

Andrė
AMŠIEJENĖ

LIETUVOS NEVAISINGŲ MOTERŲ POPULIACIJOS BIOLOGINIŲ VEIKSNIŲ DAUGIAMATĖ ANALIZĖ

DAKTARO DISERTACIJA

Biomedicinos mokslai,
medicina (06 B)

Vilnius, 2018

Disertacija rengta 2012–2017 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Akušerijos ir ginekologijos klinikoje.

Mokslinė vadovė – prof. dr. Gražina Drąsutienė (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B)

Mokslinė konsultantė – prof. dr. Janina Tutkuvienė (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B)

Turinys

1.	ĮVADAS	6
2.	DARBO TIKSLAS	7
3.	DARBO UŽDAVINIAI	7
4.	DARBO AKTUALUMAS IR NAUJUMAS, MOKSLINĖ REIKŠMĖ	8
5.	LITERATŪROS APŽVALGA	9
5.1.	Nevaisingumo gydymo raida.....	9
5.2.	Šeimų nevaisingumas	11
5.2.1.	Amžiaus įtaka moters reprodukinei sveikatai	12
5.2.2.	Antsvorio ir nutukimo įtaka moters vaisingumui	13
5.2.3.	Moters antropometrinių rodiklių ir reprodukcinės sveikatos sąsajos	14
5.2.4.	Šeimų nevaisingumo priežastys	15
5.3.	Nevaisingumo gydymo metodai	15
5.3.1.	Medikamentinis gydymas.....	15
5.3.2.	Chirurginis gydymas	17
5.3.3.	Pagalbinis apvaisinimas	19
6.	TYRIMO METODIKA.....	27
7.	TYRIMO REZULTATAI	31
7.1.	Tirtų moterų fizinės būklės rodmenys	31
7.1.1.	Moterų charakteristika	31
7.1.2.	Moterų kūno dydžio rodikliai	33
7.1.3.	Tyrimo dalyvių medžiagų apykaitos (hormonų) ypatumai	34
7.1.4.	Ultragarsinio tyrimo svarba vertinant moterų kiaušidžių rezervą ..	35
7.2.	Pastojusių ir nepastojusių moterų, kurioms buvo perkelti embrionai, morfologinių žymenų skirtumai	36
7.2.1.	Kūno dydžio rodiklių palyginimas	36
7.2.2.	Pastojusių ir nepastojusių tirtų moterų medžiagų apykaitos ypatumai.....	37
7.2.3.	Kiti pastojusių ir nepastojusių moterų tirtų rodiklių skirtumai	37
7.3.	Gimdžiusių ir persileidimą patyrusių moterų, kurios pastojo po pagalbinio apvaisinimo, rodikliai	38

7.3.1. Gimdžiusių ir persileidimą patyrusių moterų, pastojusių po pagalbinio apvaisinimo, kūno dydžio morfologiniai žymenys	38
7.3.2. Gimdžiusių ir persileidimą patyrusių moterų medžiagų apykaitos ypatumai.....	39
7.3.3. Gimdžiusių ir persileidimą patyrusių moterų kitų rodiklių skirtumai	39
7.4. Amžiaus įtaka pagalbinio apvaisinimo procedūros sėkmei	40
7.5. Nutukimo įtaka pagalbinio apvaisinimo procedūros sėkmei.....	41
7.6. Kūno formos įtaka pagalbinio apvaisinimo procedūros sėkmei	44
7.7. Kiaušidžių rezervo įtaka pagalbinio apvaisinimo procedūros sėkmei	47
7.8. Daugiamatė tirtų veiksnių analizė	55
8. REZULTATŲ APTARIMAS	63
9. IŠVADOS	66
10. LITERATŪROS SĄRAŠAS	67
11. MOKSLINIŲ STRAIPSNIŲ IR PRANEŠIMŲ PUBLIKACIJOS DISERTACIJOS TEMA.....	76
12. PRIEDAI	77

SANTRUMPOS

AMH – anti-Müllerio hormonas

ASRM – Amerikos reprodukcinės medicinos draugija (angl. *American Society of Reproductive medicine*)

E2 – estradiolis

EFS – ertminių folikulų skaičius

ESHRE – Europos žmogaus reprodukcijos ir embriologijos draugija (angl. *European Society of Human Reproduction and Embryology*)

FSH – folikulus stimuliuojantis hormonas

GIFT – gametų (kiaušialąsčių ir spermijų) perkėlimas į kiaušintakį (angl. *gamete intrafallopian tube transfer*)

ICSI – intracitoplazminė spermatozoido injekcija (angl. *intracytoplasmic sperm injection*)

IMSI – intracitoplazminė morfologiškai atrinktų spermatozoidų injekcija (angl. *intracytoplasmic morphologically selected sperm injection*)

IUI – intrauterinė inseminacija (angl. *intrauterine insemination*)

IVF – apvaisinimas ne moters kūne savaiminio apvaisinimo būdu (angl. *in vitro fertilization*)

JKI – juosmens ir klubų indeksas

KMI – kūno masės indeksas

LAI – laisvųjų androgenų indeksas

LH – liuteinizuojantis hormonas

LHJG – lytinius hormonus jungiantis globulinas

NICE – Nacionalinis sveikatos ir priežiūros kokybės institutas (angl. *National Institute for Health and Care Excellence*)

ŠS – šansų santykis (angl. *odds ratio*)

PA – pagalbinis apvaisinimas

PI – pasikliautinis intervalas

PSO – Pasaulio sveikatos organizacija

TESA – testikulinė spermatozoidų aspiracija (angl. *testicular sperm aspiration*)

1. ĮVADAS

Pora laikoma nevaisinga ir pradedama tirti bei gydyti, jeigu gyvendama reguliarių lytinį gyvenimą ir nevartodama jokių apsaugojimo nuo nėštumo priemonių negali pastoti per vienerius metus [1]. Didžioji (apie 80–90 proc.) visų nėštumą planuojančių porų dalis pastoja per pirmuosius metus, dar nuo 5 proc. iki 15 proc. porų pastoja per antruosius nėštumo planavimo metus [2]. Visame pasaulyje viena iš šešių porų susiduria su nevaisingumu susijusiomis problemomis bent vieną kartą per savo vaisingą amžių. Manoma, kad ilgiau nei 12 mėnesių besitęsiančio nevaisingumo paplitimas tarp 20–44 metų moterų yra apie 9 proc. [3]. Literatūros šaltinių duomenimis, su nevaisingumu susiduria 186 milijonai žmonių visame pasaulyje [4]. Nevaisingumas – lėtinė liga, sukelianti negalią (funkcijos sutrikimą), pažeidžianti emocinę ir fizinę žmogaus būklę [5]. Pasaulio sveikatos organizacija teigia, kad moterų nevaisingumas yra viena iš svarbių pasaulio negalios priežasčių [6].

Šeimų nevaisingumas yra nagrinėjamas socialiniais, mediciniais ir demografiniais aspektais. Vienas iš plačiausiai naudojamų vaisingumo žymenų yra suminis gimstamumo rodiklis, kuris apibrėžia vidutinį gyvų gimusiųjų vaikų skaičių, moters pagimdytų per visą savo vaisingą (15–49 metų) gyvenimo laikotarpį, jei ji sulauktų 50 metų ir kiekvienoje amžiaus grupėje išliktų atitinkamų metų gimstamumo rodiklis. Norint, kad populiacijos skaičius nekistų, reikia, kad suminis gimstamumo rodiklis būtų didesnis nei 2,1. Ypač mažas vaisingumas yra, kai šis rodiklis tampa mažesnis nei 1,3. Vidutinis Europos Sąjungos suminis gimstamumo rodiklis yra 1,58 gimdymų vienai moteriai [7]. Išsivysčiusių šalių demografinės raidos tendencijos rodo, kad modernėjant visuomenei gimstamumo lygis mažėja: pereinant iš agrarinės į industrinę visuomenę gimstamumas nuo labai aukšto lygio sumažėja iki žemo, bet dar užtikrinančio kartų kaitą – šeimos vidutiniškai dar augina du tris vaikus. Tačiau visuomenei keičiantis ir pereinant į poindustrinę, gimstamumas toliau mažėja žemiau nei kartų kaitą užtikrinantis lygis (suminis gimstamumo rodiklis krinta žemiau, dažniausiai – net gerokai žemiau negu du). Vaikus gimdo vyresnio amžiaus moterys [8, 9]. Yra žinoma, kad moterų ir vyrų vaisingumas su amžiumi mažėja, todėl nutartis atidėti nėštumą vėlesniam laikui, nelieta be pasekmių [10]. Tai reiškia, kad norint pastoti bus reikalinga medicininė pagalba, pavyzdžiui, pagalbinis apvaisinimas [11, 12]. Vyresnis amžius planuojant nėštumą yra siejamas su sumažėjusiu vaisingumu ir vyresnio amžiaus moterų gretutinėmis ligomis, tačiau dauguma moterų pasitiki šiuolaikine medicina ir mano, kad pagalbinis apvaisinimas garantuoja galimybę pastoti iki menopauzės [13]. Taigi, gebėjimas susilaukti palikuonių yra tik vienas iš daugybės vaisingumą lemiančių veiksnių. Lytinė elgsena, šeimos dydžio ribojimas, socialinės sąlygos, didėjantis pirmą kartą gimdančių moterų amžius, šeimos planavimo metodų naudojimas, pagalbinių apvaisinimo technologijų galimybė ir kiti kultūros bei socialiniai reiškiniai gali slėpti tikruosius moters reprodukcinės sveikatos pokyčius [14].

Iki 1990 m. suminis gimstamumo rodiklis Lietuvoje buvo artimas 2, t. y. artimas lygiui, kuris dar užtikrina kartų kaitą. Tačiau nuo 1990 m. gimstamumas pradėjo labai sparčiai mažėti ir pasiekė ypač žemą lygį, kai suminis gimstamumo rodiklis yra mažesnis nei 1,3. Suminis gimstamumo rodiklis sumažėjo nuo 2,03 1990 m. iki mažiausios 1,23 vertės 2002 m. ir žemiau kaip 1,3 – 2002–2005 m. Nuo 2006 metų suminis gimstamumo rodiklis palengva didėjo, tačiau vis dar išliko labai žemas: 2016 m. – 1,69 [15-17]. Nuo 1986 m. Lietuvoje gimstamumas mažėjo. Mažiausias gimstamumas buvo 2002 m. – 8,6 gyvų gimusiųjų 1000-iui gyventojų per metus. 2016 m. – 10,7 gyvų gimusiųjų 1000-iui gyventojų per metus. Natūralaus gyventojų prieaugio Lietuvoje jau daug metų apskritai nėra. Nuo 1992 m. iki 2018 m. Lietuvos gyventojų skaičius sumažėjo 23 proc. – nuo 3,7 mln. iki 2,81 mln. [8, 18].

2001–2016 m. Lietuvoje reikšmingai didėjo gimdyvių amžius: 2001 m. gimdžiusių moterų vidutinis amžius buvo 27 metai, o 2016 m. – 29,1 metų [19]. Ši tendencija matoma visoje Europoje. Daugėjo 30–34 metų gimdyvių – 43,3 proc., beveik 2 kartus padidėjo skaičius gimdyvių, kurių amžius siekė 40 metų ir daugiau. Tai aiškinama didėjančiomis pragyvenimo išlaidomis, mažesnės šeimos modelio populiarėjimu ir vis didesnėmis moterų pastangomis gauti daugiau pajamų šeimos gerovei [20, 21].

Lietuvos demografinės situacijos ir šeimų nevaisingumo problemos iš dalies gali būti sprendžiamos naudojant šiuolaikines medicinos technologijas – pagalbinio apvaisinimo procedūras. Tačiau tobulėjant gydymo technologijoms ne visada yra aišku, kokie veiksniai turi įtakos siekiant pagalbinio apvaisinimo sėkmės. Nėra abejonių, kad šeimos nevaisingumui turi įtakos ne viena priežastis. Taigi, šių priežasčių tarpusavio ryšys ir jų įtakos laipsnis nagrinėjant šeimos nevaisingumą, be abejonės, yra svarbūs, todėl kiekviena mokslinė studija įneša savo indėlį į nevaisingumo diagnostikos ir gydymo metodikas. Šis mokslinis tyrimas padės atskleisti dalį Lietuvos visuomenei būdingų veiksnių, galinčių turėti įtakos nevaisingumui: kūno morfologinių ir biocheminių žymenų sąsajas bei jų ryšį su moters sveikata, šeimos nevaisingumu.

2. DARBO TIKSLAS

Įvertinti Lietuvos nevaisingų moterų populiacijos amžiaus, fizinės būklės morfologinių rodmenų (antropometrinių rodiklių – ūgio, svorio, KMI, juosmens apimties, klubų apimties, JKI, II ir IV pirštų ilgio santykio), kiaušidžių rezervo (FSH, AMH, EFS) duomenis ir atliekant minėtų veiksnių daugiamatę analizę – nevaisingumo priežasčių įtaką gydymo rezultatams.

3. DARBO UŽDAVINIAI

1. Įvertinti moterų amžiaus įtaką pastojimui, gimdymui ir persileidimo dažniui po pagalbinio apvaisinimo.

2. Įvertinti moterų po pagalbinio apvaisinimo kūno morfologinių rodiklių ir pastojimo, gimdymo bei persileidimo dažnio sąsajas.
3. Įvertinti moterų po pagalbinio apvaisinimo kiaušidžių rezervo rodmenų (AMH, FSH, EFS) įtaką pastojimo, gimdymo ir persileidimo dažniui.
4. Įvertinti tirtų veiksnių įtaką pastojimo, gimdymo ir persileidimo dažniui pagal skirtingas vyro ir moters nevaisingumo priežasčių grupes.
5. Atlikti daugiamatę analizę kompleksiniams visų nagrinėtų rodiklių ryšiams nustatyti.

4. DARBO AKTUALUMAS IR NAUJUMAS, MOKSLINĖ REIKŠMĖ

Mokslinis darbas „Lietuvos nevaisingų moterų populiacijos biologinių veiksnių daugiamatę analizė“ yra viena iš nedaugelio mokslinių studijų Lietuvoje, nagrinėjanti nevaisingų šeimų, kurioms buvo taikyti pagalbiniai apvaisinimo gydymo būdai, problemas ir nevaisingumo priežastis bei biologinių veiksnių įtaką pastojimo, gimdymo ir persileidimo dažniui. Pastaraisiais dešimtmečiais Lietuvos visuomenė patyrė didelius ekonominius, socialinius ir moralinių vertybių sampratos pokyčius. Demografiniai rodikliai mūsų valstybėje pasiekė kritinę ribą. Mažėjantis gimstamumas kelia visuomenės, ypač medicinos bendruomenės, susirūpinimą. Moters sveikatos ir jos fizinės būklės morfologinių rodiklių ryšio paieška yra daugelio šalių mokslinių tyrimų objektas. Pasaulinėje literatūroje yra nagrinėjami įvairūs veiksniai, turintys įtakos pastojimui ir gimdymui po pagalbinio apvaisinimo procedūrų. Kūno morfologinių ir biocheminių žymenų sąsajas bei jų ryšį su moters sveikata per pastaruosius dešimtmečius tyrinėja Vilniaus universiteto antropologai ir klinikistai. Kiekvienos valstybės gyvenimo specifika, socialiniai veiksniai yra siejami su visuomenės sveikata. Besikeičiančios gyvenimo sąlygos, mitybos ypatumai, etniniai, klimato veiksniai koreguoja aiškinamus ryšius. Todėl neatsitiktinai Vilniaus universiteto Akušerijos ir ginekologijos klinikoje atliekamų mokslinių darbų tematika yra skirta minėtiems ryšiams aiškinti. Šis tyrimas, siekiantis nustatyti nevaisingų moterų antropometrinių ir biocheminių žymenų ypatumus, kryptingai pratęsė ilgamečius Vilniaus universiteto mokslininkų darbus apie moters antropometrinių ir medžiagų apykaitos rodiklių sąsajas ir papildė kitų šalių mokslinių tyrimų rezultatus.

Gautos išvados gali padėti gydytojams, konsultuojantiems nevaisingas šeimas, prognozuoti jų pastojimo ir gimdymo tikimybę po pagalbinio apvaisinimo bei koreguoti tyrimų ir gydymo planą.

