

УДК 618.177-089.888.11-01-07

DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-49-59

Для цитирования: Лихачева В.В., Маркдорф А.Г., Баженова Л.Г., Власенко А.Е., Шрамко С.В. Оценка влияния клинических факторов на результативность программ экстракорпорального оплодотворения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (2): 49–59.

Оценка влияния клинических факторов на результативность программ экстракорпорального оплодотворения

Лихачева В.В.¹, Маркдорф А.Г.², Баженова Л.Г.¹, Власенко А.Е.¹, Шрамко С.В.¹

¹ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей (НГИУВ)
Россия, 654005, Кемеровская область, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 15

² Группа компаний «Мать и дитя», клиника женского здоровья и репродукции человека «Медика»
Россия, 654041, Кемеровская область, г. Новокузнецк, ул. Сеченова, 30

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучить и оценить влияние основных клинических факторов на результативность программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Материалы и методы. В исследование включены 3 969 пациенток, проходивших лечение бесплодия методом ЭКО в клинике женского здоровья и репродукции человека «Медика» группы компаний «Мать и дитя» (г. Новокузнецк) в 2010–2015 гг. Критерием включения являлось наличие информации о результатах проведенной процедуры. Большинство женщин, которым проводилась процедура ЭКО, находились в возрасте до 34 лет включительно, больше половины всех проведенных процедур приходились на первую попытку.

Результаты. Основными причинами женского бесплодия являлись: трубный фактор, в ряде случаев ассоциированный с хроническим эндометритом, эндокринный фактор, наружный генитальный эндометриоз и аденомиоз. У части пациенток в качестве сопутствующего гинекологического заболевания была выявлена миома матки, которая не считается основной причиной бесплодия, но ее наличие может оказывать влияние на результативность программ ЭКО. Статистически значимо чаще миома встречалась при аденомиозе и трубном факторе, ассоциированном с хроническим эндометритом. Дана количественная оценка степени влияния рассматриваемых факторов риска на результативность программ ЭКО, рассматривалось влияние как отдельных факторов, так и их сочетания.

Выводы. Основными факторами риска отрицательного исхода программы ЭКО являются: возраст женщины более 30 лет; повторная попытка в возрасте до 30 лет включительно (по сравнению с первой попыткой); трубное бесплодие в ассоциации с хроническим эндометритом; наличие миомы матки при трубном факторе, ассоциированном с хроническим эндометритом или аденомиозом.

Ключевые слова: бесплодие, ЭКО, результативность, хронический эндометрит, миома.

ВВЕДЕНИЕ

Прогрессирующее ухудшение репродуктивного здоровья является не только медицинской, но и социальной проблемой. По данным литера-

туры, в мире бесплодны не менее 48,5 млн супружеских пар, из них 19,2 млн не могут родить первого ребенка, а 29,3 – второго, более половины нуждаются в использовании методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [1]. В структуре причин бесплодия наиболее частыми являются нарушение проходимости или

✉ Власенко Анна Егоровна, e-mail: VlasenkoAnna@inbox.ru.

отсутствие маточных труб, эндокринный фактор (ановуляция), маточный фактор (врожденные пороки развития матки, патология эндометрия, аденомиоз), наружный генитальный эндометриоз, а также мужской фактор. Для успешной имплантации необходимо наличие двух составляющих – качественный эмбрион и рецептивный эндометрий. Применение ВРТ позволяет отчасти решить проблему бесплодия, однако, несмотря на современные достижения науки и практики в области репродуктивных технологий, эффективность программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) на сегодняшний день при переносе в полость матки эмбрионов хорошего качества остается не выше 38,4% [2]. Поэтому до сих пор не теряет актуальности поиск возможных причин неэффективности программ ЭКО. Одним из приоритетных направлений современной репродуктологии является поиск морфологических, иммуно-гистохимических, молекулярных, генетических и клинических маркеров результативности программ ЭКО [3].

Цель исследования – изучить и оценить влияние основных клинических факторов на результативность программ ЭКО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: продольный ретроспективный, типа «случай – контроль». В выборку включены все пациентки клиники женского здоровья и репродукции человека «Медика» группы компаний «Мать и дитя» г. Новокузнецка за период 2010–2015 гг., проходившие лечение бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения ЭКО. Всем пациенткам проводилось комплексное обследование в соответствии с приказом № 107н от 30.08.2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». Оценка овариального резерва проводилась на основании числа антральных фолликулов по ультразвуковому исследованию (УЗИ), уровня антимюллерова гормона, фолликулостимулирующего гормона, ответа на предыдущие стимуляции, если ранее уже были попытки ЭКО. Протокол индукции суперовуляции подбирался индивидуально исходя из клинических и лабораторных особенностей каждой пациентки. Перенос от 1 до 3 эмбрионов производился на 3–5-е сут культивирования. Показания для применения метода ИКСИ: патоспермия, малое количество полученных в программе ооцитов (3 и менее), неудовлетворительные результаты опло-

дотворения методом ЭКО в предыдущих циклах. Показания для применения донорских ооцитов: выраженное снижение овариального резерва или патологический кариотип пациентки, множественные неудачи предыдущих попыток ЭКО при использовании собственных ооцитов. Для диагностики беременности определяли концентрацию β -субъединицы хорионического гонадотропина на 14-е сут после переноса эмбрионов, и при положительном результате выполняли УЗИ матки на 21–28-е сут после эмбриотрансфера (подтверждение «клинической» беременности). Положительным результатом ЭКО считалось наступление «клинической» беременности.

