Жуковская С.В. (мл.)¹, Можейко Л.Ф.¹, Жуковская С.В.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Центр репродуктивной медицины, Минск, Беларусь

Zhukovskaya S. (Jr.)¹, Mozheiko L.¹, Zhukovskaya S.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Centre of Reproductive Medicine, Minsk, Belarus

Прогностическая модель вероятности развития синдрома гиперстимуляции яичников на основании метода логистической регрессии

Prognostic Model of Ovarian Hyperstimulation Syndrome Prediction Based on Logistic Regression Method

Резюме

В статье представлены результаты рандомизированного проспективного когортного исследования в параллельных группах пациентов, проведенного в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» с набором клинического материала на базе МЧУП «Центр репродуктивной медицины» (Минск, Беларусь). В исследование включены 718 супружеских пар, проходивших программу экстракорпорального оплодотворения с целью преодоления бесплодия. Выделены 2 исследуемые группы: группа 1 (n=359) – женщины, которым контролируемая овариальная стимуляция проводилась с использованием агониста гонадотропин-рилизинг гормона; группа 2 (n=359) – женщины, у которых в ходе контролируемой овариальной стимуляции использовали протокол с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона. В результате исследования разработан калькулятор оценки вероятности развития синдрома гиперстимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий, созданный в MS Office Excel на основе модели логистической регрессии. Разработанная регрессионная модель $[Z = -11,44 + (0,013 \times \text{АТ-ТПО}) + (2,17 \times \text{НОМА-IR}) + (0,92 \times \text{ИОРО})]$ обладает отличным прогностическим качеством (AUC 0,991; $p < 0,001$; Se – 95,15%; Sp – 96,42%). В калькулятор включены такие клинико-лабораторные показатели, как индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR), концентрация антител к тиреопероксидазе в сыворотке крови (АТ-ТПО) и индекс овариального резерва и ответа на контролируемую овариальную стимуляцию (ИОРО), включающий в себя уровень антимюллерова гормона в сыворотке крови, суммарное количество антральных фолликулов и возраст женщины. Высокая прогностическая ценность и простота применения предложенной модели позволяют использовать ее в клинической практике с целью определения вероятности риска развития синдрома гиперстимуляции яичников в программах экстракорпорального оплодотворения.

Ключевые слова: прогностическая модель, логистическая регрессия, синдром гиперстимуляции яичников, прогнозирование, экстракорпоральное оплодотворение.

Abstract

This article presents the results of a randomized prospective cohort study in parallel groups that was carried out in Belarusian State Medical University, with clinical material collected in "Center of Reproductive Medicine" (Minsk, Belarus). The research included 718 married couples that underwent in vitro fertilization programs due to infertility. Two groups were formed: Group 1 (n=359) – women that had controlled ovarian stimulation protocol with gonadotropin-releasing hormone agonists; Group 2 (n=359) – women that underwent controlled ovarian stimulation with gonadotropin-releasing hormone antagonists. The study resulted in a prognostic calculator for assessing probability of ovarian hyperstimulation syndrome manifestation in assisted reproductive technologies, created in MS Office Excel based on logistic regression model. The logistic regression model $[Z = -11.44 + (0.013 \times \text{TPO-AB}) + (2.17 \times \text{HOMA-IR}) + (0.92 \times \text{ORPI})]$ is characterized by high prognostic attributes (AUC 0,991; $p < 0.001$; Se – 95.15%; Sp – 96.42%). The calculator includes such clinical and laboratory parameters as insulin resistance index (HOMA-IR); antithyroid antibodies concentration (TPO-AB); ovarian response prediction index (ORPI), based on anti-müllerian hormone serum concentration, total antral follicle count, and age of the female patient. High prognostic value and uncomplicated use of the prognostic model allow it to be used in clinical practice to assess the risk of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technologies.

Keywords: prognostic model, logistic regression, ovarian hyperstimulation syndrome, prediction, in vitro fertilization.

■ ВВЕДЕНИЕ

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) на протяжении нескольких десятилетий занимает лидирующее место в структуре осложнений контролируемой овариальной стимуляции (КОС) при проведении программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Частота указанного осложнения существенно варьирует в зависимости от степени тяжести: так, по данным Практического комитета Американского общества репродуктивной медицины (2016), частота всех форм СГЯ достигает 33%, в то время как развитие СГЯ умеренной и тяжелой степени может отмечаться у 1–5% женщин [1]. По данным Н. Li et al. (2014), умеренная и тяжелая степень выраженности СГЯ отмечается у 3–10% пациентов в программах ВРТ, а среди женщин, относящихся к группам высокого риска по развитию этого осложнения, частота тяжелых форм может достигать 20% [2]. В публикации В. Farkas et al. (2020) указано, что частота СГЯ легкой степени тяжести составляет 20–33% от всех циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), средней степени тяжести – 3–8%, тяжелой степени – 0,1–3% [3].