5. LITERATŪROS APŽVALGA

5.1. Nevaisingumo gydymo raida

Žmonija visais laikais domėjosi galimybe susilaukti palikuonių, tačiau iki XIX amžiaus vidurio nevaisingumas buvo laikomas Dievo bausme. Norėdami suvokti nevaisingumo priežastis, mokslininkai iš pradžių turėjo suprasti, kas vyksta moters ir vyro organizme. 1677 m. olandas Antonie van Leeuwenhoekas mikroskopu tyrinėjo spermą ir aprašė joje judančius spermatozoidus. Tačiau jis padarė išvadą, kad aptiko mikrogyvūnus, kurie nebūtinai yra susiję su vaisingumu. 1827 m. estas Karlas Ernstas von Baeris pirmasis mikroskopu pamatė žmogaus kiaušialąstę. 1876 m. vokiečių Oscaras Hertwigas įrodė, kad apvaisinimas yra kiaušialąstės ir spermatozoido susiliejimas [22, 23]. Nėra tiksliai žinoma, kada buvo atlikta pirmoji inseminacija, nes tokie dalykai buvo laikomi paslapyje. Johnas Hunteris dažnai minimas kaip pirmasis gydytojas, kuris atliko inseminaciją apie 1790 metus. Tačiau yra šaltinių, teigiančių, kad apie 1776 m. nevaisingas lino pardavėjas, pamokytas J. Hunterio, pats namuose atliko inseminaciją savo žmonai naudodamas švirkštą. 1838 m. birželio 5 dieną Prancūzijoje gydytojas Girault atliko pirmąją dokumentuotą sėkmingą inseminaciją. 1839 m. kovo 1 dieną jo pacientė pagimdė sveiką sūnų. 1866 m. žinomas Amerikos ginekologas Jamesas Marionas Simsas išleido knygą apie nevaisingumą, kurioje buvo nagrinėjama ir inseminacija. Kilo audringos diskusijos dėl su šia procedūra susijusių medicininių, moralinių ir etinių klausimų. J. M. Simsas inseminacijas šešioms moterims atliko net 55 kartus. Tačiau procedūros buvo atliekamos įvairių mėnesinių ciklo metu, todėl pastoti pavyko tik vienai moteriai, kurios nėštumas nutrūko. 1884 m. Williamas Pancoastas atliko inseminaciją su donoro sperma. Jis panaudojo savo studento spermą ir pacientę apie tai neinformavo. Trisdešimt vienerių metų moteris pastojė ir pagimdė berniuką. W. Pancoast tik po kelerių metų prisipažino moters vyrui, kad buvo naudota donoro sperma, tačiau moteris apie tai informuota nebuvo. Šis klinikinis atvejis buvo aprašytas tik po 25 metų. W. Pancoastas buvo pasmerktas dėl savo veiksmų, bet tai atvėrė kelią tolesniam donorinės spermos naudojimui [23, 24].

Pirmieji bandymai apvaisinti gyvūnų kiaušialąstes mėgintuvėlyje buvo aprašyti XIX amžiaus pabaigoje–XX amžiaus pradžioje. 1951 m. prasidėjo modernaus pagalbinio apvaisinimo era, kai Colinas Austinas ir Min Chueh Changas atskirai aprašė spermatozoidų kapacitaciją. 1958 m. C. Austinas ir M. Bishopas pateikė įrodymus ir aprašė spermatozoidų akrosominę reakciją, kuri vyksta spermatozoidui veržiantis pro kiaušialąstės apvalkalą. 1963 m. Ryuzo Yanagimachi ir Min Chueh Changas paskelbė apie pirmąją sėkmingą žiurkėnų pagalbinio apvaisinimo mėgintuvėlyje procedūrą. Visi šių mokslininkų atradimai sudarė galimybę sėkmingai atlikti pagalbinio apvaisinimo procedūrą moteriai. Anglų fiziologas Robertas Edwardsas buvo pirmasis, paskelbęs apie savo pasiekimus atliekant pagalbinį apvaisinimą moteriai. 1969 m. kartu su B. Bavisteriu jis aprašė probranduolių formavimąsi kelyje moters kiaušialąstėse. 1970 m. jie išaugino žmogaus embrioną iki 16 ląstelių stadijos. 1969 m. R. Edwardsas pradėjo dirbti kartu su ginekologu

Patricku Steptoe Oldhamo klinikoje. P. Steptoe tuo metu tobulino laparoskopijų atlikimo techniką, jis buvo pirmasis Didžiojoje Britanijoje, kuris panaudojo laparoskopiją ginekologinių ligų diagnostikai. Dirbdami kartu, jie atliko daugybę tyrimų, bandė įvairias kiaušidžių stimuliavimo schemas, tačiau ne visi jų tyrimai buvo sėkmingi. Išmokę sėkmingai sukurti žmogaus embrioną ne moters organizme, R. Edwardsas ir P. Steptoe žengė kitą žingsnį – pradėjo embrionų perkėlimą į gimdą moterims, kurios neturėjo kiaušintakių arba kurių kiaušintakiai buvo stipriai pažeisti. Tik tokiu atveju jie galėjo įrodyti, kad moteris pastojo po pagalbinio apvaisinimo. Jų tyrimus smerkė ne tik popiežius ir Bažnyčia, bet ir kiti mokslininkai, kurie nesuprato ir nepalaikė pagalbinio apvaisinimo ir siejo tokius tyrimus su klonavimu. R. Edwardsas pastebėjo, kad, skiriant kiaušidžių stimuliaciją tuo metu prieinamais žmogaus menopauzės gonadotropinų ir chorioninio gonadotropino preparatais, labai sutrumpėja liuteininė fazė. Buvo aišku, kad reikia palaikyti liuteininę fazę, tačiau tuo metu nebuvo tinkamų progesterono preparatų. Nepavyko pasiekti nėštumo, todėl tyrimai buvo vis labiau kritikuojami. Kenas Bagshawe Londone tyrinėjo naujus žmogaus gonadotropinų nustatymo būdus. Jis atliko R. Edwardso ir P. Steptoe pacienčių kraujo tyrimus ir nustatė, kad iš jų kelioms buvo nustatyti neilgi žmogaus chorioninio gonadotropino pakilimo periodai. Tai reiškia, kad moterims pavyko pastoti po pagalbinio apvaisinimo, tačiau nėštumas nutrūkdavo labai anksti. Taip atsirado biocheminio nėštumo terminas. 1975 m. pirmą kartą nustatytas klinikinis nėštumas po pagalbinio apvaisinimo, tačiau apie 9–10-ą nėštumo savaitę buvo nustatyta, kad nėštumas yra negimdinis, ir jį teko nutraukti. Buvo atliekamas ir gametų (kiaušialąsčių ir spermijų) perkėlimas į kiaušintakį (GIFT) laparoskopijos būdu. Pradėtos pagalbinio apvaisinimo procedūros natūralaus moters mėnesinių ciklo metu – 8 kartus per dieną šlapime buvo matuojama LH koncentracija, siekiant nustatyti LH piką ir ovuliacijos laiką. 1978 m. gimė pirmasis kūdikis po pagalbinio apvaisinimo, kuris buvo atliktas natūralaus moters mėnesinių ciklo metu. 1980 m. Anglijoje R. Edwardsas ir P. Steptoe įkūrė pirmąją pagalbinio apvaisinimo kliniką „Bourn Hall“. 2010 m. R. Edwardsas gavo Nobelio medicinos premiją „už apvaisinimo *in vitro* (IVF) išvystymą“. 1984 m. gimė pirmasis kūdikis po šaldytų embrionų perkėlimo į gimdą. 1992 m. gimė pirmasis kūdikis, kai embrionui sukurti buvo panaudota intracitoplazminė spermatozoido injekcija [25-27].

Lietuvoje nuo 1993 m. prasidėjo Vilniaus universiteto moterų klinikos ir Londono universitetinės Karališkosios ligoninės bendradarbiavimas. Nevaisingos šeimos buvo tiriamos ir ruošiamos Lietuvoje, o pagalbinio apvaisinimo procedūros atliekamos Londone. 1994 m. Lietuvoje gimė pirmieji naujagimiai po Londone atliktų procedūrų. 1997 m. gimė pirmasis Lietuvoje naujagimis po spermos IUI. Pirmoji pagalbinio apvaisinimo laboratorija Lietuvoje įsteigta 1998 m. pradžioje Kaune, po pusės metų vaisingumo klinika atidaryta Vilniuje. Tais pačiais metais gimė pirmieji naujagimiai po pagalbinio apvaisinimo, atlikto Lietuvoje. 2001 m. gimė pirmieji naujagimiai po Lietuvoje atliktų ICSI procedūrų. 2002 m. pradžioje gimė pirmasis kūdikis iš embriono, kuris buvo atšildytas Lietuvoje. 2002 m. pabaigoje gimė pirmasis

kūdikis Lietuvoje, kurio embrionui sukurti buvo panaudotas TESA būdu gautas spermatozoidas [28]. 2016 m. Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose buvo įsteigtas Vaisingumo centras.

5.2. Šeimų nevaisingumas

Remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) apibrėžimu, nevaisingumas yra tokia biologinė būklė, kai moteris, gyvendama aktyvų lytinį gyvenimą, nė vienam iš partnerių nenaudojant jokios kontracepcijos, negali pastoti per vienerius metus. Demografiniuose tyrimuose nevaisingumas apibrėžiamas kaip būklė, kai:

- vaisingo amžiaus moteris (15–49 metų) negali pastoti arba išnešioti vaisiaus per penkerius metus nuo nėštumo planavimo pradžios [29];
- moteris per penkerius metus negali pagimdyti gyvo naujagimio, kai nėštumas yra pageidaujamas, moteris turi nuolatinį partnerį, nenaudoja jokių kontracepcijos priemonių ir nežindo kūdikio [30].

Skiriamas pirminis ir antrinis nevaisingumas. Pirminis nevaisingumas nustatomas, kai moteris neturi vaikų dėl negalėjimo pastoti arba dėl negalėjimo išnešioti ir pagimdyti gyvo naujagimio. Taigi, pirminis nevaisingumas nustatomas moteriai, kurios nėštumas nutrūksta dėl savaiminių persileidimų arba kuri gimdo negyvus, jei anksčiau nėra gimdžiusi gyvo naujagimio. Antriniu nevaisingumu vadinama būklė, kai moteris negali pastoti arba išnešioti ir pagimdyti gyvo naujagimio, nors anksčiau buvo pastojusi ir gimdė gyvą naujagimį [30].

Tikslų nevaisingumo paplitimą nustatyti yra sunku dėl keleto priežasčių. Tam tikra dalis šeimų sąmoningai nusprendžia neturėti palikuonių. Sprendimas neturėti vaikų yra tęstinis procesas, kuriam įtakos turi besikeičiančios moters gyvenimo sąlygos ir patirtys. XX a. antroje pusėje pradėjo daugėti vaikų neturinčių moterų. Europoje daugiausiai moterų, kurios neturi vaikų, buvo Italijoje ir Lenkijoje [31]. 2015 metais atliktos literatūros apžvalgos autoriai išskiria pagrindines priežastis, kurios turi įtakos moterų sprendimui neturėti vaikų arba atidėti vaikų gimdymą vėlesniam laikui: aukštasis išsilavinimas, tinkamo partnerio nebuvimas ir karjera [32].

Su nevaisingumu susijusiomis problemomis susiduria viena iš šešių vaisingo amžiaus porų. Skaičiuojama, kad Europos Sąjungoje nevaisingumas paliečia daugiau nei 25 milijonus gyventojų [33]. Su nevaisingumo problemomis Čekijoje susiduria apie 20 proc. porų [34]. Yra paskelbtos dvi studijos apie nevaisingumo dažnį Prancūzijoje. Remiantis 2003 m. Nacionaliniu perinatologijos srities tyrimu, nevaisingumas buvo nustatytas 18 proc. porų po 12 mėnesių tyrimo ir 8 proc. porų po 24 mėnesių tyrimo. Šis tyrimas nenurodė tirtų moterų amžiaus [35]. 2010 m. Prancūzijos vaisingumo epidemiologinė observatorija nustatė, kad 24 proc. porų po 12 mėnesių ir 11 proc. porų po 24 mėnesių tyrimo buvo nevaisingos. Tirtų moterų amžius buvo nuo 18 iki 44 metų [36]. Vokietijoje pirminis nevaisingumas nustatytas 2 proc., o antrinis nevaisingumas – 8 proc. porų [37]. 2014 m. Vokietijoje 53 tūkst.

moterų buvo atliktos įvairios pagalbinio apvaisinimo procedūros [38]. Italijos sveikatos ministerija nurodo, kad apie 15 proc. porų Italijoje yra nevaisingos [39]. Lenkijos ginekologų draugijos duomenimis, kasmet nevaisingumas yra diagnozuojamas apie 1,5 milijono porų (tai yra apie 20 proc. vaisingo amžiaus populiacijos) [40]. Ispanijoje daugiau nei 800 tūkst. (17–18 proc.) porų yra nevaisingos [41, 42]. Švedijoje su nevaisingumu susiduria apie 8–9 proc. porų (723 tūkst. porų iš 9 mln. 644 tūkst. žmonių) [43]. 2013 m. 3,6 proc. vaikų Švedijoje gimė po apvaisinimo mėgintuvėlyje [44]. Jungtinėje Karalystėje nevaisingų porų yra apie 3,5 milijono [45].

Lietuvoje išsamių epidemiologinių šeimų nevaisingumo tyrimų neatlikta. Kai kurių autorių duomenimis, pirminio nevaisingumo paplitimas Lietuvoje gali būti apie 2,6 proc., antrinio nevaisingumo – 21,2 proc. [37]. Higienos instituto duomenimis, 2016 m. Lietuvoje užregistruota 3 138 moters ir 210 vyro nevaisingumo atvejų [46], tačiau šie duomenys neatspindi tikrosios padėties, nes analizuojamos tik iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo apmokamos paslaugos. Skaičiuojama, kad pagalbinio apvaisinimo procedūrų poreikis yra apie 1 500 pagalbinio apvaisinimo ciklų milijonui gyventojų per metus. Visame pasaulyje dabar yra atliekama apie 1,6 milijono pagalbinio apvaisinimo ciklų per metus. Apie 50 proc. visų ciklų yra atliekama Europoje. 2012 m. Europoje daugiausiai pagalbinio apvaisinimo ciklų buvo atlikta Prancūzijoje (85 594 ciklai), Vokietijoje (71 251 ciklai), Ispanijoje (69 699 ciklai), Jungtinėje Karalystėje (60 151) ir Italijoje (64 197). Kiekvienais metais po pagalbinio apvaisinimo gimsta apie 400 tūkst. vaikų. Belgijoje, Čekijoje, Danijoje, Estijoje, Suomijoje, Islandijoje, Slovėnijoje ir Švedijoje daugiau nei 3 proc. naujagimių gimsta po pagalbinio apvaisinimo, o štai JAV – tik kiek daugiau nei 1 proc. Nuo 1978 m. pasaulyje po pagalbinio apvaisinimo procedūrų jau gimė daugiau nei 6,5 milijono vaikų [3].

5.2.1. Amžiaus įtaka moters reprodukinei sveikatai

Manoma, kad didėjantis amžius yra viena iš svarbiausių ir dažniausių moterų nevaisingumo priežasčių [3]. Pastaruosius kelis dešimtmečius moderniose visuomenėse labai padaugėjo moterų, kurios vaikų susilaukia būdamos vyresnės nei 35 metų [47]. Biologiškai geriausias amžius gimdyti vaikus yra 20–35 metai. Per vienerius metus natūraliai pastoja ir gimdo 75 proc. moterų iki 30 metų ir 65 proc. moterų iki 35 metų. Nuo 35 metų tikimybė pastoti mažėja po truputį, o nuo 40 metų – ženkliai, taip pat su didėjančiu amžiumi daugėja savaiminių persileidimų [12, 48]. 2013–2017 m. JAV buvo atliktas tyrimas, kuriame dalyvavo 2 962 planuojančios nėštumą poros. Nevaisingos poros nebuvo įtraukiamos į tyrimą. Nustatyta tiesioginė moters vaisingumo priklausomybė nuo amžiaus, ypač tarp negimdžiusių moterų. Bendras pastojimo dažnis po 6 mėnesinių ciklų svyravo nuo 62 proc. (28–30 metų moterų) iki 27,6 proc. (40–45 metų moterų), po 12 mėnesinių ciklų – nuo 79,3 proc. (25–27 metų moterų) iki 55,5 proc. (40–45 metų moterų). Atmetus rezultatams įtakos turėti galinčių šalutinių veiksnių (rūkymas, alkoholio vartojimas, nutukimas, partnerio

amžius ir kt.) poveikį, buvo matoma beveik tiesinė amžiaus ir vaisingumo priklausomybė – didėjant amžiui, vaisingumas mažėja, tik 28–33 metų amžiaus moterų vaisingumas išlieka nekintantis. Palyginti su 21–24 metų amžiaus moterimis, tikimybė pastoti vieno mėnesinių ciklo metu 25–27 metų moterims buvo 0,91, 28–30 metų moterims – 0,88, 31–33 metų moterims – 0,87, 34–36 metų moterims – 0,82, 37–39 metų moterims – 0,60, o 40–45 metų moterims – tik 0,40 [49]. 2004 m. Prancūzijos mokslininkai sudarė kompiuterinės simuliacijos modelį siekdami išsiaiškinti, ar pagalbinio apvaisinimo procedūros gali kompensuoti nuo moters amžiaus priklausomą vaisingumo mažėjimą. Pradėjusios planuoti nėštumą per vienerius metus pastos ir pagimdys naują gimimą 75 proc. 30 metų moterų, 66 proc. 35 metų moterų ir 44 proc. 40 metų moterų. Per ketverius planavimo metus pastos ir pagimdys atitinkamai 91 proc., 84 proc. ir 64 proc. moterų. Įvertinus natūraliai su amžiumi mažėjančią moters vaisingumą ir pastojimo dažnius po pagalbinio apvaisinimo procedūrų atitinkamose amžiaus grupėse, paskaičiuota, kad pagalbinio apvaisinimo procedūros gali kompensuoti apie 50 proc. prarastų gimdymų dėl pirmojo nėštumo planavimo atidėjimo iki 30–35 metų ir tik mažiau nei 30 proc., kai nėštumo planavimas atidedamas iki 35–40 metų. Taigi, pagalbinio apvaisinimo procedūros naudojant autologines lytines ląsteles negali kompensuoti natūraliai su amžiumi mažėjančio moters vaisingumo [50].