Частота встречаемости факторов представлена в процентах с указанием в скобках числителя и знаменателя дроби. Для показателей результативности дополнительно рассчитывался 95%-й доверительный интервал, отображающий вариативность распределения показателя в популяции, расчет интервала осуществлялся по методу Клоппера – Пирсона. Статистическая значимость различий между частотами проверялась с помощью критерия χ^2 . Количественная оценка степени влияния фактора на результативность ЭКО осуществлялась с помощью относительного риска и его доверительного интервала. Коррекция оценки на возраст и попытку ЭКО осуществлялась с помощью логистической регрессии и оценке коэффициента при исследуемой переменной [4]. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05. Все расчеты проводились в свободно распространяемой программной среде статистической обработки данных R v.3.4.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего за период 2010–2015 гг. в клинике «Медика» проведено 3 969 программ ЭКО. Беременность наступила в 1 383 случаях, что составило 34,8 [33,4–36,4]%, роды – в 1 196 случаях (29,4 [28,0–30,9]%). Из всех родивших у 983 женщин (82,2%) была одноплодная беременность, у 213 (17,8%) многоплодная, из них в 200 случаях двойня (93,9%), в 13 случаях тройня (6,3%). Родоразрешение в 528 случаях (44,1%) было выполнено кесаревым сечением. В случаях одноплодной беременности преждевременные роды зарегистрированы у 118 пациенток (12%) и у 118 женщин – при многоплодной беременности (55,4%). На момент вступления в программу ЭКО возраст женщин был до 30 лет включительно в 30% (1 204/3 969) случаев, 31–34 лет – в 34% (1 331/3 969), 35–39 лет –

в 26% (1 029/3 969) всех случаев, и в возрасте старше 40 лет – 10% (405/3 969) всех женщин.

Выявлена взаимосвязь между результатом программы ЭКО и возрастом женщины: чем старше женщина, тем ниже вероятность положительного исхода. Доля программ, не закончившихся

беременностью, у женщин в возрасте до 30 лет включительно составила 58,4 [55,4–61,2]% (703/1 204), от 31 до 34 лет – 66,7 [63,5–69,2]% (888/1 331), от 35 до 39 лет – 66,5 [66,7–69,4]% (684/1 029), старше 40 лет – 76,8 [72,4–80,8]% (311/405) (табл. 1).

Т а б л и ц а 1
T a b l e 1

Результаты сравнения частоты встречаемости отрицательного результата ЭКО в зависимости от возраста женщины за период 2010–2015 гг.							
Comparison of frequency of negative results in IVF patients depending on woman's age over the period from 2010 to 2015							
№	Age group	Total number	Failure to get pregnant		χ^2	<i>p</i>	OR [95 CI]
			Abs.	% [95 CI]			
1	Under 30	1 204	703	58,4 [55,4–61,2]	18,8	<0,001	1,14 [1,08–1,21]
	31–34 *	1 331	888	66,7 [63,5–69,2]			
2	Under 30	1 204	703	58,4 [55,4–61,2]	15,4	<0,001	1,14 [1,07–1,21]
	35–39 *	1 029	684	66,5 [61,6–69,4]			
3	Under 30	1 204	703	58,4 [55,4–61,2]	44,0	<0,001	1,32 [1,22–1,41]
	40 and over 40*	405	311	76,8 [72,4–80,8]			
4	31–34	1 331	888	66,7 [63,5–69,2]	0,0	0,901	1,00 [0,94–1,06]
	35–39	1 029	684	66,5 [61,6–69,4]			
5	31–34	1 331	888	66,7 [63,5–69,2]	14,7	<0,001	1,15 [1,08–1,23]
	40 and over 40*	405	311	76,8 [72,4–80,8]			
6	35–39	1 029	684	66,5 [61,6–69,4]	14,6	<0,001	1,16 [1,08–1,24]
	40 and over 40*	405	311	76,8 [72,4–80,8]			

* a group with the greatest risk of negative program outcome.

* группа с большим риском отрицательного исхода программы.

По сравнению с женщинами до 30 лет включительно риск отрицательного исхода программы в возрасте от 31 до 34 лет статистически значимо выше в 1,14 [1,08–1,21] раз (на 8,3%), в возрасте 35–39 лет – в 1,13 [1,07–1,21] раз (на 8,1%), в возрасте 40 лет и старше – в 1,32 [1,22–1,41] раз (на 18,4%). В возрасте 40 лет и старше по сравнению с возрастной группой 31–34 года риск отрицательного исхода программы ЭКО статистически значимо выше в 1,15 [1,08–1,23] раза (на 10,1%),

по сравнению с возрастной группой 35–39 лет – в 1,16 [1,08–1,24] раз (на 10,3%).

Далее была проанализирована результативность программ ЭКО в зависимости от количества попыток. На первую попытку приходится 56% (2 213/3 969) всех программ, на вторую – 25% (1 002/3 969), на третью и более – 19% (754/3 969). Выявлена взаимосвязь между количеством попыток ЭКО и результативностью программы (табл. 2).

Т а б л и ц а 2
T a b l e 2

Результаты сравнения частоты встречаемости отрицательного результата ЭКО в зависимости от попытки в сумме за период 2010–2015 гг.							
Comparison of frequency of negative results in IVF patients depending on the attempt over the period from 2010 to 2015							
№	Comparative attempt	Total number	Failure to get pregnant		χ^2	<i>p</i>	OR [95 CI]
			Abs.	% [95 CI]			
1	First	2 213	1 357	61,3 [58,4–63,4]	23,42	<0,001	1,14 [1,09–1,21]
	Second*	1 002	703	70,2 [67,1–73,0]			
2	First	2 213	1 357	61,3 [58,4–63,4]	17,28	<0,001	1,14 [1,07–1,2]
	Third and more*	754	526	69,8 [65,0–73,0]			
3	Second	1 002	703	70,2 [67,1–73,0]	0,03	0,857	0,99 [0,93–1,06]
	Third and more	754	526	69,8 [65,0–73,0]			

* a group with the greatest risk of negative program outcome.

