и самопроизвольные выкидыши (46,2%) в сроке 5-8 недель, течение беременности характеризуется наличием осложнений в 77,3% случаев, основное из которых – угроза прерывания, что требует дополнительной гормональной поддержки препаратами прогестерона в 82,2% случаев. Прерывание гестации в анамнезе влияет на течение родов в последующей беременности в виде преждевременного разрыва плодных оболочек, случаев применения родовозбуждения и роста оперативного родоразрешения в 1,4 раза.

Литература

1. Белоцерковцева, Л. Д. Факторы риска формирования истмико-цервикальной недостаточности, приводящие к преждевременным родам / Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко, Г. Т. Мирзоева // Вестник СурГУ. Медицина. 2014. № 2 (20). С. 26-30
2. Богданова, Г. С. Невынашивание беременности: общий взгляд на проблему / Г. С. Богданова и др. // Медицинский совет. - 2012. - № 1. - С. 67.
3. Solano, M.E. Pregnancy and Fetal Development / M.E. Solano, P.C. Arck // Frontiers in Immunology. – 2020 – V.10. - №3017. – С. 1–13.
4. Twig, G. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity. / G. Twig et.al // J Autoimmun - 2012, - №38, – P. 275-281.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ МАТОЧНОГО БЕСПЛОДИЯ ПРИ ГИПОПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ

Царева Н. В.

*УЗ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Беларусь*

Актуальность. До настоящего времени проблема недостаточной эффективности практического использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) остается нерешенной. По данным разных авторов, результативность первой попытки ЭКО, например, составляет от 8,6 до 46,2%, а повторное применение этого метода еще больше снижает вероятность успешной беременности [1]. При этом у 60% женщин с повторными неэффективными имплантациями диагностируют гипоплазию эндометрия (ГЭ). Значительные различия в эффективности методов ВРТ при множественных рисках их практического использования диктуют необходимость прогнозирования вероятности наступления беременности. Сказанное, наряду с высокой стоимостью современных методик ВРТ, требует разработки новых подходов к определению возможных исходов лечения маточного бесплодия (МБ) при ГЭ.

По данным литературы и собственных исследований, важную информацию о возможности зачатия дает определение таких признаков рецептивности и «окна имплантации», как оптимальная толщина внутреннего

слоя матки, наличие на его поверхности необходимого количества пиноподий, а также уровень экспрессии в эндометрии гена НОХА-10, рецепторов к эстрогенам и прогестерону и их соотношение, достаточная продукция интегрина $\alpha\beta 3$, лейкемия ингибирующего фактора (ЛИФ) [2, 3].

В последние годы идентифицирован новый поверхностный маркер высококлоногенных эндометриальных мезенхимальных стволовых клеток (ЭМСК) – SUSD2 (суши домен). Этот маркер экспрессируется на ЭМСК, а также на некоторых раковых и опухолевых клеточных линиях, но не обнаруживается на клетках периферической крови и костного мозга. SUSD2 представляет собой трансмембранный белок типа I, способный взаимодействовать с галектином-1 и потенциальным цитокином C10orf99, через который он может влиять на рост клеток и иммунную реакцию. У него есть большая внеклеточная область, которая содержит домен суши (консервативная последовательность, которая часто связана с белками системы комплемента). SUSD2 является маркером, который используется для идентификации и выделения стволовых клеток из костного мозга и ткани эндометрия. Клетки, экспрессирующие SUSD2, в норме составляют до 4% в ткани эндометрия, в строме располагаются в основном периваскулярно и распределены относительно равномерно [4]. Именно ЭМСК в условиях физиологического менструального цикла отвечают за регенерацию функционального слоя эндометрия. Считается, что экспрессирующие SUSD2 ЭМСК за счет регуляции пролиферативных и секреторных процессов в эндометрии создают благоприятную среду и подготавливают эндометрий к внедрению плодного яйца.