5.2.2. Antsvorio ir nutukimo įtaka moters vaisingumui

Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, nutukusių žmonių skaičius pasaulyje beveik patrigubėjo nuo 1975 m. iki šių dienų. 2016 metais daugiau nei 1,9 milijardo (apie 39 procentai) suaugusiųjų (18 metų ir vyresnių) turėjo antsvorį ir daugiau nei 650 milijonų (apie 13 procentų) iš jų buvo nutukę. Dauguma pasaulio gyventojų gyvena šalyse, kur daugiau žmonių miršta dėl antsvorio ir nutukimo nei dėl nepakankamo svorio [51]. Daugiau nei 60 proc. moterų JAV ir daugelyje Europos šalių turi antsvorį, o daugiau nei 30 proc. yra nutukusios. Apie 6 proc. visų moterų yra labai nutukusios ($KMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$) [52]. Nutukimas yra susijęs su sumažėjusiu vaisingumu. Nutukusioms moterims pirmieji galimai sutrikusio vaisingumo ženklai gali būti hormonų pusiausvyros pakitimai, oligomenorėja ir kiti mėnesinių ciklo sutrikimai. Nutukimo poveikis reprodukcinei sistemai, ypač ovuliacijos sutrikimams, atsiranda veikiant neuroendokriniams mechanizms ir dėl to gali kisti ovuliacijos dažnis ir gimdos gleivinės (endometriumo) imlumas. Net esant reguliariam mėnesinių ciklui ir normaliam vaisingumui nutukusioms moterims nustatomos mažesnės gonadotropinų, estradiolio ir inhibino koncentracijos kraujyje folikulinės fazės metu. Didėsnis KMI yra susijęs su dažnesnėmis komplikacijomis – gestaciniu diabetu, hipertenzinėmis būklėmis nėštumo metu [53]. 2007 m. JAV buvo paskelbta studija, kurios tyrėjai nagrinėjo nutukimo įtaką trukmei iki pageidaujamo nėštumo. Paskaičiuota, kad antsvorį turinčių ir nutukusių moterų tikimybė pastoti vieno mėnesinių ciklo metu sumažėjo atitinkamai 8 proc. ir 18 proc., palyginti su normalaus svorio moterimis. Net 34 procentais tikimybė pastoti sumažėjo pirmąjį nėštumą planuojančioms nutukusioms moterims. Antsvorį turinčių moterų laikas iki nėštumo

buvo vidutiniškai vienas mėnuo, o nutukusių moterų dviem mėnesiais ilgesnis nei normalaus svorio moterų. Sumažėjusi tikimybė pastoti išliko ir antsvorį turinčioms bei nutukusioms moterims, kurių mėnesinių ciklai buvo reguliarūs. Autoriai teigia, kad svorio sumažinimas gali padidinti vaisingumą nepriklausomai nuo mėnesinių ciklo reguliarumo, gimdymų skaičiaus, rūkymo ir moters amžiaus [54]. 2010 m. Danijos tyrėjų publikuotoje studijoje taip pat nustatytas ilgesnis laikas iki nėštumo antsvorio turinčioms (tikimybė pastoti per vieną menstruacinį ciklą lygi 0,95), nutukusioms (tikimybė – 0,75) ir labai nutukusioms (tikimybė – 0,61) moterims, palyginti su normalaus svorio moterimis. Nebuvo nustatyta vyrų KMI įtaka moters laikui iki nėštumo [55].

5.2.3. Moters antropometrinių rodiklių ir reprodukcinės sveikatos sąsajos

Moksliniais tyrimais ieškoma ryšio tarp moters kūno sandaros ir vaisingumo. Vyrų ir moterų riebalinio audinio pasiskirstymas skiriasi ir keičiasi laikui bėgant, todėl galima manyti, kad lytiniai hormonai turi įtakos kūno sandarai [56]. Estrogenai skatina riebalinio audinio kaupimąsi klubų ir šlaunų srityje, slopina – pilvo srityje. Testosteronas veikia priešingai – dėl jo poveikio riebalinis audinys kaupiasi pilvo srityje [57]. Centrinio tipo nutukimo atveju riebalai kaupiasi tarp vidaus organų ir pačiuose organuose. Šis nutukimas dar vadinamas pilviniu, „obuolio“ ar vyrišku nutukimu. Tai pats pavojingiausias nutukimas, nes siejamas su metaboliniu sindromu. Šis nutukimas yra susijęs su neuroendokrininio signalo sutrikimais. Kuo didesnis juosmens ir klubų apimties santykis – tuo ryškesnis pilvinis nutukimas. Nepriklausomai nuo KMI, centrinio tipo nutukimas neigiamai veikia vaisingumą dėl sutrikusio estrogenų metabolizmo, atsparumo insulinui ar hiperinsulinemijos, oligomenorėjos ir pakitusio makšties rūgštingumo [58]. 2016 m. buvo paskelbta studija, kurioje dalyvavo 2 062 nėštumą planuojančios moterys iš JAV ir Kanados. Mažesnę tikimybę pastoti vieno mėnesinių ciklo metu turėjo moterys, kurių JKI buvo didesnis. Moterų, kurių $\text{JKI} \geq 0,85$, tikimybė pastoti vieno mėnesinių ciklo metu buvo tik 0,76, palyginti su moterimis, kurių $\text{JKI} < 0,75$. Juosmens ir klubų indekso įtaka pastojimo dažniui išlieka ir atmetus kitus pastojimo dažniui įtakos turinčius veiksniai. Taigi riebalų kaupimasis juosmens/pilvo ir krūtinės/pečių srityse yra susijęs su sumažėjusiu vaisingumu lyginant su svorio kaupimusi klubų/šlaunų srityje [59].

Antrojo ir ketvirtojo piršto ilgio santykis (2P : 4P) yra svarbus analizuojant testosterono ir estrogeno poveikį vaisiaus raidos periodu. Šis santykis yra siejamas su keliais bruožais – sportiniais sugebėjimais, reprodukcine sėkme, vėžio rizika ir kardiovaskulinėmis ligomis [60]. 2P : 4P mažėja, kai prenataliniu laikotarpiu vaisius yra veikiamas aukštesnės testosterono ir mažesnės estrogeno koncentracijos. 2P : 4P yra lytiškai dimorfiškas – vyrų antrojo ir ketvirtojo piršto ilgio santykis yra mažesnis nei moterų. Šis skirtumas pradeda ryškėti jau pirmojo nėštumo trečdalyje pabaigoje ir išlieka stabilus visą gyvenimą. [61] Įgimtos antinksčių hiperplazijos atveju, kai prenataliniu laikotarpiu vaisius yra veikiamas pernelyg didelio androgenų kiekio,

2P : 4P būna mažas nepaisant vaisiaus lyties [62]. Moterims, sergančioms PKS, kuris yra siejamas su padidėjusiu prenataliniu testosterono poveikiu, nustatomas mažesnis nei įprastai 2P : 4P [63]. Moterims, kurios turi brolių dvynį, taip pat yra nustatomas vyriškesnis (mažesnis) 2P : 4P [64]. Manoma, kad 2P : 4P gali būti lemiamas ne tik prenatalinio testosterono poveikio, bet prenatalinio testosterono ir estrogeno balanso tam tikru vaisiaus pirštų vystymosi laikotarpiu [65].

5.2.4. Šeimų nevaisingumo priežastys

Europos žmogaus reprodukcijos ir embriologijos draugijos (angl. *European Society of Human Reproduction and Embriology*) duomenimis, 20–30 proc. nevaisingumo yra lemiamas vyrų, 20–35 proc. – moterų ir 25–40 proc. – abiejų partnerių patologijos. Nevaisingumo priežastis lieka neaiški 10–20 proc. atvejų. Skiriamos šios šeimų nevaisingumo priežastys [66]:

- ovuliacijos sutrikimai,
- kiaušintakių pažeidimai,
- gimdos ir pilvaplėvės pokyčiai,
- vyro organizmo priežastys,
- neaiškos kilmės nevaisingumas.

Siekiant nustatyti nevaisingumo priežastį yra tiriami abu partneriai.

5.3. Nevaisingumo gydymo metodai

5.3.1. Medikamentinis gydymas

Su ovuliacijos sutrikimais susijęs nevaisingumas gali būti gydomas medikamentais.

PSO ovuliacijos sutrikimus suskirsto į tris grupes [67]:

- I gr.: pogumburio-hipofizės srities nepakankamumas (hipotalaminė amenorėja ar hipogonadotropinis hipogonadizmas);
- II gr.: pogumburio-hipofizės-kiaušidžių disfunkcija (dažniausiai pasireiškianti policistinių kiaušidžių sindromu);
- III gr. : kiaušidžių funkcijos nepakankamumas.

PSO I gr. ovuliacijos sutrikimai yra nustatomi apie 10 proc. visų moterų, kurioms diagnozuojamas ovuliacijos sutrikimas. Dažniausiai tokioms moterims pasireiškia amenorėja (pirminė arba antrinė), nustatoma maža gonadotropinų ir estrogenų koncentracija kraujyje. Hipogonadotropinis hipogonadizmas dažniausiai yra neaiškos kilmės, tačiau gali būti ir įgimtas (pvz., Kalmano sindromas). Hipotalaminė amenorėja išsivysto dėl mažo svorio, intensyvaus fizinio krūvio, didelės svorio netekties esant nervinei anoreksijai, stresui, vaistų vartojimui [68]. Moterims, kurių nevaisingumo priežastis yra PSO I gr. ovuliacijos sutrikimas, reikia patarti, kad jos gali pagerinti savo reguliarios ovuliacijos atsitaikymo, pastojimo bei normalios

nėštumo eigos tikimybę, jei turėdamos mažesnę kaip 19 kg/m^2 KMI priaugs svorio ir (ar) sumažins treniruočių intensyvumą, jei intensyviai sportuoja [66].

2013 m. NICE Nevaisingumo gydymo metodikos nurodo, kad moterims, turinčioms PSO I gr. ovuliacijos sutrikimų, ovuliacijos indukcijai reikia skirti gonadotropinus atpalaiduojantį hormoną ar gonadotropinus su liuteinizuojančio hormono poveikiu pulsiniu režimu [67].

PSO II gr. ovuliacijos sutrikimai yra nustatomi apie 85 proc. visų moterų, kurioms diagnozuojamas ovuliacijos sutrikimas. Ši grupė apima tokias būkles kaip policistinių kiaušidžių sindromas (PKS) ir hiperprolaktineminė amenorėja. Dažniausia PSO II gr. ovuliacijos sutrikimų priežastis yra PKS – tai endokrinopatija, kuri nustatoma apie 5–10 proc. vaisingo amžiaus moterų. PKS pasireiškia oligo- ar amenorėja, anovuliaciniu nevaisingumu, nutukimu, padidėjusiu atsparumu insulinui ir hiperandrogenizmu. Ultragarsiniu tyrimu gali būti matomi policistinių kiaušidžių požymiai (daugybiniai (≥ 12) smulkūs (2–9 mm skersmens dydžio) folikulai) [68]. 2003 m. Roterdame ESHRE ir ASRM PKS ekspertai priėmė ir paskelbė bendro sutarimo PKS diagnostikos ir gydymo metodikas. Roterdamo bendro sutarimo PKS diagnostikos kriterijai (diagnozei patvirtinti būtini bent du iš trijų požymių; kitos priežastys, galinčios sukelti šias būkles, turi būti atvestos):

- oligoovuliacija ir (ar) anovuliacija,
- klinikinis arba biocheminis hiperandrogenizmas,
- policistiniai kiaušidžių pokyčiai, matomi atliekant ultragarsinį tyrimą [69].

Jeigu moterų nevaisingumas susijęs su PSO II gr. ovuliacijos sutrikimu ir jų KMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, joms reikia rekomenduoti svorio korekciją. Svorio sumažėjimas gali turėti įtakos ovuliacinių ciklų atsitaismymui bei pastojimui, taip pat pagerintų ovuliaciją stimuliuojančių vaistų poveikį bei mažintų nėštumo komplikacijų riziką. Tokių moterų ovuliacijos indukcijai pirmo pasirinkimo vaistai, atsižvelgiant į galimus šalutinius poveikius ir vartojimo paprastumą, yra klomifeno citratas arba metforminas, arba klomifeno citrato ir metformino derinys. Vartojant klomifeno citratą, bent pirmojo ciklo metu rekomenduojama ultragarsinė folikulų augimo stebėseną, siekiant įsitikinti, kad vartojama mažiausia veiksminga vaisto dozė, nes taip sumažinama daugiavaissio nėštumo rizika. Nerekomenduojama stimuliaciją klomifeno citratu tęsti ilgiau negu 6 mėnesius. Jei moterims, gydomoms dėl PSO II gr. ovuliacijos sutrikimų sukkelto nevaisingumo, yra nustatytas atsparumas klomifeno citratui, atsižvelgiant į klinikinę situaciją ir pačios moters pageidavimus, rekomenduojamas vienas iš šių antros eilės gydymo būdų: laparoskopinis diaterminis kiaušidžių subadymas (angl. *drilling*) arba sudėtinis gydymas klomifeno citratu bei metforminu vienu metu, jei tai nebuvo naudotas kaip pirmos eilės gydymo būdas, arba gydymas gonadotropiniais.

Jei PKS sergančioms moterims yra skiriamas gydymas gonadotropiniais, nerekomenduojama kartu skirti gonadotropinus atpalaiduojančio hormono agonistų, nes tai nepagerina pastojimo dažnio, tačiau yra susiję su padidėjusia kiaušidžių

perstimuliavimo sindromo rizika. Kai ovuliacijos sutrikimai yra susiję su hiperprolaktinemija, indikuojamas gydymas dopamino agonistais [66, 67].

PSO III gr. ovuliacijos sutrikimai atsiranda dėl kiaušidžių funkcijos nepakankamumo. Jie nustatomi 5 proc. visų moterų, kurioms diagnozuojami ovuliacijos sutrikimai. Kraujyje randama padidėjusi gonadotropinų, sumažėjusi estradiolio koncentracija. PSO III gr. ovuliacijos sutrikimus sukelia genetinės priežastys (Turnerio sindromas, fragilios X chromosomos sindromas), jatrogeninės priežastys (chirurginis gydymas, radioterapija, chemoterapija), autoimuninės ligos, priešlaikinė menopauzė, idiopatinės priežastys. Retais atvejais įmanoma sukelti ovuliaciją skiriant dideles dozes gonadotropinų, tačiau pagrindinis gydymas – pagalbinis apvaisinimas naudojant donorines kiaušialąstes [68].

5.3.2. Chirurginis gydymas

Pirmasis chirurginis PKS sergančių moterų, kurioms nevyksta ovuliacija, gydymas buvo kylinė kiaušidės rezekcija. Dabar toks metodas nenaudojamas dėl didelės pooperacinių sąaugų tikimybės ir atsiradusios galimybės ovuliaciją sukelti medikamentais. Tačiau skiriant gonadotropinus PKS sergančioms moterims yra didelė kiaušidžių perstimuliavimo sindromo ir daugiavaisio nėštumo rizika. Laparoskopinis diaterminis kiaušidžių subadymas gali pagerinti gydymo rezultatus PKS sergančioms moterims. 2012 m. atlikta 26 atsitiktinių imčių tyrimų metaanalizė, kurios tikslas buvo palyginti laparoskopinio diaterminio kiaušidžių subadymo saugumą ir efektyvumą su medikamentine ovuliacijos indukcija PKS sergančioms moterims. Gimdymų, pastojimų, persileidimų ir kiaušidžių perstimuliavimo sindromo dažnis buvo panašus, tačiau daugiavaisio nėštumo dažnis buvo reikšmingai mažesnis, jei buvo atliekamas laparoskopinis kiaušidžių diaterminis subadymas. Todėl šios metaanalizės autoriai pateikia išvadą, kad sprendimas dėl gydymo metodo turi būti priimtas atsižvelgiant į pacientės norą, gydymo įstaigos galimybes ir gydytojo pasirinkimą [70]. Nevaisingumo diagnostikos ir gydymo metodikoje laparoskopinis kiaušidžių subadymas rekomenduojamas kaip antros eilės metodas PKS sergančių moterų anovuliacijai gydyti [66].