* группа с большим риском отрицательного исхода программы.

Женщины, проходившие процедуру ЭКО повторно, имеют меньшую вероятность забеременеть, чем пациентки, проходящие процедуру ЭКО в первый раз. По сравнению с первой попыткой, риск отрицательного исхода второй попытки выше в 1,14 [1,09–1,21] раз (на 8,9%), после третьей и более – в 1,14 [1,07–1,20] раз (на 8,5%).

Закономерна зависимость количества попыток ЭКО от возраста женщины. Таким образом, выявленная взаимосвязь между количеством попы-

ток и результативностью программ ЭКО может быть следствием опосредованного влияния возраста женщины. Для того чтобы это проверить, был проведен анализ влияния количества попыток ЭКО на их исход с разбивкой по возрасту женщины (табл. 3).

Поскольку результативность второй и третьей (и более) попытки статистически значимо не различается, они объединены в одну группу – повторная попытка.

Т а б л и ц а 3
T a b l e 3

Результаты сравнения частоты встречаемости отрицательного результата ЭКО в зависимости от попытки с учетом возраста женщины							
Comparison of frequency of negative results in IVF patients depending on the attempt with regard to woman's age							
Age	Comparative attempt	Total number	Failure to get pregnant		χ^2	<i>p</i>	OR [95 CI]
			Abs.	% [95 CI]			
Under 30	First	811	440	54,3 [51,2–57,7]	17,48	<0,001	1,23 [1,12–1,35]
	Repeated*	393	263	66,9 [63,6–71,6]			
31–34	First	756	488	64,6 [61,6–68,0]	3,70	0,054	1,08 [1–1,16]
	Repeated	575	400	69,6 [66,4–73,3]			
35–39	First	483	311	64,4 [59,9–68,7]	1,77	0,183	1,06 [0,97–1,16]
	Repeated	546	373	68,3 [64,2–72,2]			
40 and over 40	First	163	119	73,0 [65,5–79,7]	2,19	0,139	1,09 [0,97–1,22]
	Repeated	242	192	79,3 [73,7–84,3]			

* a group with the greatest risk of negative program outcome

* группа с бóльшим риском отрицательного исхода программы

Попытка оказывает влияние на результат ЭКО только в возрасте до 30 лет включительно. В этом возрасте риск отрицательного исхода программы (отсутствие беременности) при повторной попытке, по сравнению с первой, выше в 1,23 [1,12–1,35] раз (на 12,6%).

В 53% (2 093/3 969) случаев программа ЭКО была дополнена другими методами ВРТ. Их них 93% (1 945/2 093) составляет процедура ИКСИ и 7% (148/2093) – программа ЭКО с применением донорских ооцитов. Частота отрицательного ис-

хода (отсутствия беременности) в зависимости от метода ЭКО представлена в табл. 4.

Частота отрицательного исхода процедуры ИКСИ статистически значимо выше, чем базовой программы ЭКО и ЭКО с использованием донорских ооцитов: 69,4% (1 349/1 945) случаев, 61,9% (1 162/1 876) и 50,7% (75/148) случаев соответственно. Риск отрицательного исхода базовой программы ЭКО по сравнению с процедурой ЭКО с применением донорских ооцитов также статистически значимо выше.

Т а б л и ц а 4
T a b l e 4

Результаты сравнения частоты встречаемости отрицательного результата в зависимости от метода ЭКО							
Comparison of frequency of negative results in IVF patients depending on the IVF method							
№	IVF method	Total number	Failure to get pregnant		χ^2	<i>p</i>	OR [95 CI]
			Abs.	% [95 CI]			
1	Basic	1 876	1 162	61,9 [59,7–64,1]	23,32	<0,001	1,12 [1,07–1,17]
	ICSI*	1 945	1 349	69,4 [67,3–71,4]			
2	Basic*	1 876	1 162	61,9 [59,7–64,1]	7,32	0,007	1,22 [1,04–1,44]
	IVF+DO	148	75	50,7 [42,3–59]			
3	ICSI*	1 945	1 349	69,4 [67,3–71,4]	22,07	<0,001	1,37 [1,16–1,61]
	IVF+DO	148	75	50,7 [42,3–59]			

* a group with the greatest risk of negative program outcome.

* группа с бóльшим риском отрицательного исхода программы.

Метод ЭКО взаимосвязан с возрастом пациентки и предпринимаемой попыткой. Так, среди всех базовых программ ЭКО доля женщин старше 35 лет составляет 32%, среди программ ИКСИ – 39%, а среди программ ЭКО с использованием донорских ооцитов – 55% ($\chi^2 = 130,5$; $p < 0,001$).

На повторную попытку приходится 38% всех программ ЭКО, 50% программ ИКСИ и 52% программ ЭКО с использованием донорских ооцитов ($\chi^2 = 52,7$; $p < 0,001$). Частота отрицательного исхода в зависимости от метода с учетом возраста и попытки приведена в табл. 5.