На основании данных Российской ассоциации репродукции человека, в 2018 г. зарегистрировано 407 случаев СГЯ средней и тяжелой степени тяжести на 145 904 цикла ВРТ, что составило 0,27%; в 2017 г. – 744 случая на 129 746 циклов (0,57%) [4].

Следует отметить высокую медицинскую и социально-экономическую значимость данной проблемы. Прежде всего, СГЯ является инвалидирующим и потенциально летальным ятрогенным осложнением; также этот синдром ассоциирован с неблагоприятными социально-экономическими последствиями, такими как длительное пребывание пациентов

на стационарном лечении в отделениях интенсивной терапии и реанимации, необходимость значительных затрат на лечение и поддержание жизнедеятельности, длительная нетрудоспособность и реабилитация [5]. Очевидно, что неоспоримой важностью обладает своевременное прогнозирование развития СГЯ с последующей индивидуализацией протоколов контролируемой овариальной стимуляции, что позволит повысить эффективность работы акушерско-гинекологической службы за счет своевременного определения вероятности развития СГЯ у женщин, в отношении которых реализуются программы вспомогательных репродуктивных технологий, и даст возможность обеспечить безопасность проводимых процедур экстракорпорального оплодотворения.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать и внедрить в медицинскую практику комплексную программу прогнозирования вероятности развития СГЯ, основанную на анамнестических и клинико-лабораторных прогностических факторах.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Рандомизированное проспективное когортное исследование в параллельных группах пациентов проведено в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» с набором клинического материала на базе МЧУП «Центр репродуктивной медицины» (Минск, Беларусь). В исследование включены 718 супружеских пар, проходивших программу экстракорпорального оплодотворения с целью преодоления бесплодия.

Критериями включения в исследование являлись: возраст 18–49 лет, бесплодие и отсутствие эффекта от лечения в течение 1 года и более, письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования являлись: наличие противопоказаний к проведению ВРТ в соответствии с Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь «О некоторых вопросах применения вспомогательных репродуктивных технологий» № 54 от 01.06.2012 г.; тяжелые формы мужского бесплодия (азооспермия, криптозооспермия, выраженная патоспермия); аномалии карио-типа (транслокации, делеции, инверсии и др.); маточная форма бесплодия (врожденные аномалии развития, патология эндометрия, наличие миоматозных узлов субмукозной и интрамурально-субмукозной локализации любого размера, наличие миоматозных узлов любой иной локализации более 4 см в диаметре); эндометриоз (стадия III–IV); иммунологический фактор бесплодия (антифосфолипидный синдром, наличие антител к аннексину-V, антиспермальных и антиовариальных антител в сыворотке крови).

Сформировано 2 исследуемые группы в зависимости от схемы проводимой контролируемой овариальной стимуляции. В первую группу вошли 359 женщин, которым для КОС применяли агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) – трипторелина ацетат в дозе по 0,1 мг/сут с 21-го дня менструального цикла до дня введения триггера финального дозревания ооцитов с добавлением фоллитропина альфа с 3-го дня следующего менструального цикла. В качестве триггера финального дозревания ооцитов (ФДО) использован хориогонадотропин альфа 6500 МЕ.

Вторую группу составили 359 женщин, которым применялась схема контролируемой овариальной стимуляции с использованием антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона (антГнРГ); с 3-го дня менструального цикла проводилось ежедневное введение фоллитропина альфа, при достижении фолликулами диаметра 14 мм дополнительно назначался антГнРГ (цетрореликс) 0,25 мг/сут до дня введения триггера финального дозревания ооцитов, в качестве которого был использован хориогонадотропин альфа 6500 МЕ. Триггер финального дозревания ооцитов в обеих группах был назначен при достижении фолликулами диаметра более 17 мм. Получение ооцитов из фолликулярной жидкости осуществлялось путем трансвагинальной пункции (ТВП) фолликулов под контролем УЗИ с применением внутривенной анестезии с сохраненным спонтанным дыханием через 34–36 часов после введения триггера ФДО. Далее *in vitro* проводилось оплодотворение и культивация эмбрионов до стадии бластоцисты. Перенос эмбрионов в полость матки проводили на 5-е сутки культивирования с использованием внутриматочного катетера. Оставшиеся бластоцисты криоконсервированы методом витрификации с целью их использования в последующих программах ВРТ. Посттрансферная гестагенная поддержка проводилась с использованием микронизированного прогестерона 600 мг/сут вагинально. Диагностика беременности осуществлялась на 12–14-й день после переноса эмбрионов путем определения содержания β -субъединицы ХГЧ в сыворотке крови, а также на 21-й день после переноса эмбрионов по данным трансвагинального ультразвукового исследования органов малого таза.

