–179.

Инструкции по применению

9. Метод ультразвуковой диагностики особенностей полости матки при нарушении репродуктивной функции у женщин : инструкция по применению № 167-1221 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 24.12.2021 / ГУ Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя», ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», УЗ «Городская гинекологическая больница» г. Минска ; И. В. Турок, Е. А. Улезко, Т. П. Ващилина. – Минск, 2021. – 8 с.

10. Метод прогнозирования эффективности имплантации эмбриона при экстракорпоральном оплодотворении : инструкция по применению № 109-1022 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 23.12.2022 / ГУ «Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя», ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», УЗ «Городская гинекологическая больница» г. Минска ; И. В. Турок, Е. А. Улезко, Т. П. Ващилина. – Минск, 2022. – 4 с.

РЕЗЮМЕ

Турок Інеса Вячаславаўна Прагназаванне імплантацыі

ў праграмах экстракарпаральнага апладнення на падставе ультрагукавых і клініка-анамнестычных паказчыкаў

Ключавыя словы: бясплоддзе, ЭКА, ультрагукавая дыягностыка, таўшчыня эндаметрыя, доплераметрыя маточных артэрыяў, пераходная зона міаметрыя, перистальтыка эндаметрыя, хвалі эндаметрыя, дымарфічная матка, Т-вобразная матка, прагнастычная мадэль, лагістычная рэгрэсія, прагназаванне імплантацыі эмбрыёна.

Мэта даследавання: павысіць эфектыўнасць прагназавання паспяховасці імплантацыі эмбрыёнаў у праграмах экстракарпаральнага апладнення шляхам распрацоўкі комплекснай прагнастычнай мадэлі і метаду ультрагукавай ацэнкі паражніны маткі.

Метады даследавання і выкарыстаная апаратура: ультрагукавыя, клінічныя, статыстычныя метады.

Атрыманія вынікі і іх навізна. Вывучана значнасць, ультрагукавых крытэрыяў паспяховасці імплантацыі, вызначаны парогавыя значэнні ультрагукавых колькасных крытэрыяў.

Упершыню вывучаны асаблівасці перыстальтыкі эндаметрыя, паказана яе значнасць як крытэрыя наступлення імплантацыі ў цыклах ЭКА. Вызначаны ўплыў перыстальтыкі на велічыню вымяранай таўшчыні эндаметрыя.

Упершыню дымарфічная Т-вобразная матка вызначана як прычына бясплоддзя. Распрацаваны і зацверджаны метады УГ дыягностыкі асаблівасцяў паражніны Т-вобразнай маткі пры парушэнні рэпрадуктыўнай функцыі ў жанчыны і распрацаваны УГ крытэрыі для правядзення хірургічнай карэкцыі.

Распрацавана і зацверджана прынцыпова новая прагнастычная матэматычная мадэль і алгарытм комплекснай УГ дыягностыкі прагназавання наступлення клінічнай цяжарнасці ў пацыентак, якія знаходзяцца ў праграме ЭКА на падставе параметраў УГ, рэалізаваная ў выглядзе кампутарнай праграмы «Калькулятар разліку верагоднасці прагнозу імплантацыі», якая дазваляе павысіць шанцы на паспяховае лячэнне ЭКА.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: атрыманія дадзеныя могуць быць выкарыстаны ў ультрагукавай дыягностыцы, гінекалогіі, рэпрадукталогіі пры прагназаванні імплантацыі эмбрыёна ў цыклах ЭКА.

Вобласць прымянення: ультрагукавая дыягностыка, гінекалогія, рэпрадукталогія.

РЕЗЮМЕ

Турок Инесса Вячеславовна Прогнозирование имплантации

в программах экстракорпорального оплодотворения на основании ультразвуковых и клинико-анамнестических показателей

Ключевые слова: бесплодие, ЭКО, ультразвуковая диагностика, толщина эндометрия, доплерометрия маточных артерий, перистальтика эндометрия, волны эндометрия, дисморфичная матка, Т-образная матка, прогностическая модель, логистическая регрессия, прогнозирование имплантации эмбриона.

Цель исследования: повысить эффективность прогнозирования успешности имплантации эмбриона в программах экстракорпорального оплодотворения путем разработки комплексной прогностической модели и метода ультразвуковой оценки полости матки.

Методы исследования и использованная аппаратура: ультразвуковые, клинические, статистические методы.

Полученные результаты и их новизна. Изучена значимость, ультразвуковых критериев успешности имплантации, определены пороговые значения ультразвуковых количественных критериев.

Впервые изучены особенности перистальтики эндометрия, доказана ее значимость как критерия наступления имплантации в циклах ЭКО. Определено влияние перистальтики на величину измеряемой толщины эндометрия.

Впервые дисморфичная Т-образная матка определена как причина бесплодия. Разработан и утвержден метод УЗ диагностики особенностей полости Т-образной матки при нарушении репродуктивной функции и разработаны УЗ критерии для проведения хирургической коррекции.

Разработана и утверждена принципиально новая прогностическая математическая модель и алгоритм комплексной УЗ диагностики прогнозирования вероятности наступления клинической беременности у пациенток, находящихся в программе ЭКО на основании УЗ параметров, реализованная в виде оригинальной компьютерной программы «Калькулятор расчета вероятности прогноза имплантации», позволяющая повысить шансы на успешное лечение методом ЭКО.

Рекомендации по использованию: полученные данные могут быть использованы в ультразвуковой диагностике, гинекологии, репродуктологии при прогнозировании имплантации эмбриона в циклах ЭКО.

Область применения: ультразвуковая диагностика, гинекология, репродуктология.

SUMMARY

Turok Inesa Vyachaslavauna

Prediction of implantation in in vitro fertilization programs based on ultrasound and clinical anamnestic indicators

Key words: infertility, IVF, ultrasound diagnostics, endometrial thickness, uterine artery Doppler, myometrial transition zone, endometrial peristalsis, endometrial waves, dysmorphic uterus, T-shaped uterus, predictive model, logistic regression, prediction of embryo implantation.

Purpose of the study: to increase the effectiveness of predicting the success of embryo implantation in in vitro fertilization programs by developing a comprehensive prognostic model and a method of ultrasound evaluation of the uterine cavity.

Methods of the study and equipment used: ultrasound, clinical, statistical methods.

The results obtained and their novelty. The significance of ultrasonic criteria for the success of implantation was studied, threshold values of ultrasonic quantitative criteria were determined.

For the first time, the features of endometrial peristalsis were studied, and its significance as a criterion for the onset of implantation in IVF cycles was proved. The effect of peristalsis on the measured thickness of the endometrium was determined.

For the first time, a dysmorphic T-shaped uterus has been identified as a cause of infertility. A method of ultrasound diagnostics of the features of the cavity of the T-shaped uterus in violation of the reproductive function in women has been developed and approved, and ultrasound criteria have been developed for surgical correction.

A fundamentally new prognostic mathematical model and an algorithm for complex ultrasound diagnostics for predicting the likelihood of a clinical pregnancy in patients in the IVF program based on ultrasound parameters, implemented in the form of an original computer program "Calculator for calculating the probability of implantation prediction", has been developed and approved, which allows increasing the chances of successful treatment IVF method.

Recommendations for use: the obtained data can be used in ultrasound diagnostics, gynecology, reproductology when predicting embryo implantation in IVF cycles.

Application area: ultrasound diagnostics, gynecology, reproductology.