Подтверждение наличия взаимосвязи экспрессии специфического поверхностного маркера ЭМСК SUSD2 и других биомолекул, характеризующих рецептивность эндометрия, позволит использовать новый подход к прогнозированию результатов лечения МБ, а также обосновать возможность целенаправленного применения ЭМСК для клеточной регенераторной терапии при структурно-функциональных нарушениях в эндометрии и неэффективности ВРТ у пациенток с ГЭ [3, 5].

Цель исследования – разработать эффективную математическую модель для определения возможных исходов стандартного (гормонального и/или ЭКО) лечения по клиническим протоколам МБ при ГЭ.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели были использованы полученные нами ранее данные клинико-anamnestического и иммуногистохимического (ИГХ) обследования 38 пациенток, страдавших МБ при ГЭ [3]. Из этих пациенток были сформированы 2 группы: 1 – пациентки с ГЭ, у которых традиционная терапия МБ не дала результата (основная группа – 27 женщин), и 2 – пациентки, страдавшие МБ при ГЭ, у которых после стандартной терапии наступила беременность (группа сравнения – 11 женщин). Все женщины были в возрасте от 20 до 43 лет. Достоверных различий по возрасту в обследованных группах не выявлено.

В работе применялся метод бинарной логистической регрессии, который позволяет в полной мере оценивать имеющиеся риски МБ у пациенток с ГЭ. Этот вариант множественной регрессии путем определения связи между несколькими независимыми и зависимой переменными позволяет устанавливать вероятность наступления события (бесплодие или беременность) для каждой новой пациентки, страдающей МБ. Данный вид статистического исследования характеризуется наглядностью, а применение ROC-анализа позволяет не только сравнивать модели, но и выбирать оптимальный прогностический вариант, определять их чувствительность и специфичность, порог отсечения.

Для определения вероятности наступления беременности у пациентки с ГЭ и МБ мы использовали формулу:

$$P=1/1+e^{-z} \quad (1)$$

Примечание:

P – вероятность наступления беременности;

e – основание натуральных логарифмов;

z – величина линейной регрессии, рассчитанная программой = $18,988 \times C1 + 14,492 \times C2 - 94,52 \times C3 - 4,985 \times C4 - 7,357$;

где:

C1 – величина экспрессии маркера SUSD2 в железах эндометрия;

C2 – величина экспрессии гена HOXA10 в строме эндометрия;

C3 – величина экспрессии интегрина $\alpha v \beta 3$ в строме эндометрия;

C4 – количество неэффективных попыток ЭКО в анамнезе.

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

Результаты и их обсуждение. С учетом дихотомического (имеющего лишь два возможных значения ожидаемого события: наступление беременности или его отсутствие) характера прогнозирования нами использована бинарная логистическая регрессия. Этот подход позволил в полном объеме использовать для целенаправленного отбора пациенток по критерию вероятности наступления успешной беременности высокоинформативные клиничко-анамнестические и ИГХ-признаки рецептивности эндометрия.

При определении вероятности наступления (или не наступления) беременности у пациенток с МБ при ГЭ применялся метод последовательного добавления переменных («Форвард»), когда программа пошаговой логистической регрессии по очереди рассматривала 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 прогностически наиболее информативных переменных. Изначально в качестве независимых переменных в пошаговый регрессионный анализ были включены показатели, значимо влияющие на возможность зачатия: возраст пациенток, их индекс массы тела, наличие или отсутствие гипоменструального синдрома, ранних репродуктивных потерь и неэффективных попыток ЭКО в анамнезе, количество соматических и гинекологических заболеваний, толщина эндометрия (по данным УЗИ), данные ИГХ-исследования маркеров рецептивности эндометрия: экспрессии эстрагенового рецептора альфа, рецептора для прогестерона, интегрин $\alpha\upsilon\beta 3$, ЛИФ, гена $HOXA10$ и поверхностного маркера ЭМСК $SUSD2$. В процессе анализа всего программе потребовалось четыре шага. На четвертом шаге после того как были отобраны четыре переменные (безуспешные попытки ЭКО в анамнезе, величины экспрессии маркера $SUSD2$ в железах эндометрия, а интегрин $\alpha\upsilon\beta 3$ и гена $HOXA10$ в строме эндометрия) при предложенном программой пороге отсечения на уровне 0,500 разработанная математическая модель позволила правильно классифицировать неблагоприятный исход (отсутствие беременности в 92,6% случаев, а благоприятный (беременность) – в 72,7% случаев. При этом наиболее выраженным влиянием на прогноз результата стандартной терапии МБ при ГЭ обладала экспрессия маркера $SUSD2$ в железах эндометрия.