Т а б л и ц а 5
T a b l e 5

Частота отрицательного исхода в зависимости от метода с разбивкой по возрастной группе и предпринимаемой попытке
Comparison of frequency of negative results in IVF patients depending on the IVF method and including age and attempt disaggregated data

Age	Attempt	Methods								χ^2 (p)
		Method 1	Total number	Failure to get pregnant		Method 2	Total number	Failure to get pregnant		
				Abs.	% [95 CI]			Abs.	% [95 CI]	
Under 30 inclusive	1st	IVF	459	238	51,9 [47,2–56,5]	ICSI	338	196	58 [52,5–63,3]	2,96 (0,086)
		IVF	459	238	51,9 [47,2–56,5]	DO	14	6	42,9 [17,7–71,1]	0,44 (0,507)
		ICSI	338	196	58 [52,5–63,3]	DO	14	6	42,9 [17,7–71,1]	1,26 (0,262)
	Rep.	IVF	172	108	62,8 [55,1–70]	ICSI	211	149	70,6 [64–76,7]	2,63 (0,105)
		IVF	172	108	62,8 [55,1–70]	DO	10	6	60 [26,2–87,8]	0,03 (0,859)
		ICSI	211	149	70,6 [64–76,7]	DO	10	6	60 [26,2–87,8]	0,51 (0,474)
31–34	1st	IVF	416	260	62,5 [57,7–67,2]	ICSI	321	215	67 [61,5–72,1]	1,59 (0,208)
		IVF	416	260	62,5 [57,7–67,2]	DO	19	12	63,2 [38,4–83,7]	0,01 (0,954)
		ICSI	321	215	67 [61,5–72,1]	DO	19	12	63,2 [38,4–83,7]	0,12 (0,731)
	Rep.	IVF	229	157	68,6 [62,1–74,5]	ICSI	323	230	71,2 [65,9–76,1]	0,45 (0,503)
		IVF	229	157	68,6 [62,1–74,5]	DO	23	14	60,9 [38,5–80,3]	0,57 (0,452)
		ICSI	323	230	71,2 [65,9–76,1]	DO	23	14	60,9 [38,5–80,3]	1,10 (0,293)
35–39	1st	IVF	236	153	64,8 [58,4–70,9]	ICSI	231	153	66,2 [59,7–72,3]	0,10 (0,750)
		IVF*	236	153	64,8 [58,4–70,9]	DO	16	5	31,3 [11–58,7]	7,22 (0,007)
		ICSI*	231	153	66,2 [59,7–72,3]	DO	16	5	31,3 [11–58,7]	7,95 (0,005)
	Rep.	IVF	253	165	65,2 [59–71,1]	ICSI	273	198	72,5 [66,8–77,7]	3,28 (0,070)
		IVF	253	165	65,2 [59–71,1]	DO	20	10	50 [27,2–72,8]	1,87 (0,172)
		ICSI*	273	198	72,5 [66,8–77,7]	DO	20	10	50 [27,2–72,8]	4,59 (0,032)
40 and over 40	1st	IVF	48	34	70,8 [55,9–83]	ICSI	93	77	82,8 [73,6–89,8]	2,70 (0,100)
		IVF*	48	34	70,8 [55,9–83]	DO	22	8	36,4 [17,2–59,3]	7,47 (0,006)
		ICSI*	93	77	82,8 [73,6–89,8]	DO	22	8	36,4 [17,2–59,3]	19,89 (<0,001)
	Rep.	IVF	63	47	74,6 [62,1–84,7]	ICSI	155	131	84,5 [77,8–89,8]	2,94 (0,087)
		IVF	63	47	74,6 [62,1–84,7]	DO	24	14	58,3 [36,6–77,9]	2,20 (0,138)
		ICSI*	155	131	84,5 [77,8–89,8]	DO	24	14	58,3 [36,6–77,9]	9,26 (0,002)

* a group with the greatest risk of negative program outcome.

*группа с большим риском отрицательного исхода программы.

Частота отрицательного исхода процедуры ЭКО и ИКСИ статистически значимо не отличается ни для одной возрастной группы и попытки. Значимо отличается только результативность процедуры ЭКО с использованием донорских ооцитов в возрасте 35 лет и старше. По сравнению с данным методом риск отрицательного исхода базовой программы ЭКО (после первой попытки) выше в 2,07 [1,01–4,32] раз (на 36%) в возрасте 35–39 лет и в 1,95 [1,09–3,49] раз (на 34%) – в возрасте 40 лет и старше. Риск отрица-

тельного исхода программы ИКСИ, по сравнению с программами ЭКО с применением донорских ооцитов, в возрасте 35–39 лет выше в 2,12 [1,02–4,41] раз (на 35%) после первой попытки и в 1,45 [0,93–2,26] раз (на 23%) после повторной, в возрасте 40 лет и старше риск выше в 2,28 [1,3–3,99] раз (на 46%) после первой попытки и в 1,45 [1,03–2,05] раз (на 26%) после повторной.

Суммарно в возрасте старше 35 лет по сравнению с процедурой ЭКО с применением донорских ооцитов базовая программа ЭКО увеличива-

ет риск отрицательного исхода программы в 1,47 [1,15–1,88] раз ($\chi^2 = 14,3$; $p < 0,001$), процедура ИКСИ – в 1,65 [1,29–2,1] раз ($\chi^2 = 30,9$; $p < 0,001$). Таким образом, для дальнейшего исследования целесообразно выделить отдельно программы ЭКО с применением донорских ооцитов. Программы ЭКО и ИКСИ будут рассматриваться совместно, так как их результативность статистически значимо не различается, а выявленные ранее различия объясняются различием по возрасту и предпринимаемой попытке.

Анализ причин бесплодия установил, что первое место по распространенности занимает трубный фактор – 24% (928/3 969), в 16% (624/3 969) без хронического эндометрита и в 8% (304/3 969) ассоциированный с хроническим эндометритом. На втором месте – мужской фактор – 17% (672/3 969). На третьем – эндокринный фактор на фоне

синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) – 11% (436/3969). В структуре причин бесплодия наружный генитальный эндометриоз и аденомиоз занимали по 7% каждый (258/3 969 и 297/3 969 соответственно), синдром Ашермана встречался в 5% случаев (190/3 969). У 4% женщин (148/3 969) наблюдалось критическое снижение овариального резерва, что требовало применения донорских ооцитов. В остальных 26% случаев (1 040/3 969) причиной бесплодия являлось сочетание нескольких причин. Более 70% (738/1 041) сочетанной причины бесплодия представлены трубным фактором, осложненным каким-либо заболеванием.