Kiaušintakių pažeidimai gali būti gydomi chirurginiu būdu. Tikėtinas gimdymų dažnis po chirurginio gydymo svyruoja nuo 9 proc., jei kiaušintakių pakitimai dideli, iki 69 proc., jei šie pakitimai iki operacijos buvo nedideli. Tačiau reikia įvertinti chirurginio gydymo efektyvumą ir saugumą lyginant su pagalbinio apvaisinimo procedūromis ir laukimo taktika. Cochrane bibliotekos tyrėjai 2016 m. planavo atlikti atsitiktinių imčių tyrimų metaanalizę ir palyginti kiaušintakių rekonstrukcinių operacijų, pagalbinio apvaisinimo ir laukimo taktikos efektyvumą gydant kiaušintakių pakitimų sukeltą nevaisingumą. Tačiau analizei tinkamų atsitiktinių imčių tyrimų nebuvo, todėl tyrėjai nepateikia išvadų dėl kiaušintakių rekonstrukcinių operacijų [71]. Užakę kiaušintakiai, o ypač hidrosalpinksai, gali turėti neigiamos įtakos pastojimo dažniui po pagalbinio apvaisinimo. Manoma, kad salpingektomija, salpingostomija, hidrosalpinkso skysčio aspiracija ar kiaušintakių

okliuzija gali pagerinti pagalbinio apvaisinimo procedūrų rezultatus. 2010 m. atlikta penkių atsitiktinių imčių tyrimų (iš viso 646 tyrimo dalyvės) metaanalizė, kurios tikslas buvo įvertinti ir palyginti užakusių kiaušintakių chirurginio gydymo reikšmę prieš pagalbinį apvaisinimą. Tyrėjai palygino salpingektomijos, kiaušintakių okliuzijos, salpingostomijos ir ultragarsu kontroliuojamos hidrosalpinksos skysčio punkcijos efektyvumą ir pateikė išvadą, kad visoms moterims, kurioms yra diagnozuoti hidrosalpinksai, turi būti pasiūlytas chirurginis gydymas prieš pagalbinį apvaisinimą. Ankstesniais tyrimais buvo įrodyta vienvpusės salpingektomijos esant vienvpusiam hidrosalpinksui arba abipusės salpingektomijos esant abipusiam hidrosalpinksui nauda. Šios metaanalizės metu išaiškėjo, kad laparoskopinė kiaušintakių okliuzija gali būti atliekama kaip alternatyva salpingektomijai, siekiant pagerinti pastojimo dažnį po pagalbinio apvaisinimo moterims, kurioms diagnozuotas hidrosalpinksas [72]. 2015 m. Nevaisingumo diagnostikos ir gydymo metodikoje pateikiamos tokios kiaušintakių ir gimdos pažeidimo chirurginio gydymo rekomendacijos: esant nedidelio laipsnio kiaušintakių pažeidimams, kiaušintakių rekonstrukcinės operacijos yra efektyvesnės negu vien laukimo taktika; moterims, kurioms diagnozuotas proksimalinių kiaušintakių dalių užakimas, selektyvi salpingografija su kiaušintakių kateterizacija ar histeroskopinė kiaušintakių kaniuliacija padidina pastojimo tikimybę; laparoskopinis kiaušintakių pašalinimas prieš pagalbinio apvaisinimo procedūras moterims, kurioms yra vienas ar abu hidrosalpinksai, padidina gyvo kūdikio gimimo tikimybę; moterims, kurioms yra amenorėja ir gimdos ertmės sąaugos, histeroskopinis sąaugų pašalinimas gali grąžinti mėnesines ir padidinti pastojimo tikimybę [66, 67].

Apie 25–50 proc. nevaisingų moterų serga endometrioze ir apie 30–50 proc. endometrioze sergančių moterų yra nevaisingos [73]. Joms dažnai prireikia pagalbinio apvaisinimo. Manoma, kad endometriozės laipsnis gali būti susijęs su pagalbinio apvaisinimo rezultatais. Yra keletas hipotezių, aiškinančių žemo vaisingumo lygio ir endometriozės sąsajas: dėl pakitusios folikulogenezės formuojasi prastesnės kokybės kiaušialąstės; kiaušidžių punkcijos metu gali būti mechaninių kliūčių dėl gausių sąaugų mažajame dubenyje; kenksmingas peritoniniame skystyje esančių makrofagų, citokinų ir vazoaktyvių medžiagų poveikis; anatominiai kiaušintakių ir kiaušidžių pakitimai [74]. Be jokių intervencijų pastoja apie 50 proc. mažo laipsnio endometrioze sergančių moterų, 25 proc. – vidutinio laipsnio ir tik kelios moterys, kai endometrioze yra didelio laipsnio [75]. 2014 m. Cochrane bibliotekos tyrėjai atliko devynių atsitiktinių imčių tyrimų (iš viso 973 tyrimo dalyvės) metaanalizę, kurios tikslas buvo nustatyti laparoskopinės operacijos efektyvumą ir saugumą gydant endometriozės sukeltus skausmus ir nevaisingumą. Šios metaanalizės autoriai daro išvadą, kad laparoskopinės endometriozės šalinimo operacijos (cistektomija, endometriozės židinių koaguliacija ar ekscizija) sumažina mažo ar vidutinio laipsnio endometriozės sukeltus skausmus ir padidina besitęsiančio nėštumo ir gimdymo tikimybę [76]. 2012 m. paskelbta Amerikos reprodukcinės medicinos draugijos (ASRM) ekspertų nuomonė ir rekomendacijos dėl endometriozės gydymo. Laparoskopinių operacijų

nauda gydant moteris nuo mažo ir vidutinio laipsnio endometrioze nėra įrodyta, todėl negalima rekomenduoti operacijos tik pastojimo dažniui padidinti. Jei laparoskopinė operacija yra atliekama dėl kitų priežasčių, chirurgas gali spręsti dėl matomų endometrioze židinių koaguliacijos ar pašalinimo. Jaunoms moterims (< 35 metų amžiaus), kurioms diagnozuotas su I ar II stadijos endometrioze susijęs nevaisingumas, pirmos eilės gydymas gali būti laukimo taktika arba ovuliacijos indukcija su intrauterine inseminacija ar be jos. Vyresnėms moterims (≥ 35 metų amžiaus) rekomenduojama agresyvesnė gydymo taktika – ovuliacijos indukcija su intrauterine inseminacija ar be jos arba IVF. Moterims, kurioms nustatytas su III ar IV stadijos endometrioze susijęs nevaisingumas, reikalingas chirurginis endometrioze gydymas (laparoskopija ar laparotomija). Geriausias endometriomos chirurginio gydymo metodas yra cistos rezekcija. 2017 m. atnaujintose NICE gairėse pateikiamos chirurginio su nevaisingumu susijusios endometrioze gydymo rekomendacijos: endometrioze židinių ir sąaugų šalinimas (arba koaguliacija) padidina savaiminio pastojimo tikimybę; laparoskopinė cistektomija su endometriomos kapsulės šalinimu padidina savaiminio pastojimo tikimybę ir sumažina ligos atkryčių riziką, tačiau atliekant kiaušidžių operacijas svarbu įvertinti galimą jų poveikį kiaušidžių rezervui; moterims, kurios nori pastoti, nerekomenduojama skirti hormoninio endometrioze gydymo, nes jis nepadidina savaiminio pastojimo dažnio [77]. 2018 m. paskelbta sisteminė literatūros apžvalga ir 11 atsitiktinių imčių tyrimų metaanalizė, kuria siekta įvertinti chirurginio endometriomos gydymo įtaką pagalbinio apvaisinimo rezultatams. Nėštumų, klinikinių nėštumų ir gimdymų dažnis operuotų ir neoperuotų moterų buvo panašus. Sprendžiant dėl gydymo, labai svarbu įvertinti operacijos poveikį kiaušidžių rezervui [74].

5.3.3. Pagalbinis apvaisinimas

Skiriamos dvi pagalbinio apvaisinimo grupės pagal vietą, kurioje susijungia kiaušialąstė ir spermatozoidas:

- apvaisinimas moters kūne (*in vivo*),
- apvaisinimas ne moters kūne (*in vitro*).

Pagrindinis šiuolaikinis metodas apvaisinimo moters kūne metodas yra intrauterinė inseminacija (IUI) – specialiai apruoštos spermos sušvirkštimas tiesiai į gimdą. IUI gali būti atliekama natūralaus moters mėnesinių ciklo ovuliacijos metu arba stimuliuojant ovuliaciją medikamentais. IUI yra paprasta ir neinvazinė procedūra, kuri gali būti atliekama be brangios infrastruktūros ir per 3–4 ciklus yra pasiekiamas pakankamas sėkmės procentas. Tai saugus ir nerizikingas gydymo metodas, kuris nereikalauja intensyvios priežiūros. IUI yra priimtinas metodas poroms (maža gydymo nutraukimo dalis), kurioms komplikacijų (pavyzdžiui, kiaušidžių perstimuliavimo sindromo) rizika yra labai maža [78, 79]. IUI taikymo sąlygos: bent vienas pratekamas kiaušintakis; natūrali arba stimuliuota ovuliacija; ne mažesnis nei 5 mln. bendras judrių spermatozoidų kiekis ejakuliate.

Sperma inseminacijai gali būti ruošama gradientiniu (nusodinimo) arba išplaukimo būdu. 2016 m. paskelbtas tyrimas, kuriame buvo lyginami spermos paruošimo būdai. Buvo tirta 220 porų, kurioms atlikta 440 IUI. Nustatyta, kad vidutinė spermatozoidų koncentracija po paruošimo buvo didesnė spermą ruošiant nusodinimo būdu, tačiau vidutinis spermatozoidų judrumas buvo didesnis spermą ruošiant išplaukimo būdu. Nepaisant gautų skirtumų, pastojimų dažnis po IUI, kai buvo naudojami skirtingi spermos ruošimo būdai, statistiškai patikimai nesiskyrė [80].

IUI atliekama, kai partneriai negali turėti visaverčių lytinių santykių; vyras infekuotas žmogaus imunodeficito virusu ar kita infekcine liga, kuri gali būti perduodama lytiniu keliu; nevaisingumui gydyti reikalingos donoro lytinės ląstelės; partneriai atsisako IVF ir ICSI; esant neaiškos kilmės nevaisingumui, nedideliems vyro organizmo pakitimams, pavyzdžiui, sumažėjus spermatozoidų koncentracijai ir (ar) judrumui.

2013 m. paskelbtose NICE gairėse nerekomenduojama siūlyti IUI poroms, kurių nevaisingumas yra neaiškos kilmės ar yra nedidelių vyro spermos pakitimų. Jei tokioms poroms nepavyksta pastoti dvejus metus, turi būti siūlomas IVF [67]. Tačiau nepaisant tokių rekomendacijų Jungtinėje Karalystėje daugumoje (96 proc.) nevaisingumo gydymo centrų vis tiek buvo atliekamos IUI [81, 82]. Gimdymų dažnis po IUI 2016 m. Jungtinėje Karalystėje buvo 12 proc. [83] 2015 m. paskelbtas atsitiktinių imčių tyrimas, kurio tikslas buvo palyginti IVF, kai perkeliamas tik vienas embrionas, IVF modifikuoto natūralaus mėnesinių ciklo metu bei IUI su kiaušidžių stimuliacija efektyvumas. Tyrime dalyvavo 602 poros, jis buvo atliekamas 17-oje nevaisingumo gydymo centrų Nyderlanduose. Pagrindinis procedūros efektyvumo rodiklis buvo sveiko naujagimio gimimas, kai moteris pastojė per 12 mėnesių nuo dalyvavimo tyrime pradžios. Autoriai padarė išvadą, kad nė vienas iš šių metodų nėra efektyvesnis už kitus gydant neaiškos kilmės nevaisingumą ar esant nedideliems vyro spermos pakitimams. Daugiavaisių nėštumų dažnis ir nėštumo laukimo laikas buvo labai panašūs visose grupėse [84]. Nagrinėjant kainos ir kokybės santykį paskaičiuota, kad IUI su kiaušidžių stimuliacija kainuoja reikšmingai mažiau nei IVF, kai perkeliamas vienas embrionas, ar IVF modifikuoto natūralaus mėnesinių ciklo metu, nors tokios procedūros nėra reikšmingai veiksmingesnės [85]. 2017 m. ESHRE metiniame suvažiavime buvo paskelbti Naujojoje Zelandijoje dviejuose nevaisingumo gydymo centruose atlikto atsitiktinių imčių tyrimo rezultatai. Tyrime dalyvavo 201-a nevaisinga pora, kurioms buvo nustatytas 3–4 metus trunkantis neaiškos kilmės nevaisingumas. Buvo palygintas laukimo taktikos ir IUI su kiaušidžių stimuliacija efektyvumas. Bendras gimdymų dažnis buvo didesnis IUI grupėje (31 proc.) nei laukimo taktikos grupėje (9 proc.) [86]. Todėl galima teigti, kad IUI su kiaušidžių stimuliacija gali būti naudojama kaip pirmos eilės gydymo metodas poroms, kurių nevaisingumas yra neaiškos kilmės ar dėl nedidelių vyro spermos pakitimų [87].

Pagrindinis šiuolaikinis apvaisinimo ne moters kūne metodas yra IVF – iš kiaušidžių folikulų paimtas kiaušialąstės spermatozoidai apvaisina specialia inde

laboratorijoje. Kartu gali būti taikoma mikromanipuliacija – intracitoplazminė spermatozoido injekcija (ICSI).

Apvaisinimo ne moters kūne procedūra susideda iš kelių etapų, kurie sudaro pagalbinio apvaisinimo ciklą. Visi etapai yra svarbūs tolesnei apvaisinimo eigai ir galutiniam rezultatui. Skiriami tokie etapai:

- Kontroliuojamoji kiaušidžių stimuliacija;
- Kiaušidžių punkcija ir kiaušialąsčių surinkimas;
- Spermos paruošimas apvaisinimui;
- Kiaušialąsčių apvaisinimas ir embrionų auginimas;
- Embrionų perkėlimas į gimdą;
- Liekamųjų embrionų užšaldymas.

Kiaušidžių stimuliacijos tikslas – aktyvinti daugelio folikulų augimą, brendimą ir subrandinti apvaisinimui pasiruošusias kiaušialąstes. Galima išskirti tokius kiaušidžių stimuliacijos etapus:

- hipofizės slopinimas;
- kiaušidžių stimuliavimas;
- atsako į stimuliaciją stebėjimas;
- ovuliacijos sukėlimas.

Pagrindiniai kiaušidžių stimuliacijai vartojami vaistai yra gonadotropinai. Žmogaus menopauzės gonadotropinai (hMG) yra išskiriami iš šlapimo ir turi FSH ir LH. Genų inžinerijos būdu 1988 m. buvo pagamintas pirmasis rekombinantinis FSH – alfa folitropinas. rFSH aktyviai skatina folikulų augimą ir kiaušialąsčių brendimą. Natūralaus mėnesinių ciklo metu prieš ovuliaciją stebimas LH pikas. Stimuliuojant kiaušides reikia slopinti hipofizės gonadotropinų išsiskyrimą, kad būtų galima išvengti priešlaikinio LH piko ir ovuliacijos. Pagal hipofizės slopinimui vartojamus preparatus skiriami tokie dažniausiai taikomi kiaušidžių stimuliavimo protokolai:

- gonadotropinus atpalaiduojančio hormono (GnRH) agonistų ilgasis protokolas – hipofizės funkcijai slopinti skiriama GnRH agonistų liuteininės fazės viduryje (21–23 mėnesinių ciklo dieną). Jų vartojimas iš pradžių padidina gonadotropinų sekreciją, o ilgiau vartojant pradeda slopinti GnRH receptorių [88]. Po 10–14 dienų dėl hipofizės slopinimo išsivysto hipoestreminė būsena, kuriai patvirtinti matuojamas gimdos gleivinės storis (< 5 mm). Taip pat gali būti matuojamos FSH, LH ir estradiolio koncentracijos kraujyje. Antrą trečią kraujavimo dieną pradedama kiaušidžių stimuliacija rFSH, kuri dažniausiai tęsiama 10–12 dienų. Gonadotropinų dozė parenkama individualiai, atsižvelgiant į moters amžių, kiaušidžių rezervą, ankstesnių kiaušidžių stimuliacijų rezultatus;

- gonadotropinus atpalaiduojančio hormono antagonistų protokolai – kiaušidžių stimuliacija pradedama antrą trečią mėnesinių ciklo dieną skiriant rFSH. Siekiant išvengti priešlaikinio LH piko ir priešlaikinės ovuliacijos, nuo penktos šeštos stimuliacijos dienos, kai dominuojantis folikulas pasiekia 12–14 mm dydį, kartu yra skiriami GnRH antagonistai. Antagonistų vartojimas yra pranašesnis nei agonistų, nes nereikalingas ilgas įvadinis gydymas, todėl toks stimuliacijos protokolai yra patogesnis pacientėms. Taikant antagonistų protokolą, reikalingos mažesnės gonadotropinų dozės, dėl trumpesnio ciklo galima greičiau pradėti kitą stimuliacijos ciklą nesėkmės atveju [88].

2016 m. paskelbta 73 atsitiktinių imčių tyrimų (iš viso 12 212 tyrimo dalyvių) metaanalizė, kurioje palyginti GnRH antagonistų ir ilgasis GnRH agonistų protokolai. Gimdymų dažnis abiejų protokolų grupėse statistiškai patikimai nesiskyrė. Ilgojo agonistų protokolo grupėje gimdymų dažnis buvo 29 proc., o trumpojo antagonistų protokolo grupėje – 25–33 proc. Kiaušidžių perstimuliacijos sindromas buvo retesnis naudojant antagonistų protokolą. Tikėtinas šio sindromo dažnis agonistų protokolo grupėje buvo apie 11 proc., o antagonistų – 6–9 proc. Persileidimų dažnis buvo panašus abiejose grupėse. Antagonistų protokolo grupėje rečiau buvo nutraukiama kiaušidžių stimuliacija dėl galimo kiaušidžių perstimuliacijos sindromo, tačiau dažniau nutraukiamas ciklas dėl nepakankamo kiaušidžių atsako, palyginti su agonistų protokolo grupe. Šios metaanalizės autoriai pateikia išvadą, kad GnRH trumpojo antagonistų protokolo naudojimas siejasi su reikšmingu kiaušidžių perstimuliacijos dažnio sumažėjimu nemažėjant gimdymo dažniui, palyginti su GnRH agonistų protokolo naudojimu [89].