Включение на третьем и четвертом шаге регрессионного анализа таких переменных, как безуспешные попытки ЭКО в анамнезе и экспрессия интегрин $\alpha\upsilon\beta 3$ в строме эндометрия, не увеличивало точность прогнозирования классификации новых случаев по исходам, но существенно повышало достоверность и правдоподобие разработанной модели. В результате математическая модель прошла более строгий отбор многомерности связи с эффектами взаимодействия. Поэтому конечный результат имеет более высокую объяснительную способность. Полученные для данной модели межгрупповые различия по критерию Хи-квадрат составили 27,253 при значении $p=0,000$.

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

Выводы:

При предложенном программой логистической регрессии пороге отсечения 0,500 полученная математическая модель:

1. Обладает достаточно высокой чувствительностью (92,6%) и специфичностью (72,6%), необходимой для определения возможности успешной беременности и прогнозирования эффективности стандартной терапии по протоколам маточного бесплодия при гипоплазии эндометрия.

2. Конечный вариант модели имеет высокую объяснительную способность (межгрупповые различия по критерию Хи-квадрат составляют 27,253 при значении $p=0,000$).

Литература

1. Абдурахманова Н. Ф., Гвоздева А. Д., Зиганшина М. М., Долгушина Н. В. Результаты программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с «тонким» эндометрием // Гинекология. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 23–27.
2. Пономаренко, К. Ю. Рецептивность эндометрия у женщин с нарушениями в репродуктивной системе // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. - № 4. – С. 90–97.
3. Tsareva N. V. Results of immunohistochemical analysis of thin endometrial in infertility women // Фундаментальные и прикладные науки сегодня XXVI: Материалы конференции. Северный Чарльстон, 17-18.08.2021. – С. 19–23.
4. Masuda H., Anwar S. S., Bühring H. J. et al. A novel marker of human endometrial mesenchymal stem-like cells // Cell Transplant. – 2012. - Vol. 21. - 2201–2214.
5. Усольцева Е. О., Гзгзян А. М., Джемлиханова Л. Х., Ниаури Д. А. Перспективы клинического использования стволовых клеток эндометриального происхождения // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64, № 6. – С. 68–77.

ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19-ИНФЕКЦИЮ

Швайковский А. В., Баран Д. Н., Гульник О. А., Левин В. И., Хуссейн Абдимахад Абдуллахи

*УЗ «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Беларусь*

Актуальность. Коронавирусная инфекция – потенциально тяжелая острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2 (2019-nCoV). Представляет собой опасное заболевание, которое может протекать как в форме острой респираторной вирусной инфекции легкого течения, так и в тяжелой форме. Заболевание вызывается новым вирусом, против которого у людей изначально нет приобретенного иммунитета, к инфекции восприимчивы люди всех возрастных категорий. С момента регистрации первого случая заболевания накопилось достаточно данных об особенностях течения новой коронавирусной инфекции во время беременности.

Цель – изучить особенности течения беременности и родов у пациентов с избыточной массой тела, перенесших Covid-19-инфекцию во время беременности.

Материалы и методы. Нами проанализированы амбулаторные карты, обменные карты и истории родов пациенток с августа 2020 г. по октябрь 2021 г.