Диагностика СГЯ осуществлялась согласно руководству практического комитета Американского общества репродуктивной медицины [1].

С целью определения вероятности развития СГЯ нами изучены клинико-лабораторные показатели, обладающие прогностической ценностью на этапе подготовки пациентов к проведению контролируемой овариальной стимуляции, так как именно выбор оптимального протокола гормональной стимуляции позволяет обеспечить безопасность проводимых программ экстракорпорального оплодотворения.

Проводили измерение уровня инсулина в сыворотке крови и подсчет индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) по стандартной формуле; выполняли расчет индекса оценки овариального резерва и ответа на контролируемую овариальную стимуляцию (ИОРО), включающего в себя уровень антимюллера гормона в сыворотке крови, суммарное количество антральных фолликулов и возраст женщины ($\text{ИОРО} = \text{АМГ} \times \text{КАФ} / \text{возраст}$); определяли концентрацию антител к тиреопероксидазе в сыворотке крови.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием персонального компьютера, MS Office Excel 2013 и лицензионных пакетов статистических программ MedCalc, Statistica 10.0.

Метод логистической регрессии применялся для прогнозирования вероятности возникновения СГЯ в зависимости от основных предикторов. Для этого была введена зависимая переменная, принимающая одно из двух значений – числа 0 (событие не произошло) и 1 (событие произошло), и множество независимых переменных (признаков, пред-

кторов), на основе значений которых вычисляли вероятность принятия того или иного значения зависимой переменной.

Вероятность наступления события считали следующим образом:

$$p = 1 / (1 + e - z),$$

где $Z = \beta_0 + \beta_1 \times x_1 + \dots + \beta_n \times x_n$;

e – основание натурального логарифма;

p – вероятность того, что произойдет событие;

β_0, β_i – коэффициенты логистической регрессии;

x_i – значение независимой переменной.

Нами использован метод пошагового включения переменных: статистически значимые переменные ($p < 0,05$) вводились в модель последовательно. Математические модели прогноза развития заболевания создавались с помощью метода логистической регрессии. Анализ принятия решений был выполнен с помощью программы SPSS V17 с применением инструмента Quest. Все модели были разработаны с применением разделения и калибровки и использованием теста Хошмера – Лемешева. Достоверность моделей была проверена путем построения ROC-кривых. С помощью ROC-анализа вычислены пороговые значения (cut-off) для отобранных переменных, использован массив точек «чувствительность-специфичность». Для каждого значения порога отсечения определены специфичность (Sp) и чувствительность (Se), построен график зависимости (ROC-кривая): по оси X откладывали « $1-Sp/100$ », по оси Y – « $Se/100$ ». Основанием для оценки информативности переменной служила площадь под ROC-кривой (AUC). Наибольшее значение площади под ROC-кривой характеризует наивысшую диагностическую ценность показателя: так, значение AUC 1,0 соответствует идеальным классификационным свойствам изучаемого параметра. С целью определения точки разделения было использовано минимальное абсолютное значение разницы между Se и Sp ($|Se-Sp|$): оптимальный баланс между чувствительностью и специфичностью, когда $Se \approx Sp$. Пороговый уровень (cut-off) для каждого включенного в анализ показателя был определен исходя из условия, чтобы чувствительность и специфичность были $\geq 80\%$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами применялся метод логистической регрессии с целью прогнозирования вероятности возникновения СГЯ в зависимости от основных предикторов.

Для этого была введена зависимая переменная, принимающая одно из двух значений – числа 0 (событие не произошло) и 1 (событие произошло), и множество независимых переменных (признаков, предикторов), на основе значений которых вычисляли вероятность принятия того или иного значения зависимой переменной.

Использован метод пошагового включения переменных: статистически значимые переменные ($p < 0,05$) вводились в модель последовательно. Порог отсечения был принят равным 0,5: если в результате расчетов полученное значение вероятности менее 0,5, предполагается, что СГЯ не наступит; если значение равно или превышает 0,5, то предполагается, что СГЯ наступит.