Numatant kiaušidžių stimuliaciją, reikia įvertinti kiaušidžių rezervą, kad būtų galima parinkti tinkamą gonadotropinų dozę. Dažniausiai gydytojai gonadotropinų dozę parenka atsižvelgdami į moters amžių, tačiau nauji šiuolaikiniai tyrimai gali padėti geriau nustatyti tikėtiną kiaušidžių atsaką į stimuliaciją. Pagrindiniai šiuo metu rekomenduojami kiaušidžių rezervo tyrimai yra ertminių folikulų skaičiaus (EFS); anti-Müllerio hormono (AMH) ir folikulus stimuliuojančio hormono (FSH) [90]. AMH yra gaminamas tik kiaušidžių iktminių ir mažų ertminių folikulų grūdėtosiose ląstelėse, todėl šis hormonas yra kiaušidžių veiklos biocheminis žymuo. Mažos jo reikšmės atspindi silpną reprodukcinį potencialą, tai yra mažą likusių folikulų skaičių ir kokybę. Jaunų mergaičių AMH koncentracija kraujyje yra labai maža. Didžiausias šio hormono kiekis nustatomas apie 25 gyvenimo metus, paskui su amžiumi AMH kiekis nuolat mažėja ir prieš menopauzę tampa nereguliuojamas [91]. FSH – tai hipofizėje gaminamas gonadotropinis hormonas, kuris stimuliuoja folikulų brendimą kiaušidėse ir jungdamasis su ertminių folikulų grūdėtosiomis ląstelėmis sustiprina estrogenų išskyrimą. FSH padeda vertinti kiaušidžių funkciją [92]. Tikėtiną kiaušidžių atsaką į stimuliaciją rekomenduojama vertinti taip [66, 67]:

- žemas kiaušidžių atsakas į stimuliaciją tikėtinas, jei bendras ertminių folikulų skaičius yra keturi ar mažiau; jei AMH kiekis yra 5,4 pmol/l (0,76 ng/ml) ar mažesnis; jei FSH > 8,9 IU/l;
- stiprus kiaušidžių atsakas į stimuliaciją tikėtinas, jei kiaušidėse iš viso yra daugiau negu 16 ertminių folikulų; jei AMH kiekis $\geq$ 25,0 pmol/l ($\geq$ 3,5 ng/ml); jei FSH < 4,0 IU/l.

Kiaušidžių stimuliavimas gonadotropiniais skiriamas siekiant vieno ciklo metu gauti kiek įmanoma daugiau kokybiškų brandžių kiaušialąsčių. Kuo daugiau brandžių kiaušialąsčių gaunama per vieną stimuliavimo ciklą, tuo didesnė tikimybė, kad bus gauta daugiau gerų embrionų, kuriuos galima po vieną perkelti į gimdą. Didesnis geros kokybės embrionų skaičius padidina pastojimo dažnį. Atsaką į stimuliaciją reikia vertinti, kad būtų galima iš anksto numatyti gonadotropinų poveikį kiaušidžių funkcijai, įvertinti hipofizės slopinimo poveikį, spręsti, ar skiriama tinkama gonadotropinų dozė, išvengti kiaušidžių perstimuliavimo sindromo, nustatyti tinkamiausią laiką skirti ovuliaciją sukeliančius preparatus [93]. Stimuliacijos poveikis kiaušidžių funkcijai dažniausiai vertinamas atliekant ultragarsinį tyrimą makštiniu ultragarsiniu davikliu. Ultragarsinio tyrimo metu įvertinamas kiekvienoje kiaušidėje augančių folikulų skaičius ir dydis, gimdos gleivinės storis. Kiaušidžių stimuliacijos poveikis pradedamas vertinti šestą septintą stimuliavimo dieną ir kartojamas kas dvi tris dienas, kol folikulai subręsta ir galima skirti ovuliaciją sukeliančius preparatus [94]. Kadangi subrendusio folikulo dydis gali būti labai skirtingas, tai stimuliacijos poveikis gali būti vertinamas kartu matuojant ir estradiolio, LH ir progesterono koncentracijas kraujyje. 2014 m. atlikta šešių atsitiktinių imčių tyrimų (iš viso 781 tyrimo dalyvė) metaanalizė, kurios tikslas buvo palyginti atsaką į kiaušidžių stimuliaciją vertinimą naudojant tik ultragarsinį tyrimą ir šį tyrimą kartu su estradiolio koncentracijos nustatymu. Klinikinių nėštumų dažnis abiejose grupėse nebuvo reikšmingai skirtingas. Atsakui vertinti naudojant tik ultragarsinį tyrimą klinikinių nėštumų dažnis buvo 29–44 proc., o naudojant ultragarsinį tyrimą kartu su estradiolio koncentracijos nustatymu – 34 proc. Kiaušidžių perstimuliavimo sindromo dažnis taip pat nesiskyrė tarp tik ultragarsinio tyrimo (2–8 proc.) ir ultragarsinio tyrimo kartu su estradiolio koncentracija (4 proc.) grupių. Gautų kiaušialąsčių skaičius buvo panašus abiejose grupėse. Šių įrodymų lygmuo yra žemas. Pagrindiniai trūkumai buvo neaiškūs grupių sudarymo atsitiktiniu būdu (randomizavimo) kriterijai, paskirstymo į grupes kodavimas ir skirtingi kiaušidžių stimuliavimo protokolai. Šios metaanalizės autoriai pateikia tokią išvadą: nebuvo rasta įrodymų, kad ultragarsinis tyrimas kartu su estradiolio koncentracijos nustatymu būtų pranašesnis nei tik ultragarsinis tyrimas atsakui į kiaušidžių stimuliavimą vertinti. Galima teigti, kad abu metodai yra saugūs ir patikimi. Tačiau rezultatus reikia vertinti atsargiai dėl žemo gautų įrodymų lygmens [95].

Kiaušidžių stimuliavimas gonadotropiniais baigiamas, kai yra bent trys 18 mm dydžio folikulai. Natūralaus mėnesinių ciklo ovuliaciją sukelia LH pikas. Stimuliuojant kiaušides, ovuliacija sukeliamą skiriant žmogaus chorioninio

gonadotropino (hCG) preparatus arba GnRH agonistais, jei kiaušidės buvo stimuliuotos antagonistų protokolu. 2014 m. atlikta 17-a atsitiktinių imčių tyrimų (iš viso 1 847 tyrimo dalyviai) metaanalizė, kurios tikslas buvo palyginti stimuliuotų pagalbinio apvaisinimo ciklą ovuliacijai sukelti naudojamų GnRH agonistų ir hCG preparatų saugumą ir efektyvumą. Trylika tyrimų vertino „šviežius“ autologinius pagalbinio apvaisinimo ciklus, o keturi tyrimai – donorinius pagalbinio apvaisinimo ciklus. Gimdymų dažnis „šviežiuose“ autologiniuose pagalbinio apvaisinimo cikluose ovuliacijai sukelti vartojant GnRH agonistų preparatus (gimdymų dažnis 12–24 proc.) buvo mažesnis nei vartojant hCG preparatus (gimdymų dažnis 31 proc.). Tačiau GnRH agonistų vartojimas buvo susijęs su mažesniu įvairaus stiprumo kiaušidžių perstimuliacijos sindromo dažniu (0–2 proc.) nei vartojant hCG preparatus (5 proc.). Ovuliacijai sukelti „šviežiuose“ pagalbinio apvaisinimo cikluose vartojami GnRH agonistų preparatai siejami su mažesniu besitęsiančių nėštumų ir didesniu ankstyvų persileidimų dažniu. Tačiau tokiam poveikiui daug įtakos turi liuteininei fazei palaikyti skiriami preparatai. Didesnis nėštumų dažnis buvo pasiektas tik toje hCG grupėje, kuri liuteininei fazei palaikyti gavo preparatus be LH poveikio. Daugiavaisių nėštumų dažnis buvo panašus abiejose grupėse. Ovuliacijai sukelti skiriami preparatai neturėjo įtakos gimdymų ir besitęsiančių nėštumų dažniui, kai pagalbinio apvaisinimo cikluose buvo naudojamos donorinės kiaušialąstės. Šios metaanalizės autoriai pateikia išvadą, kad GnRH agonistų preparatų vartojimas ovuliacijai sukelti „šviežiuose“ autologiniuose pagalbinio apvaisinimo cikluose sumažina ne tik kiaušidžių perstimuliacijos sindromo dažnį, bet ir gimdymų, besitęsiančių nėštumų dažnį (ilgiau nei 12 sav.), padidina ankstyvų (iki 12 sav.) persileidimų dažnį. Donoriniuose pagalbinio apvaisinimo cikluose GnRH agonistų vartojimas sumažino kiaušidžių perstimuliacijos sindromo dažnį, tačiau neturėjo įtakos gimdymų dažniui. Siūloma, kad GnRH agonistų preparatai ovuliacijai sukelti būtų skiriami moterims, kurioms dėl bet kokių priežasčių neatliekamas „šviežių“ embrionų perkėlimas, kiaušialąsčių donorėms ir moterims, kurios nori užšaldyti savo kiaušialąstes vėlesniam naudojimui [96].

Kiaušidžių punkcija atliekama sukėlus trumpalaikę bendrąją ar vietinę nejautrą. Folikulai punktuojami pro makštį kontroliuojant procedūrą ultragarsu. Kiaušidžių punkcija pro makštį pagalbinio apvaisinimo metu atliekama nuo 1981 m. Toks punkcijos metodas leidžia išvengti labiau žalojančio laparoskopinio kiaušialąsčių surinkimo ir šiuo metu yra aukso vertės standartas kiaušialąstėms surinkti atliekant pagalbinio apvaisinimo procedūrą [97-100]. Siekiant padidinti gaunamų kiaušialąsčių skaičių buvo pasiūlytas folikulų plovimo metodas [101]. Pradėtos naudoti dviejų spindžių adatos: pro vieną spindį aspiruojamas folikulinis skystis ir kiaušialąstė, o pro kitą spindį skystis suleidžiamas į folikulą. Naudojant dviejų spindžių adatą ir atliekant punktuotų folikulų plovimą galima surinkti daugiau kiaušialąsčių ir tikėtinau padidinti pastojimo ir gimdymo dažnį, tačiau tokios procedūros užtrunka ilgiau, todėl užsitęsia narkozės trukmė. Plaunant folikulus taip pat gali būti labiau pažeidžiamos kiaušialąstės bei pašalinamos folikulinės ląstelės,

kurios gali būti svarbios liuteininei fazei palaikyti [102, 103]. 2010 m. atlikta keturių atsitiktinių imčių tyrimų (iš viso 208 tyrimo dalyvės) metaanalizė, kuria siekta palyginti pagalbinio apvaisinimo metu naudojamų folikulų aspiracijos su plovimu ir be plovimo metodų efektyvumą (gaunamų kiaušialąsčių skaičių, pastojimo ir gimdymo dažnius). Gautų kiaušialąsčių skaičius ir jų apvaisinimo dažnis buvo panašus naudojant abu kiaušialąsčių aspiracijos metodus. Atliekant aspiraciją su plovimu vidutinis gaunamų kiaušialąsčių skaičius svyravo tarp 5,9 ir 9, o atliekant tik kiaušialąsčių aspiraciją – 6,3–11 kiaušialąsčių vienai moteriai. Apsivaisinimo dažnis naudojant kiaušialąsčių aspiraciją su plovimu buvo nuo 60 proc. iki 64 proc., o atliekant tik kiaušialąsčių aspiraciją – nuo 56 proc. iki 66 proc. Šalutinių poveikių dažnis ir klinikinių nėštumų dažnis buvo panašus abiejose grupėse. Atliekant folikulų aspiraciją be plovimo, procedūros trukmė buvo reikšmingai trumpesnė (3–15 min., $p < 0,001$) ir suvartojama petidino dozė reikšmingai mažesnė (50 mg vietoj 100 mg, $p < 0,00001$) nei atliekant folikulų aspiraciją su plovimu [104]. 2017 m. paskelbta sisteminė literatūros apžvalga ir trijų atsitiktinių imčių tyrimų (iš viso 210 tyrimo dalyvių) metaanalizė, kurios tikslas buvo įvertinti folikulų plovimo naudą atliekant pagalbinio apvaisinimo procedūras pacientėms, kurioms tikimasi mažo kiaušidžių atsako į stimuliaciją. Vidutinis gautų kiaušialąsčių skaičius, vidutinis gautų brandžių kiaušialąsčių skaičius, pacienčių dalis, kurioms buvo gauta bent viena kiaušialąstė, vidutinis gautų embrionų skaičius, pacienčių dalis, kurioms buvo galimybė atlikti embrionų perkėlimą, klinikinių nėštumų ir gimdymų dažnis folikulų plovimo ir folikulų aspiracijos grupėse buvo panašūs. Kiaušidžių punkcija buvo reikšmingai ilgesnė, kai buvo atliekamas folikulų plovimas ($p = 0,0006$). Taigi mažai tikėtina, kad atliekant folikulų aspiraciją su plovimu mažo kiaušidžių atsako pacientėms bus gaunamas reikšmingai didesnis kiaušialąsčių skaičius, todėl šio metodo naudojimą dar reikia išnagrinėti atidžiau [105].

Intracitoplazminė spermatozoido injekcija į kiaušialąstę (ICSI) leidžia nevaisingiems vyrams tapti tėvais ir pagerina vyrų nevaisingumo gydymo rezultatus [106, 107]. Pastaraisiais keliais dešimtmečiais ICSI labai sparčiai populiarėjo ir pradėtas naudoti ne tik vyrų nevaisingumo atvejais [108, 109]. ESHRE duomenimis, ICSI taikoma apie 2/3 visų pagalbinio apvaisinimo ciklų [3]. JAV 2012 m. net 76,2 proc. visų „šviežių“ pagalbinio apvaisinimo ciklų buvo taikoma ICSI [109].

Atliekant ICSI nelieta natūralios spermatozoidų atrankos, todėl didėja genetinių defektų perdavimo iš kartos į kartą galimybė. ICSI siejama su dažnesnėmis įgimtomis ydomis – Falo (*Fallo*) tetrada [110], nervinio vamzdelio defektais, virškinamojo trakto atrezija, omfalocela, hipospadija [111, 112]. Tačiau negalima padidėjusios įgimtų anomalijų rizikos sieti tik su pačia ICSI procedūra, nes ir pačios būklės, dėl kurių reikalingas pagalbinis apvaisinimas ir ICSI, gali lemti dažnesnes įgimtas raidos ydas. 2017 m. buvo atlikta 21 tyrimo (iš viso 1 959 vaikų ICSI grupėje ir 117 463 vaikų kontrolinėje grupėje) metaanalizė, kurios tikslas buvo nustatyti, ar ICSI yra susijusi su didesne įgimtų anomalijų rizika. Apskaičiuota, kad įgimtų anomalijų rizika

didėja nuo 4 proc. kontrolinėje grupėje iki 7,3 proc. ICSI grupėje. Atliekant ICSI didėja ir pagalbinio apvaisinimo kaina, todėl turi būti sprendžiama, ar reikia naudoti šią mikromanipuliaciją, kai nėra aiškių indikacijų. 2012 m. buvo paskelbta Amerikos reprodukcinės medicinos draugijos (ASRM) ekspertų nuomonė dėl ICSI naudojimo. ICSI yra saugi ir efektyvi procedūra, kai pagalbinis apvaisinimas atliekamas dėl pakitimų vyro organizme. ICSI gali padidinti kiaušialąsčių apvaisinimo dažnį, kai ankstesnių ciklų metu atliekant IVF kiaušialąstės neapsivaisino arba apvaisino mažiau, nei tikėtasi. Pastojimų ir gimdymų dažnis nepadidėja, kai ICSI atliekama esant neaiškios kilmės nevaisingumui, vyresnio amžiaus moterims ir gavus mažai kiaušialąsčių. Įprastinis ICSI naudojimas gali sumažinti netikėto kiaušialąsčių neapsivaisinimo dažnį, tačiau nebūtiną ICSI reikėtų atlikti daugiau nei 30 porų tam, kad būtų galima išvengti vieno kiaušialąsčių neapsivaisinimo. ICSI rekomenduojama atlikti tais atvejais, kai reikalinga preimplantacinė genetinė diagnostika, kai naudojamos mėgintuvėlyje subrandintos kiaušialąstės ir kai naudojamos anksčiau užšaldytos kiaušialąstės [113].