В табл. 6 приведен анализ частоты отрицательного результата (отсутствия беременности) программ ЭКО в зависимости от причины бесплодия.

Т а б л и ц а 6
T a b l e 6

Частота отрицательного результата ЭКО при различных причинах бесплодия в сумме за период 2010–2015 гг.
Comparison of frequency of negative results in IVF patients depending on various infertility causes over the period from 2010 to 2015

Infertility cause	Stated cause			Other causes			χ^2/p	OR [95 CI]
	Total number	Failure to get pregnant		Total number	Failure to get pregnant			
		Abs.	% [95 CI]		Abs.	% [95 CI]		
Tubal factor without chronic endometritis	624	418	67,0 [64,1–70,7]	3 345	2 168	64,8 [62,0–66,4]	1,09/ 0,295	1,03 [0,97–1,1]
Tubal factor complicated by chronic endometritis	304	226	74,3* [71,7–79,2]	3 665	2 360	64,4 [61,6–65,9]	12,24/ <0,001	1,15 [1,08–1,24]
Endometriosis genitalis externa	258	164	63,6 [60,1–69,4]	3 711	2 422	65,3 [62,1–66,8]	0,31/ 0,580	0,97 [0,89–1,07]
Adenomyosis	297	196	66,0 [63,0–71,4]	3 672	2 390	65,1 [61,9–66,6]	0,10/ 0,753	1,01 [0,93–1,10]
Asherman syndrome	190	132	69,5 [62,4–75,9]	3 779	2 454	64,9 [63,4–66,5]	1,64/ 0,200	1,07 [0,97–1,18]
Polycystic ovarian syndrome	436	246	56,4 [51,6–61,1]	3 533	2 340	66,2* [64,6–67,8]	16,45/ <0,001	0,85 [0,78–0,93]
Male factor	672	420	62,5 [58,7–66,2]	3 297	2 166	65,7 [64–67,3]	2,51/ 0,113	0,95 [0,89–1,01]
Critical decrease in ovarian reserve (DO)	148	75	50,7 [42,3–59]	3 821	2 511	65,7* [64,2–67,2]	14,2/ <0,001	0,77 [0,66–0,91]
Combined reasons including:	1 040	713	68,6* [65,6–71,4]	2 929	1 873	63,9 [62,2–65,7]	7,19/ 0,007	1,07 [1,02–1,13]
– tubal factor and Endometriosis genitalis externa	104	70	67,3 [63,9–76,2]	3 865	2 516	65,1 [62,3–66,6]	0,22/ 0,641	1,03 [0,9–1,18]
– tubal factor and adenomyosis	211	157	74,4* [71,7–80,2]	3 758	2 429	64,6 [61,4–66,2]	8,4/ 0,004	1,15 [1,06–1,25]
– tubal factor and male factor	295	192	65,1 [59,9–70,5]	3 674	2 394	65,2 [60,2–66,7]	0,001/ 0,979	1,00 [0,92–1,09]
– tubal factor and Asherman syndrome	224	157	70,1 [67,2–76,0]	3 745	2 429	64,9 [63,3–66,4]	2,55/ 0,111	1,08 [0,99–1,18]

* a group with the greatest risk of negative program outcome.

* группа с большим риском отрицательного исхода программы.

Отмечается статистически значимо более высокая частота положительного результата ЭКО у пациенток с СПКЯ и в программах с применением донорских ооцитов. Статистически значимо увеличивают риск отрицательного результата ЭКО трубный фактор, ассоциированный с хроническим эндометритом – в 1,15 [1,08–1,24] раз (на 9,9%), или с аденомиозом – в 1,15 [1,06–1,25] раз (на 9,8%), а также сочетанная причина бесплодия – в 1,07 [1,02–1,13] раз (на 4,7%).

Далее была проведена оценка влияния миомы матки (тела, шейки и перешейка) на исход программы ЭКО как сопутствующего гинекологического заболевания, которое, как правило, не является основной причиной бесплодия (если не является субмукозной). Всего за 2010–2015 гг. было зарегистрировано 732 программы, где в качестве сопутствующего заболевания была указана миома матки, что составило 18,4% (732/3 969).

Сравнительный анализ частоты встречаемости миомы матки в группах с разными причинами бесплодия показал, что при аденомиозе и труб-

ном факторе, ассоциированном с хроническим эндометритом, миома встречается статистически значимо чаще, чем в других группах: 43,4% (129/297), ($\chi^2 = 107,13$; $p < 0,001$) и 26,6%, ($\chi^2 = 12,33$; $p < 0,001$) соответственно; при мужском факторе, изолированном трубном факторе бесплодия (без эндометрита) и СПКЯ – статистически значимо реже: 13,1% (88/672), ($\chi^2 = 11,30$; $p = 0,001$); 11,5% (72/624), ($\chi^2 = 17,80$; $p < 0,001$); 9,4% (41/436), ($\chi^2 = 22,18$; $p < 0,001$) соответственно.

Доля программ ЭКО с отрицательным результатом при отсутствии у женщины миомы матки составляла 64 [61,2–65,7]% (2 073/3 237), при наличии таковой – 70,1 [67,0–73,4]% (513/732), различия статистически значимы: $\chi^2 = 9,60$; $p = 0,002$. Таким образом, наличие у женщины миомы матки увеличивает риск отрицательного результата ЭКО (отсутствия беременности) в 1,09 [1,04–1,16] раз (на 6,1%).

Частота отрицательного результата ЭКО в зависимости от наличия или отсутствия миомы матки при различных причинах бесплодия представлена в табл. 7.