Для каждого из предикторов методом максимального правдоподобия были рассчитаны константа и коэффициенты логистической регрессии (табл. 1). Коэффициенты регрессии и величина статистики Вальда отражают вклад отдельных факторов в прогнозирование развития синдрома гиперстимуляции яичников.

Проверка значимости отличия коэффициентов от нуля проведена при помощи статистики Вальда (коэффициент регрессии, разделенный на квадрат стандартной ошибки). В представленной модели все коэффициенты являются статистически значимыми ($p < 0,001$). Все коэффициенты регрессии являются положительными, следовательно, увеличение значения любого из факторов повышает вероятность возникновения СГЯ.

В результате в модель логистической регрессии были включены все вышеуказанные предикторы. Согласно полученной модели, уравнение логистической регрессии имеет следующий вид:

$$Z = -11,44 + (0,013 \times \text{АТ-ТПО}) + (2,17 \times \text{НОМА-IR}) + (0,92 \times \text{ИОРО}).$$

Далее вероятность развития синдрома гиперстимуляции яичников (P) рассчитывали по формуле:

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

где e – основание натурального логарифма (2,72).

Качество приближения регрессионной модели оценивалось при помощи функции подобия, мерой которого служит отрицательное удвоенное значение логарифма этой функции (статистика $\chi^2 = 477,7$; $p < 0,001$). Указанная модель является статистически значимой, поскольку показатель $p < 0,05$. Следовательно, включенные в модель переменные оказывают статистически достоверное влияние на зависимую переменную (синдром гиперстимуляции яичников).

Для оценки качества модели логистической регрессии нами использовался критерий Nagelkerke R², характеризующий часть дисперсии,

Таблица 1
Предикторы развития СГЯ на этапе подготовки к контролируемой овариальной стимуляции

Table 1
Ovarian hyperstimulation syndrome predictors during preparation for controlled ovarian stimulation

Переменная / Variable	Коэффициент регрессии / Regression coefficient	Стандартная ошибка / Standard error	Статистика Вальда / Wald test	Значение p / P-value
ИОРО / ORPI	0,92092	0,15259	36,4227	<0,001
НОМА-IR	2,17088	0,36224	35,9153	<0,001
АТ-ТПО / ТПО-АВ	0,012531	0,0016991	54,3924	<0,001
Константа / Constant value	-11,44120	1,34770	72,0699	<0,001

Примечания: ИОРО – индекс овариального резерва и ответа на контролируемую овариальную стимуляцию; ORPI – ovarian response prediction index; НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности (insulin resistance index); АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе; ТПО-АВ – thyroid peroxidase antibodies.

объясняемой с помощью построенной модели логистической регрессии: Nagelkerke $R^2 = 87\%$, что свидетельствует о высокой доле влияния всех предикторов модели на дисперсию зависимой переменной. Согласно результатам теста Хошмера – Лемешева, сравнивающего частоты, теоретически предсказанные по модели, и эмпирические частоты в выборке, значение $\chi^2=4,34$ ($p=0,82$) указывает на хорошее соответствие модели логистической регрессии.

Далее приведена классификационная таблица, в которой наблюдаемые показатели принадлежности к группе (СГЯ=1, СГЯ=0) противопоставляются предсказанным на основе рассчитанной модели (табл. 2).

Согласно данным, представленным в табл. 2, модель логистической регрессии правильно описывает 97,77% наблюдений, в том числе предсказано верно 91,26% от общего числа наблюдений, в которых СГЯ=1; предсказано верно 98,86% из общего числа наблюдений, в которых СГЯ=0. Таким образом, прогностические свойства построенной модели можно признать удовлетворительными.

Поиск более точного порога классификации (cut-off) с оценкой качества полученной модели выполнен с применением ROC-анализа. Для этого использовался массив точек «чувствительность» (Se) и «1 – специфичность» (1-Sp). Для каждого заданного с определенным шагом порогового значения вероятности развития СГЯ, рассчитанной по полученной регрессионной модели, определяли чувствительность (Se) и специфичность (Sp) (табл. 3).

Графическое отображение ROC-кривой представлено на рис. 1.

Очевидно, что указанная регрессионная модель обладает отличным прогностическим качеством (AUC 0,991; $p<0,001$).