Embrionų perkėlimas į gimdą įprastai buvo atliekamas dvi dienos po kiaušidžių punkcijos. Tačiau gerėjant auginimo terpėms ir sąlygoms laboratorijose atsirado galimybė embrionus inkubatoriuose sėkmingai auginti ir ilgiau. Vėlesnis embrionų perkėlimas leidžia ilgiau stebėti embrionų vystymąsi ir gali turėti teigiamos įtakos pagalbinio apvaisinimo rezultatams. 2016 m. atlikta 15-os atsitiktinių imčių tyrimų metaanalizė, kurios tikslas buvo nustatyti, ar trijų dienų embrionų perkėlimas į gimdą pagerina pastojimo ir gimdymo dažnį lyginant su dviejų dienų embrionų perkėlimu. Klinikinių nėštumų, besitęsiančių nėštumų, gimdymų, daugiavaisių nėštumų, persileidimų ir ektopinių nėštumų dažnis buvo panašus abiejose grupėse [114]. Siekiant toliau diferencijuoti ir perkelti į gimdą tik pačius geriausius embrionus, buvo pradėtas blastocistų (5 dienų embrionų) perkėlimas, nes maždaug tokios stadijos embrionai pasiekia gimdą ir natūralaus ciklo metu. Manoma, kad tai gali pagerinti pagalbinio apvaisinimo rezultatus. 2016 m. Cochrane bibliotekos tyrėjai atliko 27-ių atsitiktinių imčių tyrimų (iš viso 4031 tyrimo dalyvės) metaanalizę, kurios tikslas buvo įvertinti blastocistos perkėlimo įtaką pagalbinio apvaisinimo rezultatams lyginat su antros ir trečios dienos embriono perkėlimu. Gimdymų dažnis blastocistų perkėlimo grupėje (32–42 proc.) buvo didesnis nei antros ir trečios dienos embrionų perkėlimo grupėje (29 proc.). Klinikinių nėštumų dažnis perkeliant blastocistas (39–46 proc.) taip pat buvo didesnis nei perkeliant antros ir trečios dienos embrionus (36 proc.). Bendras nėštumų, daugiavaisių nėštumų ir persileidimų dažnis buvo panašus abiejose grupėse. Blastocistų perkėlimo grupėje (2–4 proc.) dažniau nei antros ir trečios dienos embrionų perkėlimo grupėje (1 proc.) nebuvo galimybės atlikti embrionų perkėlimo, nes jų nebuvo gauta. Liekamųjų embrionų šaldymo dažnis buvo mažesnis blastocistų perkėlimo grupėje (37–46 proc.) nei antros ir trečios dienos embrionų perkėlimo grupėje (60 proc.). Daugumos gautų įrodymų lygis buvo žemas. Pagrindiniai trūkumai buvo neaiškūs grupių sudarymo atsitiktiniu būdu kriterijai ir didelė šališkumo rizika [115].

Pagalbinio apvaisinimo metu moteriai į gimdą gali būti perkeliama „švieži“ arba užšaldyti ir paskui atšildyti embrionai. Galimos dvi taktikos:

- pagalbinio apvaisinimo cikle „šviežių“ embrionų perkėlimas, procedūrai nepavykus vėliau atliekami vienas ar keli užšaldytų ir vėliau atšildytų embrionų perkėlimai;
- visų embrionų užšaldymas, neatliekant „šviežių“ embrionų perkėlimo pagalbinio apvaisinimo ciklo metu. Užšaldyti ir paskui atšildyti embrionai perkeliama į gimdą kito ciklo metu.

Manoma, kad visų embrionų užšaldymas gali padėti išvengti neigiamo kiaušidžių stimuliavimo poveikio gimdos gleivinei ir taip pagerinti embrionų implantaciją bei sumažinti kiaušidžių perstimuliavimo sindromo dažnį. 2017 m. Cochrane bibliotekos tyrėjai atlikto keturių atsitiktinių imčių tyrimų (iš viso 1 892 tyrimo dalyvės) metaanalizę, kuria siekta įvertinti šių taktikų privalumus ir riziką. Bendras nėštumų ir daugiavaisių nėštumų dažnis buvo panašus abiejose grupėse. Kiaušidžių perstimuliavimo sindromas išsivystė rečiau, kai buvo užšaldomi visi embrionai (1–3 proc.), palyginti su „šviežių“ embrionų perkėlimu (7 proc.). Moterims, kurioms buvo perkelti tik užšaldyti ir atšildyti embrionai, rečiau įvyko persileidimų, tačiau joms dažniau pasitaikė nėštumo komplikacijų, palyginti su moterimis, kurios buvo perkelti „švieži“ embrionai. Šios metaanalizės autoriai pateikia tokią išvadą: buvo nustatyti vidutinio lygio įrodymai, kad nė viena iš šių taktikų nėra pranašesnė už kitą siekiant aukštesnio kumuliacinio nėštumų dažnio. Laikas iki nėštumo nebuvo nurodytas, tačiau galima manyti, kad jis yra trumpesnis perkeliama „šviežius“ embrionus, nes šaldant visus embrionus jų perkėlimas atliekamas vėliau [116].

6. TYRIMO METODIKA

Tyrime dalyvavo nuo nevaisingumo gydytos moterys, kurioms 2013–2015 metais Vaisingumo klinikoje buvo atliktos pagalbinio apvaisinimo procedūros (IVF arba ICSI). Šiame tyrime pateikiami skirtingi tyrimo dalyvių ir joms atliktų procedūrų skaičiai, nes trejų metų laikotarpiu daliai moterų buvo atliekama ne viena pagalbinio apvaisinimo procedūra.

Buvo nustatomi tiriamųjų moterų bendrieji antropometriniai ir medžiagų apykaitos (hormonų) rodikliai.

I. Tyrime buvo naudojama standartinė antropometrinė metodika:

- ūgis buvo matuojamas standartiniu vertikaliuoju ūgio matuokliu, laikantis įprastinių kūno padėties reikalavimų;
- moterų kūno masė (svoris) buvo matuojama medicininėmis mechaninėmis svarstyklėmis 100 gramų tikslumu. Tiriamosios svertos ryte nevalgiusios, lengvai apsirengusios ir pasišlapinusios;

- kūno masės indeksas (KMI, *Quetelet* indeksas [117]), kuris rodo kūno masės santykį su žmogaus ūgiu, apskaičiuotas pagal formulę:

$$\text{KMI} = \text{kūno masė (kg)} / \text{ūgis (m}^2\text{)};$$

- juosmens ir klubų apimtys matuotos moteriai stovint: juosmens apimtis per vidurį tarp apatinių šonkaulių lankų ir klubakaulių keterų, klubų apimtis buvo nustatoma matuojant didžiausią rodiklį ties šlaunikaulio didžiaisiais gūbriais;
- palmarinis piršto ilgis matuotas naudojant slankmatį delno pusėje nuo proksimalinės piršto raukšlės iki piršto galo.

II. Trečią–penktą mėnesinių ciklo dieną buvo tirti lytiniai hormonai: folikulus stimuliuojantis hormonas, liuteinizuojantis hormonas, estradiolis, prolaktinas, testosteronas, lytinius hormonus jungiantis globulinas, antimiulerinis hormonas. Hormoniniai tyrimai atlikti „Medicina practica“ laboratorijoje elektrochemiliuminescenciniu metodu (ECLIA), naudojant „Roche Cobas e411“ analizatorių. Laisvųjų androgenų indeksas (LAI) apskaičiuotas pagal formulę $\text{testosteronas (nmol/l)} \times 100 / \text{lytinius hormonus jungiantis globulinas (nmol/l)}$.

III. Antrą trečią mėnesinių ciklo dieną „Mindray DC-8EXP“ aparatu atliktas ultragarsinis tyrimas, naudojant 7,5-MHz makštinį daviklį. Abi kiaušidės kruopščiai ištirtos nuo išorinio iki vidinio krašto. Suskaičiuoti visi matomi folikulai (2–10 mm dydžio, aiškiai apibrėžti cistiniai dariniai, aiškiomis ribomis ir be pertvarų viduje). Ertminių folikulų skaičius – abiejų kiaušidžių folikulų suma.

IV. Taikytas gydymas.

Nuo antros trečios mėnesinių ciklo dienos pradėtas kiaušidžių stimuliavimas rekombinantiniu folikulus stimuliuojančiu hormonu. Dominuojančiam folikului pasiekus 14 mm dydį, papildomai skirtas LH atpalaiduojančio hormono antagonistas (po 0,25 mg 1 kartą per dieną). Bent trims folikulams pasiekus 18–20 mm dydį, skirta ovuliacijos indukcija chorioniniu alfa gonadotropinu (250 µg). Praėjus 36 valandoms nuo chorioninio alfa gonadotropino suleidimo, gamintojo „Cook Medical“ 17 G vienspinde punkcine adata buvo atlikta ultragarsu kontroliuojama kiaušidžių punkcija per makštį, kurios metu punktuotas kiekvienas folikulas. Folikulinis skystis surinktas į iš anksto pašildytus mėgintuvėlius. Kiekvieno mėgintuvėlio turinį tiriant mikroskopu, surinktos kiaušialąstės perkeltos į specialias auginimo terpes, kurios prieš tai buvo kalibruojamos inkubatoriuje +37 °C laipsnių temperatūroje, esant 6 % CO₂ ir 5 % O₂ dujų koncentracijai. Gautos kiaušialąstės apvaisintos naudojant masturbacijos būdu gautą moters sutuoktinio spermą. Spermos mėginys buvo paruoštas vienu iš šių būdų:

- gradientiniu (nusodinimo) – kai spermos mėginys centrifuguojamas naudojant skirtingos koncentracijos spermos apruošimo terpes;
- išplaukimo – spermos mėginys suleidžiamas į mėgintuvėlio dugną, virš kurio yra tam tikras spermos apruošimo terpės kiekis (1 ml), po valandos inkubavimo judriausi spermatozoidai išplaukia į terpės paviršių.

Atlikta pagalbinio apvaisinimo mėgintuvėlyje procedūra (į auginimo terpę su kiaušialąstėmis įdėta paruoštos spermatozoidų suspensijos). Jei buvo indikacijų, atlikta intracitoplazminė spermatozoidų injekcija (mikromanipuliatoriumi atrinkti greičiausi, morfologiškai taisyklingiausi spermatozoidai po vieną įterpiami į kiekvieną kiaušialąstę).

Po apvaisinimo procedūros lėkštelės su kiaušialąstėmis įdėtos į „Panasonic“ inkubatorių, kur buvo palaikoma +37 °C temperatūra, 6 % CO₂, 5 % O₂ dujų koncentracija. Po 2–3 dienų geriausi embrionai (daugiausia 3) perkelti į gimdą ultragarso kontrolėje naudojant vienkartinį minkštą gamintojo „Cook Medical“ kateterį. Embrionai atrinkti remiantis Gardnerio sistema (vertinamas ląstelių skaičius, ląstelių dydžių santykis, padėtis, fragmentacija). Esant pertekliniam embrionų skaičiui, likę embrionai auginti iki blastocistos stadijos (5 dienos). Susiformavus blastocistoms, embrionai pakartotinai perkeliama į gimdą. Vieno pagalbinio apvaisinimo ciklo metu į gimdą perkelti daugiausia 3 embrionai (skaičiuojant kartu skilimo ir blastocistos stadijos embrionus). Liekamieji embrionai buvo užšaldomi skystame azote vitrifikacijos (greito užšaldymo) būdu. Liuteininei ciklo fazei palaikyti skirtas progesterono gelis į makštį (90 mg progesterono 1 kartą per dieną). Po 10–12 dienų nuo embrionų perkėlimo į gimdą, nustatyta žmogaus chorioninio gonadotropinio koncentracija kraujyje. Esant teigiamam žmogaus chorioninio gonadotropino tyrimui, po 14–21 dienos buvo atliekamas ultragarsinis tyrimas pro makštį. Klinikinis nėštumas diagnozuotas, jei gimdoje buvo matomas nors vienas gemalinis maišelis su viduje esančiu gemalu ir širdies darbas. Persileidimas – tai nėštumo nutrūkimas iki 21 nėštumo savaitės + 6 dienos.

Analizuojant duomenis, visos tiriamosios pagal amžių suskirstytos į tris amžiaus grupes:

- 35 metų amžiaus ir jaunesnės;
- 36–40 metų amžiaus;
- vyresnės nei 40 metų amžiaus.

Pagal kūno masės indeksą visos tiriamosios suskirstytos į keturias PSO rekomenduojamas grupes:

- nepakankamas svoris – KMI < 18,5;
- normalus svoris – KMI 18,5–24,9;
- antsvoris – KMI 25–29,9;
- nutukimas – KMI ≥ 30.

Pagal juosmens ir klubų indeksą (JKI) visos tiriamosios suskirstytos į keturias Mayo klinikos rekomenduojamas grupes [118]:

- $JKI < 0,75$ – puikus;
- $JKI 0,75–0,79$ – geras;
- $JKI 0,80–0,86$ – vidutiniškas;
- $JKI > 0,86$ – padidėjusi rizika.

Pagal ertminių folikulų skaičių (EFS) visos tiriamosios suskirstytos į tris grupes [67]:

- $EFS \leq 4$ – tikėtinas silpnas kiaušidžių atsakas į stimuliaciją;
- $EFS 5–16$ – tikėtinas normalus kiaušidžių atsakas į stimuliaciją;
- $EFS > 16$ – tikėtinas stiprus kiaušidžių atsakas į stimuliaciją.

Pagal antimiulerinio hormono (AMH) koncentraciją kraujyje visos tiriamosios suskirstytos į tris grupes [67]:

- $AMH \leq 0,76$ ng/ml – tikėtinas silpnas kiaušidžių atsakas į stimuliaciją;
- $AMH 0,77–3,49$ ng/ml – tikėtinas normalus kiaušidžių atsakas į stimuliaciją;
- $AMH \geq 3,5$ ng/ml – tikėtinas stiprus kiaušidžių atsakas į stimuliaciją.

Pagal folikulus stimuliuojančio hormono (FSH) koncentraciją kraujyje visos tiriamosios suskirstytos į tris grupes [67]:

- $FSH > 8,9$ IU/l – tikėtinas silpnas kiaušidžių atsakas į stimuliaciją;
- $FSH 4–8,9$ IU/l – tikėtinas normalus kiaušidžių atsakas į stimuliaciją;
- $FSH < 4,0$ IU/l – tikėtinas stiprus kiaušidžių atsakas į stimuliaciją.

Statistinė duomenų analizė. Ji atlikta naudojant IBM SPSS programą. Buvo apskaičiuoti antropometrinių ir biocheminių rodiklių vidurkiai, standartiniai nuokrypiai, minimalios ir maksimalios reikšmės. Skirtingų grupių duomenys buvo lyginti taikant Stjudento t kriterijų, chi kvadratą ir ANOVA analizę. Pasirinktas statistinio reikšmingumo lygmuo $p < 0,05$. Sudėtingiems, kompleksiniams ryšiams tarp tirtų rodiklių nustatyti atliktos daugiamatės analizės; logistinė regresija šansų sėkmingai pastoti santykiui nustatyti; daugiamatė faktorių analizė pagrindinių komponentų metodu (taikant *Varimax* sukimą ir Kaizerio normalizaciją).

7. TYRIMO REZULTATAI

7.1. Tirtų moterų fizinės būklės rodmenys

7.1.1. Moterų charakteristika

Mūsų tyrimo 863 dalyvių amžius buvo 21–47 m. ($M = 33,4$, $SN = 4,48$). Joms taikant pagalbinio apvaisinimo procedūras, buvo atlikta 1 166 kontroliuojami kiaušidžių stimuliavimo ciklai ir kiaušidžių punkcijos. Moterys, kurioms pagalbinis apvaisinimas buvo atliktas dėl moters organizmo priežasčių, buvo statistiškai patikimai ($p = 0,007$) vyresnės ($N = 749$, $M = 33,67$, $SN = 4,33$) nei moterys, kurioms pagalbinis apvaisinimas atliktas dėl vyro organizmo priežasčių ($N = 417$, $M = 32,93$, $SN = 4,71$). Tyrimo dalyvėms embrionai perkelti į gimdą 1 051 kartą (90,14 proc.). 9,86 proc. tiriamų moterų embrionai į gimdą nebuvo perkelti dėl priežasčių, išvardytų 1 lentelėje.

1 lentelė. Embrionų neperkėlimo į gimdą priežastys

Priežastys	N	Proc.
Negauta kiaušialąsčių	18	15,65
Negauta spermatozoidų	2	1,74
Negauta embrionų	55	47,83
Negauta geros kokybės embrionų	14	12,17
Visi gauti embrionai užšaldyti	26	22,61
Iš viso	115	100

Moterų didžiajai daliai ($N = 69$, 60 proc.) embrionai nebuvo perkelti į gimdą, nes nebuvo gauta embrionų ir geros kokybės embrionų. 26 (22,61 proc.) atvejais visi gauti embrionai buvo užšaldyti. Vieno ciklo metu moteriai vidutiniškai buvo gautos 9,46 kiaušialąstės: $SN = 6,11$, min–max 0–45 kiaušialąstės ir 5,08 embriono: $SN = 3,84$, min–max 0–29 embrionai. Moterims, kurioms pagalbinis apvaisinimas buvo atliktas dėl moters organizmo priežasčių, vieno ciklo metu vidutiniškai gauta statistiškai reikšmingai ($p = 0,000$) mažiau kiaušialąsčių ($N = 749$, $M = 8,87$, $SN = 6$) nei moterims, kurioms pagalbinis apvaisinimas atliktas dėl vyro organizmo priežasčių ($N = 416$, $M = 10,52$, $SN = 6,17$). Vidutinis gautų embrionų skaičius abiejose grupėse reikšmingai nesiskyrė ($N = 748$, $M = 5,03$, $SN = 3,88$ ir $N = 416$, $M = 5,17$, $SN = 3,77$). Bendras visų tyrimo dalyvių pastojimo dažnis iš 1 166 ciklų – 40,1 proc. ($N = 467$), gimdymų dažnis – 25,6 proc. ($N = 298$). Daugiavaisių nėštumų dažnis – 17,2 proc. ($N = 79$). Moterų, kurioms buvo perkelti į gimdą embrionai, pastojimo dažnis – 44,4 proc. ($N = 467$), gimdymų dažnis – 28,4 proc. ($N = 298$). Moterų, kurioms pagalbinis apvaisinimas buvo atliktas dėl moters organizmo priežasčių, pastojimo ($N = 298$, 44 proc.) ir gimdymo ($N = 195$, 28,8 proc.) dažnis reikšmingai nesiskyrė nuo moterų, kurioms pagalbinis apvaisinimas atliktas dėl vyro organizmo priežasčių, pastojimo ($N = 169$, 45,2 proc.) ir gimdymo ($N = 103$, 27,5 proc.) dažnio.