Т а б л и ц а 7
Table 7

Частота отрицательного результата ЭКО при наличии или отсутствии миомы для различных причин бесплодия за период 2010–2015 гг.								
Comparison of frequency of negative results in IVF patients in presence/absence of myoma for various causes of infertility over the period from 2010 to 2015								
Infertility cause	No myoma			With myoma			χ^2/p	OR [95 CI]
	Total number	Failure to get pregnant		Total number	Failure to get pregnant			
		Abs.	% [95 CI]		Abs.	% [95 CI]		
Tubal factor without chronic endometritis	552	373	67,6 [64,7–71,5]	72	47	65,3 [61,6–76,1]	0,15/0,696	0,97 [0,81–1,15]
Tubal factor complicated by chronic endometritis	223	159	71,3 [68,4–77,1]	81	67	82,7* [79,6–90,2]	4,06/0,044	1,16 [1,02–1,32]
Polycystic ovarian syndrome	395	220	55,7 [50,3–60,7]	41	26	63,4 [56,8–77,9]	0,90/0,343	1,14 [0,89–1,46]
Endometriosis genitalis externa	221	140	63,3 [56,6–69,7]	37	24	64,9 [47,5–79,8]	0,03/0,859	1,02 [0,79–1,32]
Adenomyosis	168	101	60,1 [52,3–67,6]	129	95	73,6 [70,6–80,1]	5,95/0,015	1,22 [1,04–1,44]
Asherman syndrome	158	108	68,4 [60,5–75,5]	32	24	75 [56,6–88,5]	0,55/0,457	1,10 [0,87–1,38]
Male factor	584	363	62,2 [58,1–66,1]	88	54	61,4 [50,4–71,6]	0,02/0,886	0,99 [0,83–1,18]
Critical decrease in ovarian reserve	112	58	51,8 [42,1–61,3]	36	17	47,2 [30,4–64,5]	0,23/0,634	0,91 [0,62–1,35]
Combined reasons including: tubal factor and Endometriosis genitalis externa	824	552	67,0 [63,7–70,2]	216	161	74,5* [68,2–80,2]	4,52/0,033	1,11 [1,02–1,22]
	85	59	69,4 [65,9–79]	19	11	57,9 [52–79,7]	0,94/0,333	0,83 [0,55–1,26]

О к о н ч а н и е т а б л . 7
E n d o f t a b l e 7

	No myoma			With myoma			χ^2/p	OR [95 CI]
	Total number	Failure to get pregnant		Total number	Failure to get pregnant			
		Abs.	% [95 CI]		Abs.	% [95 CI]		
tubal factor and adenomyosis	126	87	69,0 [65,8–77,0]	85	70	82,4* [79,7–89,8]	4,72/ 0,03	1,19 [1,02–1,39]
tubal factor and male factor	240	154	64,2 [58,9–70,2]	55	38	69,1 [63,1–80,9]	0,48/ 0,49	1,08 [0,88–1,32]
tubal factor and Asherman syndrome	186	128	68,8 [61,6–75,4]	38	29	76,3 [59,8–88,6]	0,85/ 0,358	1,11 [0,91–1,36]

* a group with the greatest risk of negative program outcome.

* группа с большим риском отрицательного исхода программы.

Скорректированная по возрасту и количеству попыток ЭКО оценка влияния миомы (по сравнению с указанной причиной без миомы) составляет: при трубном факторе, ассоциированном с хроническим эндометритом, 1,14 [1,01–1,30], при аденомиозе – 1,11 [0,95–1,39] (скорректированная оценка влияния статистически не значима), при сочетанной причине бесплодия – 1,11 [1,01–1,20], в том числе при трубном факторе, осложненном аденомиозом, – 1,16 [1,01–1,35].

Таким образом, наличие миомы любой локализации статистически значимо увеличивает вероятность отрицательного исхода у женщин с

трубным фактором бесплодия, ассоциированным с хроническим эндометритом или аденомиозом.

Ранее было выявлено, что миома встречается чаще при аденомиозе и трубном бесплодии, ассоциированном с хроническим эндометритом. Поэтому влияние этих заболеваний на результативность программы может быть обусловлено именно миомой. В табл. 8 представлена частота отрицательного исхода программы ЭКО при трубном бесплодии, ассоциированном с хроническим эндометритом, и трубном бесплодии в сочетании с аденомиозом с учетом наличия или отсутствия миомы.

Т а б л и ц а 8
T a b l e 8

Частота отрицательного результата ЭКО при различных причинах бесплодия с учетом наличия или отсутствия миомы Comparison of frequency of negative results in IVF patients in case of various causes of infertility with regard to absence/presence of myoma									
Myoma	Infertility cause	Stated cause			Other causes			χ^2/p	OR [95 CI]
		Total number	Failure to get pregnant		Total number	Failure to get pregnant			
			Abs.	% [95 CI]		Abs.	% [95 CI]		
absent	Tubal factor complicated by chronic endometritis without myoma	223	159	71,3* [68,4–77,1]	3 746	2 427	64,8 [62,0–66,3]	3,93/ 0,047	1,10 [1,01–1,2]
	Tubal factor complicated by chronic endometritis without myoma	126	87	69,0 [63,8–77]	3 843	2 499	65,0 [61,8–66,5]	0,87/ 0,351	1,06 [0,94–1,2]
present	Tubal factor complicated by chronic endometritis and myoma	81	67	82,7* [79,6–90,2]	3 888	2 519	64,8 [59,8–66,3]	11,23/ 0,001	1,28 [1,15–1,41]
	Tubal factor complicated by chronic endometritis and myoma	85	70	82,4* [72,6–89,8]	3 884	2 516	64,8 [63,3–66,3]	11,32/ 0,001	1,27 [1,15–1,41]

* a group with the greatest risk of negative program outcome.