В задачах бинарной классификации, когда модель предсказывает вероятность того, что наблюдение относится к одному из двух классов (возник СГЯ или нет), задается выбор точки отсечения. Точка (порог) отсечения показывает, после какого значения вероятности на выходе модели один класс сменяется другим и к какому классу относить новые случаи. Для определения оптимального порога можно задавать различные критерии, например, требование минимальной величины чувствительности или специфичности модели, требование максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели, требование баланса между чувствительностью и специфичностью. Оптимальным по-

Таблица 2
Классификационная таблица прогностических свойств модели логистической регрессии

Наблюдаемый показатель / Observed index	Спрогнозировано / Prognosed		Процент верных показателей / Percentage of correct indices
	0	1	
СГЯ=0 / OHSS=0	608	7	98,86%
СГЯ=1 / OHSS=1	9	94	91,26%
Суммарный процентный показатель / Total index in percentage			97,77%

Таблица 3
Параметры ROC-кривой для оценки качества регрессионной модели прогнозирования развития синдрома гиперстимуляции яичников

Table 3
 ROC-curve characteristics for regression model for prognostic prediction of ovarian hyperstimulation syndrome

Параметр / Parameter	Значение / Value
Площадь под ROC-кривой / Area under curve	0,991
Стандартная ошибка / Standard error	0,00335
95% ДИ / 95% CI	0,980–0,996
p	<0,001

рогом классификации, обеспечивающим максимум чувствительности и специфичности теста (или минимум ошибок I и II рода), в проведенном исследовании является точка отсечения 0,189778518, так как в ней чувствительность модели равна 95,15%, специфичность – 96,42%.

Высокая прогностическая ценность и простота применения предложенной модели позволяют использовать ее в клинической практике с целью определения вероятности развития риска синдрома гиперстимуляции яичников в программах экстракорпорального оплодотворения. Расчеты прогноза на основании полученного в нашем исследовании уравнения логистической регрессии могут быть произведены на персональной ЭВМ в программе MS Office Excel (рис. 2).

Для вычисления вероятности развития СГЯ необходимо ввести в соответствующие ячейки значение концентрации антител к тиреопероксидазе в сыворотке крови, индекс инсулинорезистентности и индекс овариального резерва и ответа на контролируемую овариальную стимуляцию, а затем перейти в ячейку «Вероятность СГЯ в %» для просмотра и оценки результата.

Рис. 1. ROC-анализ дискриминационной способности разработанной прогностической модели

Fig. 1. ROC-analysis of the prognostic model

Рис. 2. Калькулятор оценки вероятности развития синдрома гиперстимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий, созданный в MS Office Excel на основе модели логистической регрессии

Fig. 2. Prognostic calculator for assessing probability of ovarian hyperstimulation syndrome manifestation in assisted reproductive technologies, created in MS Office Excel based on logistic regression model

Предлагаемый метод обладает доказанной прогностической ценностью в установлении риска развития СГЯ и может быть рекомендован к широкому внедрению в практическое здравоохранение, так как не требует существенных материальных затрат и характеризуется простотой применения.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования на основании метода логистической регрессии разработан калькулятор прогнозирования риска развития синдрома гиперстимуляции яичников, внедрение которого в практическое здравоохранение способствует снижению вероятности манифестации синдрома гиперстимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Pfeifer S. et al. (2016) Prevention and treatment of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline. *Fertility and Sterility*, vol. 106, no 7, pp. 1634–1647. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.08.048
2. Li H. et al. (2014) Cumulative live-birth rate in women with polycystic ovary syndrome or isolated polycystic ovaries undergoing in-vitro fertilization treatment. *J Assist Reprod Genet.*, vol. 31, no 2, pp. 205–211. doi:10.1007/s10815-013-0151-6
3. Farkas B. et al. (2020) Comparative analysis of abdominal fluid cytokine levels in ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) [Electronic resource]. *J Ovarian Res.*, vol. 13, no 1. Mode of access: <https://ovarianresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13048-020-00624-9>. Date of access: 03.09.2021.
4. Russian Association of Human Reproduction. 2018 Statement on Assisted Reproductive Technologies Registry [Electronic resource]. Mode of access: http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2018.pdf. Date of access: 02.09.2021.
5. Busso C., Soares S., Pellicer A. (2019) Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of ovarian hyperstimulation syndrome [Electronic resource]. *UpToDate*. Mode of access: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-ovarian-hyperstimulation-syndrome>. Date of access: 02.09.2021.

Подана/Submitted: 18.10.2021
Принята/Accepted: 22.10.2021
Контакты/Contacts: lana_zhukovskaya@yahoo.co.uk