Priežastys, dėl kurių moterims buvo atliktos pagalbinio apvaisinimo procedūros, įvardytos 2 lentelėje.

2 lentelė. Indikacijos atlikti pagalbinio apvaisinimo procedūras

Indikacijos	N	Proc.
Kiaušintakių pakenkimai	280	24
Endometrioze	155	13,3
Ovuliacijos sutrikimai	47	4
Vyro organizmo priežastys	417	35,8
Neaiškos kilmės nevaisingumas	247	21,2
Kitos priežastys	20	1,7
Iš viso	1 166	100

Vertinant priežasčių, prieš atliekant pagalbinio apvaisinimo procedūras, struktūrą, vyrauja moters organizmo priežastys (N = 482, 41,3 proc.): kiaušintakių pažeidimai (N = 280, 24 proc.), endometrioze (N = 155, 13,3 proc.) ir ovuliacijos sutrikimai (N = 47, 4 proc.). Vyro organizmo priežastys (N = 417, 35,8 proc.) skaičiumi buvo beveik analogiškos moterų priežastims. Net penktadalis priežasčių (N = 247, 21,2 proc.) buvo neaiškos.

3 lentelė. Pastojimo ir gimdymo dažnis skirtingose indikacijų grupėse

Indikacija	Tyrimo dalyvės				Gimdymas	
	Pastojusios		Nepastojusios			
	N	Proc.	N	Proc.	N	Proc.
Kiaušintakių pažeidimai	109	41,4	154	58,6	69	26,2
Endometrioze	66	48,9	69	51,1	52	38,5
Ovuliacijos sutrikimai	14	35,9	25	64,1	8	20,5
Vyro organizmo priežastys	169	45,2	205	54,8	103	27,5
Neaiškos kilmės nevaisingumas	104	46,6	119	53,4	62	27,8
Kitos priežastys	5	29,4	12	70,6	4	23,5
Iš viso	467	44,4	584	55,6	298	28,4

Trečioje lentelėje nurodyti pastojimų ir gimdymų dažniai skirtingų indikacijų atlikti pagalbinį apvaisinimą grupėse buvo panašūs ir statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,384$ ir $p = 0,110$).

7.1.2. Moterų kūno dydžio rodikliai

Antropometrija yra plačiai taikoma akušerijoje ir ginekologijoje. Įvairūs gyvenimo tarpsniai yra susiję su nuolat besikeičiančiomis aplinkos sąlygomis, kurios veikia moters fizinę būklę. Svarbiausi tyrimo dalyvių antropometriniai rodikliai nurodyti 4 lentelėje.

lentelė. Moterų antropometriniai rodikliai

Rodiklis	N	Min	Max	M	SN
Ūgis (m)	1166	1,48	1,89	1,69	0,05
Svoris (kg)	1166	43	130	66,18	11,69
KMI	1166	16,05	44,98	23,19	3,96
Juosmens apimtis (cm)	640	54	125	76,38	12,31
Klubų apimtis (cm)	638	68	138	96,06	10,78
JKI	638	0,62	1,34	0,79	0,08

Tyrimo dalyvių – moterų KMI vidurkis atitiko normalios kūno masės indekso reikšmę (18,5–24,99). Juosmens klubų indeksas yra susijęs su moters hormonine ir reprodukine būkle (gebėjimu pastoti ir išnešioti vaisių). Mūsų tirtų moterų JKI vidurkis yra 0,79.

5 lentelė. Moterų antropometrinių rodiklių palyginimas pagal indikacijas

Rodiklis	PA priežastys						
	Moters organizme			Vyro organizme			
	N	M	SN	N	M	SN	P
Ūgis	749	1,69	0,05	417	1,69	0,05	0,044
Svoris	749	65,84	11,72	417	66,8	11,64	0,180
KMI	749	23,15	4,07	417	23,27	3,75	0,616
Juosmens apimtis	410	76,49	12,64	230	76,2	11,72	0,772
Klubų apimtis	409	95,69	10,77	229	96,7	10,78	0,257
JKI	409	0,8	0,09	229	0,79	0,07	0,072

Moterų, kurioms pagalbinis apvaisinimas buvo atliktas dėl moters organizmo priežasčių, tirtų antropometrinių rodiklių vidurkiai buvo panašūs į moterų, kurioms pagalbinis apvaisinimas atliktas dėl vyro organizmo priežasčių (5 lentelė).

6 lentelė. Tirtų moterų dviejų pirštų ilgis

Rodiklis	N	Min	Max	M	SN
II pirštas (cm)	648	5,5	9	6,67	0,33
IV pirštas (cm)	648	5	10	6,75	0,39
Pirštų santykis	648	0,7	1,12	0,99	0,27

Buvo išmatuoti 648 moterų antro ir ketvirto pirštų ilgiai, kurių santykis pasižymi lytiniu dimorfizmu ir nurodo androgenų ir estrogenų įtaką vaisiaus raidos laikotarpiu. Mūsų apskaičiuotas tirtų moterų minėtų pirštų santykio vidurkis yra 0,99 (6 lentelė).

7 lentelė. Pirštų ilgių palyginimas pagal indikacijas

Rodiklis	PA priežastys						
	Moters organizmo			Vyro organizmo			
	N	M	SN	N	M	SN	
II pirštas	412	6,67	0,32	236	6,68	0,35	0,543
IV pirštas	412	6,73	0,36	236	6,79	0,42	0,036
Pirštų santykis	412	0,99	0,03	236	0,98	0,03	0,001

Moterų, kurioms pagalbinis apvaisinimas buvo atliktas dėl moters organizmo priežasčių, 2P : 4P santykio vidurkis buvo statistškai reikšmingai didesnis nei moterų, kurioms pagalbinis apvaisinimas buvo atliktas dėl vyro organizmo priežasčių (7 lentelė).

7.1.3. Tyrimo dalyvių medžiagų apykaitos (hormonų) ypatumai

Svarbiausi moterų kraujo serumo hormonų rodikliai, kurių reikšmės yra vertinamos gydant moteris nuo nevaisingumo, pateikiami 8 lentelėje. Ištyrėme 577 moterų kraujo serumo FSH ir LH reikšmes. Šių rodiklių verčių vidurkiai atitiko normos ribas. Vidutinis tyrimo dalyvių testosterono rodiklis viršijo normos ribas, tai gali būti siejama su nustatyta kai kurių moterų hiperandrogenemija. Testosterono ir LHJG santykis, net ir įvertinus išsibarsčiusias minimalias ir maksimalias reikšmes, patenka į normos ribas. Svarbi vieta analizuojant moterų biocheminius rodiklius tenka antimiuierinio hormono (AMH) koncentracijos vertinimui. Mūsų tyrime dalyvavusių moterų vidutinis AMH atitiko normos ribas ($M = 3,54 \mu\text{g/l}$).

8 lentelė. Moterų kraujo serumo biocheminiai rodikliai

Rodiklis	N	Min	Max	M	SN
FSH (mIU/ml)	577	1,93	17,4	7,28	2,23
LH (mIU/ml)	577	1,1	21	6,15	2,75
Testosteronas (nmol/l)	366	0,08	34,4	1,75	3,91
LHJG (nmol/l)	346	19,77	200	85,15	37,93
LAI	337	0,1	10,95	1,51	1,28
AMH (µg/l)	325	0,03	18,92	3,54	3,17

Moterų, kurioms pagalbinis apvaisinimas buvo atliktas dėl vyro organizmo priežasčių, AMH vidurkis buvo statistškai reikšmingai didesnis nei moterų, kurioms pagalbinis apvaisinimas buvo atliktas dėl moters organizmo priežasčių (9 lentelė).

9 lentelė. Kraujo serumo biocheminių rodiklių palyginimas pagal indikacijas

Rodiklis	PA priežastys						
	Moters organizmo			Vyro organizmo			
	N	M	SN	N	M	SN	
FSH (mIU/ml)	375	7,36	2,24	202	7,13	2,2	0,233
LH (mIU/ml)	358	6,1	2,63	199	6,24	2,95	0,563
Estradiolis	237	273,47	859,98	143	222,26	371,35	0,500
Testosteronas (nmol/l)	237	1,55	3,55	129	2,11	4,51	0,198
LHJG (nmol/l)	226	85,68	38	118	84,12	37,94	0,718
LAI	221	1,5	1,31	116	1,52	1,22	0,912
AMH (µg/l)	214	3,23	3,15	111	4,14	3,14	0,014

7.1.4. Ultragarsinio tyrimo svarba vertinant moterų kiaušidžių rezervą

Ultragarsinis tyrimas yra plačiai taikomas akušerijoje ir ginekologijoje. Šis tyrimas suteikia daug informacijos apie moters lytinių organų būklę, padeda vertinti kiaušidžių rezervą, stebėti kiaušidžių stimuliavimo eigą. Ultragarsiniu tyrimu vertinome ertminių folikulų skaičių (EFS). Ištyrus 325 moteris, apskaičiuotas mažiausias EFS – 4, ir didžiausias EFS – 33, vidurkis – 11,91. Moterų, kurioms pagalbinis apvaisinimas buvo atliktas dėl vyro organizmo priežasčių, EFC vidurkis (N = 111, M = 12,94, SN = 5,67) buvo statistškai reikšmingai (p = 0,024) didesnis nei moterų, kurioms pagalbinis apvaisinimas buvo atliktas dėl moters organizmo priežasčių (N = 214, M = 11,38,

SN = 5,99). Taigi, gydant moteris nuo nevaisingumo, ultragarsinis tyrimas įgyja ypatingą svarbą.

7.2. Pastojusių ir nepastojusių moterų, kurioms buvo perkelti embrionai, morfologinių žymenų skirtumai

Nors amžiaus skirtumas vertinant iš žmogaus biologijos pozicijų nėra reikšmingas, tačiau pastojusios tyrimo dalyvės buvo statistiškai patikimai ($p = 0,000$) jaunesnės ($M = 32,72$ metai, $SD = 4,08$, min–max 21–47 metai) negu moterys, kurios nepastėjo po pagalbinio apvaisinimo ($M = 33,8$ metai, $SD = 4,68$, min–max 22–47 metai).

7.2.1. Kūno dydžio rodiklių palyginimas

Po pagalbinio apvaisinimo pastojusios tyrimo dalyvės buvo statistiškai reikšmingai aukštesnės ir mažesnės kūno masės nei moterys, kurios nepastėjo. Abiejų grupių tirtų moterų KMI vidurkis atitiko normalios kūno masės indekso reikšmę (18,5–24,99), tačiau buvo statistiškai patikimai didesnis nepastojusių moterų (10 lentelė).

10 lentelė. Pastojusių ir nepastojusių moterų antropometriniai rodikliai

Rodiklis	Tyrimo dalyvės						P
	Pastojusios			Nepastojusios			
	N	M	SN	N	M	SN	
Ūgis (m)	467	1,7	0,05	584	1,68	0,52	0,002
Svoris (kg)	467	64,09	9,71	584	67,48	12,63	0,000
KMI	467	22,31	3,25	584	23,76	4,24	0,000
Juosmens apimtis (cm)	254	75,33	11,05	327	77,47	13,24	0,034
Klubų apimtis (cm)	252	95,67	10,26	327	96,67	11,28	0,268
JKI	252	0,79	0,07	327	0,8	0,09	0,033

Abiejų moterų grupių kūno dydžio rodikliai pateikiami 10 lentelėje. Pastojusių moterų juosmens apimties vidurkis (75,33 cm) buvo statistiškai reikšmingai mažesnis nei moterų, kurios nepastėjo po atliktos pagalbinio apvaisinimo procedūros. Klubų apimtis statistiškai patikimai nesiskyrė, tačiau JKI vidurkis (0,8) nepastojusių moterų buvo reikšmingai didesnis.

Pastojusių ir nepastojusių moterų antro ir ketvirto pirštų palyginimas pateikiamas 11 lentelėje. Abiejų grupių moterų 2P : 4P santykio vidurkis buvo vienodas ir reikšmingai nesiskyrė.

11 lentelė. Pastojusių ir nepastojusių moterų dviejų pirštų ilgių palyginimas

Rodiklis	Tyrimo dalyvės						P
	Pastojusios			Nepastojusios			
	N	M	SN	N	M	SN	
II pirštas (cm)	255	6,69	0,37	332	6,67	0,3	0,546
IV pirštas (cm)	255	6,77	0,43	332	6,75	0,36	0,608
Pirštų ilgių santykis	255	0,99	0,03	332	0,99	0,03	0,979

7.2.2. Pastojusių ir nepastojusių tirtų moterų medžiagų apykaitos ypatumai

12 lentelė. Tyrimo dalyvių kraujo serumo biocheminiai rodikliai

Rodiklis	Tyrimo dalyvės						P
	Pastojusios			Nepastojusios			
	N	M	SN	N	M	SN	
FSH (mIU/ml)	239	7,07	2,07	286	7,36	2,22	0,115
LH (mIU/ml)	232	6,1	2,51	275	6,16	2,74	0,799
Testosteronas (nmol/l)	161	1,87	4,64	176	1,7	3,44	0,692
LHJG (nmol/l)	151	87,83	37,4	168	83,9	38,65	0,358
LAI	148	1,33	0,92	162	1,66	1,54	0,017
AMH (µg/l)	130	3,72	3,11	165	3,58	3,05	0,684

Statistiškai reikšmingas skirtumas tarp moterų grupių buvo nustatytas tik vertinat laisvųjų androgenų indeksą – nepastojusių moterų LAI vidurkis (1,66) buvo statistiškai patikimai didesnis nei moterų, kurios pastojo po atliktos pagalbinio apvaisinimo procedūros (12 lentelė).

7.2.3 Kiti pastojusių ir nepastojusių moterų tirtų rodiklių skirtumai

Didesnis ertminių folikulų skaičius rodo didesnę kiaušidžių rezervą, tikėtiną geresnę kiaušidžių reakciją į stimuliavimą atliekant pagalbinio apvaisinimo procedūrą. Mūsų tirtų po pagalbinio apvaisinimo pastojusių moterų vidutinis ertminių folikulų skaičius (N = 130, M = 13,05, SN = 5,71) buvo statistiškai patikimai ($p = 0,025$) didesnis nei moterų, kurios nepastojo (N = 165, M = 11,5, SN = 5,61). Po pagalbinio apvaisinimo pastojusių tyrimo dalyvių kiaušidėms stimuliuoti vidutiniškai buvo suvartota statistiškai patikimai ($p = 0,001$) mažesnė gonadotropinų dozė

(N = 452, M = 1540,64 TV, SN = 464,74) nei moterims, kurios po pagalbinio apvaisinimo nepastėjo (N = 556, M = 1563,4 TV, SN = 560,96). Atlikus kiaušidžių punkciją, vidutinis gautų kiaušialąsčių skaičius (N = 467, M = 10,18, SN = 5,69) pastojusių tyrimo dalyvių buvo statistiškai reikšmingai ($p = 0,007$) didesnis nei nepastojusių moterų (N = 584, M = 9,05, SN = 5,44). Po pagalbinio apvaisinimo procedūros pastojusioms moterims (N = 467, M = 5,89, SN = 3,59) apsisivaisino ir vystėsi statistiškai reikšmingai ($p = 0,000$) didesnis vidutinis embrionų kiekis nei nepastojusioms moterims (N = 584, M = 4,88, SN = 3,4).

7.3 Gimdžiusių ir persileidimą patyrusių moterų, kurios pastėjo po pagalbinio apvaisinimo, rodikliai

Mūsų tiriamoje grupėje po pagalbinio apvaisinimo procedūrų pastėjo 467 moterys, net 298 (63,8 proc.) iš jų gimdė. Vidutinis moterų, kurios gimdė, amžius buvo 32,2 metų: SN 3,7 min–max 21–47 metai. Vidutinis moterų, kurių nėštumai nutrūko, amžius buvo 33,63 metų: SN 4,54, min–max 23–44 metai. Skirtumas statistiškai reikšmingas, $p = 0,000$.

7.3.1. Gimdžiusių ir persileidimą patyrusių moterų, pastojusių po pagalbinio apvaisinimo, kūno dydžio morfologiniai žymenys

Tyrimo dalyvavusių gimdžiusių ir persileidimą patyrusių moterų reikšmingų svorio ir ūgio skirtumų nebuvo nustatyta. Tačiau moterų, kurių nėštumas nutrūko, KMI buvo statistiškai patikimai didesnis negu gimdžiusių moterų (13 lentelė).

13 lentelė. Gimdžiusių ir persileidimą patyrusių moterų kūno dydžio rodiklių palyginimas

Rodiklis	Gimdymas			Nutrūkęs nėštumas			P
	N	M	SN	N	M	SN	
Ūgis (m)	298	1,7	0,05	169	1,69	0,06	0,063
Svoris (kg)	298	63,63	9,0	169	64,91	10,82	0,170
KMI	298	22,06	2,98	169	22,77	3,64	0,025
Juosmens apimtis (cm)	159	74,4	10,09	95	76,89	12,4	0,081
Klubų apimtis (cm)	157	95,2	9,21	95	96,45	11,8	0,350
JKI	157	0,78	0,07	95	0,8	0,07	0,082

Vertinant kūno proporcijų rodiklius, reikšmingų skirtumų tarp gimdžiusių ir persileidimą patyrusių moterų nebuvo. Tačiau vidutinis JKI buvo didesnis persileidimą patyrusių moterų (13 lentelė).