* группа с большим риском отрицательного исхода программы.

Скорректированная на возраст и количество попыток ЭКО оценка влияния указанной причины (сочетания причин) на эффективность программы по сравнению с суммарным риском для остальных причин составляет: при трубном факторе, осложненном аденомиозом и миомой, – 1,21 [1,15–1,41], при трубном факторе, осложненном хроническим эндометритом, – 1,11 [1,02–1,21], при сочетании трубного фактора, хронического эндометрита и миомы – 1,18 [1,06–1,31].

Таким образом, само по себе сочетание аденомиоза и трубного фактора не увеличивает риск отрицательного исхода программы. Но при сочетании трубного фактора, аденомиоза и миомы риск отрицательного исхода программы статистически значимо выше по сравнению с суммарным риском для остальных причин бесплодия. Трубный фактор, ассоциированный с хроническим эндометритом, напротив, увеличивает риск отрицательного исхода программы как сам по себе, так и при наличии миомы.

ВЫВОДЫ

Таким образом, клиническими факторами риска отрицательного исхода программы ЭКО являются:

1. Возраст женщины старше 30 лет. По сравнению с женщинами возрастной категории до 30 лет включительно частота отрицательного исхода ЭКО в возрасте 31–34 года выше в 1,14 раз, в возрасте 35–39 лет – в 1,14 раз, в возрасте 40 лет и старше – в 1,32 раза.

2. Повторная попытка ЭКО (вторая и более) в возрасте до 30 лет включительно снижает ее эффективность в 1,23 раза.

3. Базовая программа ЭКО (в 1,47 раз) и программа ИКСИ (в 1,65 раз) снижает эффективность ЭКО по сравнению с процедурой ЭКО с применением донорских ооцитов для женщин старше 35 лет.

4. Трубное бесплодие, ассоциированное с хроническим эндометритом (без миомы), (эффективность программы ЭКО в 1,11 раз ниже по сравнению с остальными причинами бесплодия и их сочетаниями).

5. Наличие миомы матки, перешейка или шейки. При трубном бесплодии, ассоциированном с хроническим эндометритом, эффективность ЭКО в 1,14 раз ниже по сравнению с отсутствием миомы при указанной причине бесплодия и в 1,18 раз ниже по сравнению с суммарным риском для остальных причин бесплодия и их сочетаний. При трубном бесплодии в сочетании с аденомиозом эффектив-

ность ЭКО в 1,16 раз ниже по сравнению с отсутствием миомы при данной причине бесплодия и в 1,21 раз ниже по сравнению с суммарным риском для остальных причин бесплодия и их сочетаний.

В целом полученные результаты согласуются с данными литературы. В большинстве исследований поздний репродуктивный возраст (старше 35 лет) и повторная попытка ЭКО определены как фактор риска неудачи ЭКО [5–7]. Также ряд исследователей отмечают негативное влияние хронического эндометрита на результативность программы, но количественной оценки влияния этих факторов с коррекцией на возраст и количество попыток ранее не представлено [8, 9]. Относительно влияния миомы на исходы программ ЭКО ситуация не столь однозначная. В некоторых исследованиях негативное влияние миомы на результативность ЭКО подтверждается [10], в других же работах опровергается [11, 12]. Но стоит отметить, что в работах данных авторов не проводилось структурированного сравнительного анализа влияния миомы матки на исходы программ ЭКО в зависимости от причин бесплодия, а также их сочетания. Проведенное исследование показало, что наличие миомы матки снижает эффективность программ ЭКО только при трубном бесплодии, ассоциированном с хроническим эндометритом или с аденомиозом.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

ВКЛАД АВТОРОВ

Лихачева В.В. – разработка концепции и дизайна исследования. Маркдорф А.Г., Лихачева В.В., Шрамко С.В. – набор материала для исследования. Власенко А.Е. – анализ данных. Баженова А.Г. – проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение для публикации рукописи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bahamondes L., Makuch M.Y. Infertility care and the introduction of new reproductive technologies in poor resource settings. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014; 8: 12–87. DOI: 10.1186/1477-7827-12-87.
2. Корсак В.С. Регистр центров ВРТ России. Отчет за 2014 год. СПб.: РАРЧ, 2016: 48. [Korsak V.S. Register of VRT centers in Russia. Report for the year 2014. St.-Petersburg: RARCH, 2016; 48 (in Russ.)].

- González-Foruria I., Pecarrubia J., Borrás A. Age, independent from ovarian reserve status, is the main prognostic factor in natural cycle in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 2016; 106: 342–347. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.04.007.
- McClintock S., Ma Z.Q., Rieger R.H. Incorrect inference in prevalence trend analysis due to misuse of the odds ratio. *Ann. Epidemiol.* 2016; 26(2): 136–140. DOI: 10.1016/j.annepidem.2015.12.009.
- Базина М.И., Сыромьятникова С.А., Емельянова Е.Ю., Савалова Н.С. Эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с трубным бесплодием в Красноярском крае. *Доктор. Пу.* 2015; 11: 8–12. [Bazina M.I., Syromyatnikova S.A., Emel'yanova E.Y., Savalova N.S. Efficiency of assisted reproductive technologies in patients with tubal infertility in the Krasnoyarsk Territory. *Doktor.Ru. – Doktor.Ru.* 2015; 11: 8–12 (in Russ.)].
- Kim H., Sung N., Song I., Predictors of live birth and pregnancy success after in vitro fertilization in infertile women aged 40 and over. *Clin. Exp. Reprod. Med.* 2017; 44(2): 111–117. DOI: 10.5653/cerm.2017.44.2.111.
- Abrahamyan G. Results of preparation and implementation of ivf program in patients with thrombophilia and history of failed IVF. *Georgian Med News.* 2017; 268: 17–23.
- Вартанян Э.В., Мартышкина Е.Ю., Цатурова К.А. Роль сочетанной патологии в неудачных протоколах ЭКО. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2011; 4: 25–43. [Vartanyan E.V., Martyschkina E.Y., Tsaturova K.A. The role of combined pathology in unsuccessful IVF protocols. *Akusberstvo, ginekologiya i reproduksiya – Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2011; 4: 25–43 (in Russ.)].
- Замаховская Л.Ю., Рудакова Е.Б., Трубникова О.Б. Факторы риска и профилактика ранних потерь беременности после экстракорпорального оплодотворения. *Медицинский совет.* 2016; 12: 88–94. [Zamakhovskaya L.Yu., Rudakova E.B., Trubnikova O.B. Risk factors and prevention of early loss of pregnancy after in vitro fertilization. *Meditsinskiy sovet – Medical Council.* 2016; 12: 88–94 (in Russ.)].
- Samejima T., Koga K., Nakae H., Wada-Hiraie O., Fujimoto A., Fujii T., Osuga Y. Identifying patients who can improve fertility with myomectomy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015; 185: 28–32. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.11.033.
- Yan L., Ding L., Li C., Wang Y., Tang R., Chen Z.J. Effect of fibroids not distorting the endometrial cavity on the outcome of in vitro fertilization treatment: a retrospective cohort study. *Fertil. Steril.* 2014; 101(3): 716–721. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.023.
- Zepiridis L.I., Grimbizis G.F., Tarlatzis B.C. Infertility and uterine fibroids. *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2016; 34: 66–73. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2015.12.001.

Поступила в редакцию 30.06.2017

Подписана в печать 24.04.2018

Лихачева Виктория Васильевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии, НГИУВ, Кемеровская обл., г. Новокузнецк.

Маркдорф Аркадий Геннадьевич, канд. мед. наук, медицинский директор клиники женского здоровья и репродукции человека «Медика», Кемеровская обл., г. Новокузнецк.

Баженова Людмила Григорьевна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, НГИУВ, Кемеровская обл., г. Новокузнецк.

Власенко Анна Егоровна, канд. техн. наук, преподаватель, кафедра кибернетики и информатики, НГИУВ, Кемеровская обл., г. Новокузнецк.

Шрамко Светлана Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии, НГИУВ, Кемеровская обл., г. Новокузнецк.

(✉) Власенко Анна Егоровна, e-mail: VlasenkoAnna@inbox.ru.

УДК 618.177-089.888.11-01-07

DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-49–59

For citation: Likhacheva V.V., Markdorf A.G., Bazhenova L.G., Vlasenko A.E., Shramko S.V. Evaluation of the influence of clinical risk factors on the performance of extracorporal fertilization programs. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2018; 17 (2): 49–59.

Evaluation of the influence of clinical risk factors on the performance of extracorporal fertilization programs

Likhacheva V.V.¹, Markdorf A.G.², Bazhenova L.G.¹, Vlasenko A.E.¹, Shramko S.V.¹

¹ Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors (NSIATD)
15, Stroiteley Av., Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654005, Russian Federation

² Group of Companies “Mother and Child”, Clinic of Women’s Health and Human Reproduction 30, Sechenova Str., Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654041, Russian Federation

ABSTRACT

Purpose of the study. To assess the influence of main clinical risk factors on the effectiveness of the in vitro fertilization (IVF) program.

Materials and methods. The study included 3,969 IVF programs conducted in the “Medica” clinic of the “Mother and Child” group of companies in Novokuznetsk for 2010–2015. The inclusion criterion was the availability of information on the results of the procedure conducted.

Results. The structure of the considered risk factors was identified, their key features were identified: the majority of women who underwent IVF procedure were under the age of 34, inclusive, more than half of all procedures were performed at the first attempt. The main causes of female infertility were: tubal factor, including those associated with chronic endometritis, polycystic ovary syndrome, external genital endometriosis and adenomyosis. In a number of cases, as a concomitant gynecological disease, uterine fibroids have been extirpated, which is not the main cause of infertility, but the presence of which can influence the effectiveness of IVF programs. Statistically significantly more often, fibroids were found in adenomyosis and tubal factors associated with chronic endometritis. A quantitative assessment of the degree of influence of the considered risk factors on the effectiveness of IVF programs was considered, and the influence of both individual factors and their combination was considered.

Conclusion. The main factors statistically significantly increasing the risk of a negative outcome of the program are: the age of a woman over 30; repeated attempt at the age of up to 30 years inclusive (in comparison with the first attempt); tubular factor associated with chronic endometritis; presence of uterine fibroids in the tubular factor associated with chronic endometritis; The presence of fibroids in the tubular factor, complicated by adenomyosis.

Key words: IVF, assisted reproductive technologies, efficacy, chronic endometritis, myoma.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

Received 30.06.2017

Accepted 24.04.2018

Likhacheva Viktoria V., PhD, Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, NSIATD, Novokuznetsk, Kemerovo Region, Russian Federation.

Markdorf Arkady G., PhD, Medical Director of the Clinic “Medica”, Group of Companies “Mother and Child”, Novokuznetsk, Russian Federation.

Bazhenova Lyudmila G., DM, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, NSIATD, Novokuznetsk, Kemerovo Region, Russian Federation.

Vlasenko Anna E., PhD, Lecturer, Department of Obstetrics and Gynecology, NSIATD, Kemerovo Region, Novokuznetsk, Russian Federation.

Shramko Svetlana V., PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, NSIATD, Novokuznetsk, Kemerovo Region, Russian Federation.

(✉) **Vlasenko Anna E.**, e-mail: VlasenkoAnna@inbox.ru.