14 lentelė. Gimdžiusių ir persileidimą patyrusių tyrimo dalyvių dviejų pirštų ilgių palyginimas

Rodiklis	Gimdymas			Nutrūkęs nėštumas			P
	N	M	SN	N	M	SN	
II pirštas (cm)	160	6,71	0,41	95	6,65	0,3	0,244
IV pirštas (cm)	160	6,79	0,5	95	6,74	0,3	0,395
Pirštų santykis	160	0,99	0,03	95	0,99	0,02	0,499

Gimdžiusių ir persileidimą patyrusių tyrimo dalyvių antro ir ketvirto pirštų palyginimas pateikiamas 14 lentelėje. 2P : 4P santykio vidurkis buvo vienodas abiejose grupėse.

7.3.2. Gimdžiusių ir persileidimą patyrusių moterų medžiagų apykaitos ypatumai

15 lentelė. Gimdžiusių ir persileidimą patyrusių tyrimo dalyvių kraujo serumo biocheminiai rodikliai

Rodiklis	Gimdymas			Nutrūkęs nėštumas			P
	N	M	SN	N	M	SN	
FSH (mIU/ml)	159	7,08	2,02	80	7,04	2,19	0,909
LH (mIU/ml)	159	5,97	2,46	73	6,39	2,62	0,235
Testosteronas (nmol/l)	106	1,94	4,97	55	1,74	3,97	0,792
LHJG (nmol/l)	102	88,19	35,81	49	87,06	40,89	0,863
LAI	99	1,29	0,92	49	1,40	0,94	0,478
AMH (µg/l)	87	3,98	3,34	43	3,21	2,53	0,187

Gimdžiusių ir persileidimą patyrusių moterų kraujo serumo biocheminių rodiklių vidutinės hormonų koncentracijos patenka į normos ribas, statistiškai reikšmingų skirtumų tarp šių grupių rodiklių nebuvo (15 lentelė).

7.3.3. Gimdžiusių ir persileidimą patyrusių moterų kitų rodiklių skirtumai

Persileidimą patyrusių moterų grupėje buvo gautas didesnis vidutinis kiaušialąsčių skaičius, palyginti su gimdžiusiomis tyrimo dalyvėmis, tačiau abiejose grupėse apsivaisino ir vystėsi po beveik vienodą vidutinį skaičių embrionų. Gauti skirtumai nebuvo statistiškai reikšmingi (16 lentelė).

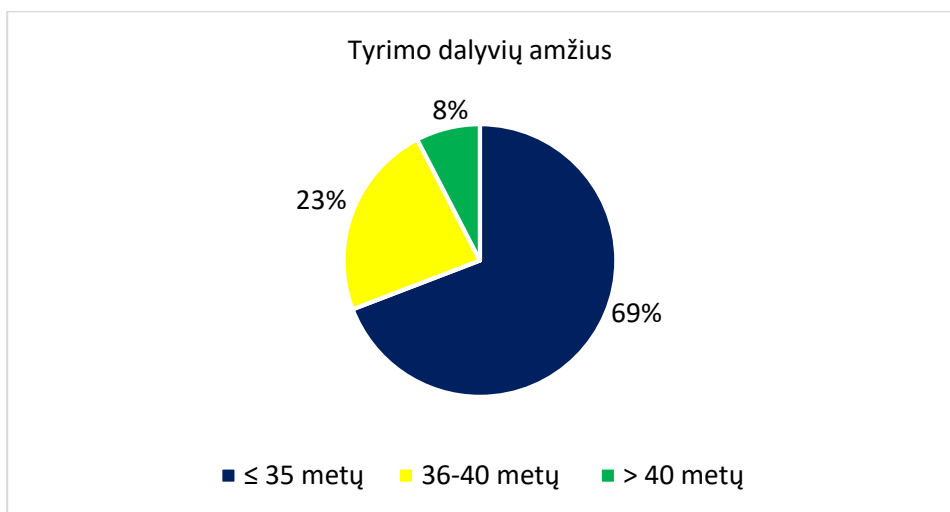
16 lentelė. Gimdžiusių ir persileidimą patyrusių tirtų moterų rodiklių palyginimas

Rodiklis	Gimdymas			Nutrūkęs nėštumas			P
	N	M	SN	N	M	SN	
EFS	87	13,06	5,48	43	13,02	6,24	0,975
Gonadotropinų dozė (VV)	292	1418,73	452,87	160	1508,88	481,65	0,048
Gautų kiaušialąsčių skaičius	298	9,96	5,66	169	10,57	5,73	0,264
Gautų embrionų skaičius	298	5,93	3,65	169	5,82	3,49	0,757

Motery, kurių nėštumas nutrūko, kiaušidžių stimuliavimui buvo suvartota statistiškai reikšmingai didesnė gonadotropinų dozė, palyginti su gimdžiusiomis tyrimo dalyvėmis. Abiejų grupių moterų vidutinis ertminių folikulų skaičius buvo panašus, reikšmės patikimai nesiskyrė (16 lentelė).

7.4. Amžiaus įtaka pagalbinio apvaisinimo procedūros sėkmei

Motinos amžius yra vienas iš svarbiausių vaisingumą lemiančių veiksnių. Moters vaisingumas mažėja didėjant jos amžiui, ypač kai moteris yra vyresnė nei 35 metų. Dauguma mūsų tyrimo dalyvių (N = 727, 69,2 proc.) buvo jaunesnės nei 36 metų (1 pav.).



1 pav. Tyrimo dalyvių, kurioms buvo atliktas embrionų perkėlimas, pasiskirstymas pagal amžių

Statistiškai patikimai ($p = 0,000$) dažniau pastojo jaunesnės tyrimo dalyvės. Net 48,8 proc. (N = 355) jaunesnių nei 36 metų moterų pastojo po pagalbinio apvaisinimo. Statistiškai reikšmingai ($p = 0,000$) skyrėsi ir gimdymų dažnis pagal tyrimo dalyvių amžiaus grupes. Tik 2,5 proc. (N = 2) vyresnių nei 40 metų moterų

pagimdė po pagalbinio apvaisinimo. Kuo moterys buvo jaunesnės, tuo dažniau jų pagalbinio apvaisinimo procedūros buvo sėkmingos (17 lentelė).

17 lentelė. Pastojimų ir gimdymų dažnis pagal amžiaus grupes

Moters amžius	Tyrimo dalyvės				Gimdymas	
	Pastojusios		Nepastojusios			
	N	Proc.	N	Proc.	N	Proc.
≤ 35 metų	355	48,8	372	51,2	245	33,7
36–40 metų	96	39,3	148	60,7	51	20,9
> 40 metų	16	20	64	80	2	2,5
Iš viso	467	44,4	584	55,6	298	28,4

Vyresnis moters amžius yra susijęs su padidėjusia nėštumo nutrūkimo rizika. Statistiškai reikšmingai ($p = 0,000$) daugiau mūsų tirtų pastojusių vyresnių moterų persileido. Po pagalbinio apvaisinimo pastojusių vyresnių nei 40 metų tyrimo dalyvių grupėje persileidimą patyrė net 87,5 proc. moterų (18 lentelė).

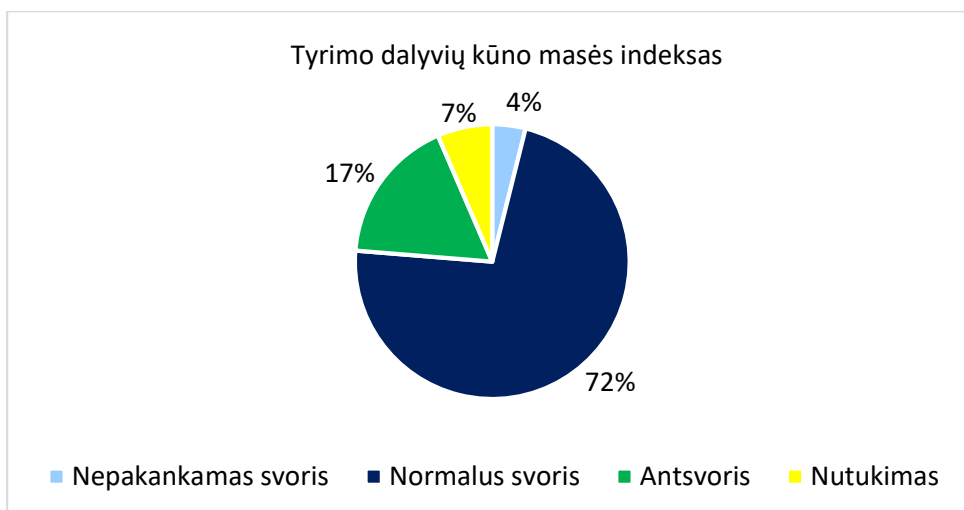
18 lentelė. Pastojusių moterų gimdymų dažnis pagal amžiaus grupes

Moters amžius	Gimdymas		Nutrūkęs nėštumas	
	N	Proc.	N	Proc.
≤ 35 metų	245	69	110	31
36–40 metų	51	53,1	45	46,9
> 40 metų	2	12,5	14	87,5
Iš viso	298	63,8	169	36,2

Tikimybė, kad po pagalbinio apvaisinimo procedūros pastos 35 metų ir jaunesnės moterys, yra 1,8 karto didesnė nei vyresnių moterų (ŠS 1,8; 95 % PI 1,4–2,4). Gimdymo po pagalbinio apvaisinimo tikimybė yra 2,6 karto didesnė 35 metų ir jaunesnėms moterims lyginant su vyresnėmis moterimis (ŠS 2,6; 95 % PI 1,9–3,6). Tikimybė, kad po pagalbinio apvaisinimo pastojusių moterų nėštumas nutrūks yra 2,5 karto didesnė vyresnėms nei 35 metų amžiaus moterims lyginant su jaunesnėmis moterimis (ŠS 2,5; 95 % PI 1,6–3,8).

7.5. Nutukimo įtaka pagalbinio apvaisinimo procedūros sėkmei

Nutukimas neigiamai veikia reprodukcinę sveikatą. Nutukusioms moterims dažniau pasitaiko mėnesinių ciklo ir ovuliacijos sutrikimai, o pastojus yra stebimos dažnesnės perinatalinės komplikacijos.



2 pav. Tyrimo dalyvių, kurioms buvo atliktas embrionų perkėlimas, pasiskirstymas pagal KMI

Tyrimo dalyvių pasiskirstymas pagal kūno masės indeksą vaizduojamas 2 paveiksle. Didžioji dauguma tirtų moterų buvo normalaus svorio (N = 760, 72 proc.).

19 lentelė. Pastojimų ir gimdymų dažnis pagal KMI grupes

Moters KMI	Tyrimo dalyvės				Gimdymas	
	Pastojusios		Nepastojusios			
	N	Proc.	N	Proc.	N	Proc.
Nepakankamas svoris	20	48,8	21	51,2	13	31,7
Normalus svoris	375	49,3	385	50,7	246	32,4
Antsvoris	31,5	31,5	124	68,5	30	16,6
Nutukimas	14	20,6	54	79,4	8	11,8
Iš viso	466	44,4	584	55,6	297	28,3

Didžiausias pastojimų dažnis (N = 375, 49,3 proc.) yra normalaus svorio grupėje. Nutukusių moterų pastojimų dažnis yra daugiau negu dvigubai mažesnis (N = 14, 20,6 proc.), skirtumas statistiškai reikšmingas ($p = 0,000$). Statistiškai patikimai ($p = 0,000$) skyrėsi ir gimdymų dažnis skirtingose moterų svorio grupėse. Didžiausias gimdymų dažnis buvo normalaus svorio grupėje (N = 246, 32,4 proc.). Nutukusių moterų gimdymų dažnis siekė vos 11,8 proc. (N = 8) (19 lentelė).

20 lentelė. Pastojusių moterų gimdymo dažnis pagal KMI grupes

Moters KMI	Gimdymas		Nutūkės nėštumas	
	N	Proc.	N	Proc.
Nepakankamas svoris	13	65	7	35
Normalus svoris	246	65,6	129	34,4
Antsvoris	30	52,6	27	47,4
Nutukimas	8	57,1	6	42,9
Iš viso	297	63,7	169	36,3

Pastebėjome tendenciją, kad antsvorio turinčių ir nutukusių tirtų moterų grupėse persileidimai buvo dažnesni nei normalaus ar nepakankamo svorio moterų, tačiau statistiškai patikimo ($p = 0,275$) skirtumo nebuvo (20 lentelė).

Tikimybė, kad po pagalbinio apvaisinimo procedūros pastos antsvorio neturinčios moterys ($KMI < 25$) yra 2,5 karto didesnė negu nutukusių moterų (ŠS 2,5; 95 % PI 1,8–3,3). Gimdymo po pagalbinio apvaisinimo tikimybė yra 2,7 karto didesnė antsvorio neturinčioms moterims ($KMI < 25$), palyginti su nutukusiomis moterimis (ŠS 2,7; 95 % PI 1,8–3,9). Tikimybė, kad po pagalbinio apvaisinimo pastojusių nutukusių ($KMI \geq 25$) moterų nėštumas nutrūks, yra 1,7 karto didesnė nei antsvorio neturinčių moterų (ŠS 1,7; 95 % PI 1–2,8).

21 lentelė. Moterų pastojimo dažnis pagal KMI ir amžių

KMI	≤ 35 metų	36–40 metų	> 40 metų	P
Nepakankamas svoris	48,3 %	44,4 %	66,7 %	0,797
Normalus svoris	53,0 %	43,4 %	23,9 %	0,000
Antsvoris	33,0 %	36,1 %	10,0 %	0,083
Nutukimas	25,7 %	18,2 %	9,1 %	0,465
P	0,000	0,135	0,086	

Svoris turėjo statistiškai patikimą įtaką pastojimo dažniui tik jaunų moterų grupėje, tačiau matoma tendencija, kad visose amžiaus grupėse, didėjant moters svoriui, pastojimų po pagalbinio apvaisinimo dažnis mažėjo (21 lentelė).

22 lentelė. Gimdymų dažnis pagal KMI ir amžių

KMI	≤ 35 metų	36–40 metų	> 40 metų	P
Nepakankamas svoris	37,9 %	11,1 %	33,3 %	0,319
Normalus svoris	37,2 %	24,3 %	0,0 %	0,000
Antsvoris	19,0 %	16,4 %	5,0 %	0,307
Nutukimas	14,3 %	13,6 %	0,0 %	0,416
P	0,000	0,382	0,003	

Visose amžiaus grupėse, didėjant moters svoriui, gimdymų dažnis po pagalbinio apvaisinimo mažėjo, tačiau statistiškai reikšmingas skirtumas gautas tik jaunų (≤ 35 metų) ir vyresnio (> 40 metų) amžiaus moterų grupėse (22 lentelė).

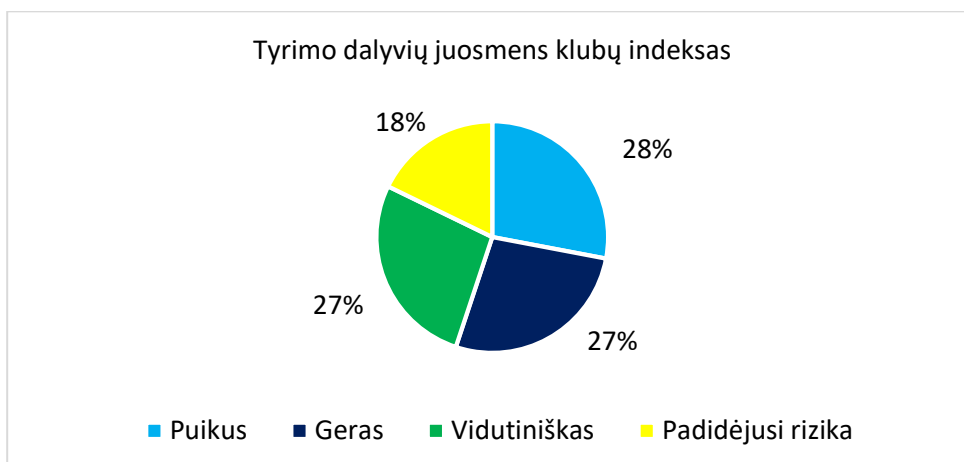
23 lentelė. Pastojusių moterų persileidimų dažnis pagal KMI ir amžių

	≤ 35 metų	36–40 metų	> 40 metų	P
Nepakankamas svoris	21,4 %	75,0 %	50,0 %	0,126
Normalus svoris	29,9 %	43,9 %	100,0 %	0,000
Antsvoris	42,4 %	54,6 %	50,0 %	0,676
Nutukimas	44,4 %	25,0 %	100,0 %	0,394
P	0,315	0,426	0,077	

Po pagalbinio apvaisinimo pastojusių moterų persileidimų dažnis pateikiamas 23 lentelėje. Vyresnio amžiaus (> 40 metų) normalaus svorio ir nutukusių moterų jis siekė net 100 proc. Statistiškai patikimai amžius persileidimų dažniui turėjo įtakos tik normalaus svorio moterų grupėje.

7.6. Kūno formos įtaka pagalbinio apvaisinimo procedūros sėkmei

Kūno formai (figūrai) gali turėti įtakos įvairūs endokrininiai sutrikimai, kurie yra susiję su vaisingumu. Veikiant estrogenams riebalai labiau kaupiasi klubų srityje, o veikiant testosteronui – juosmens srityje. Šį pasiskirstymą galima įvertinti matuojant juosmens ir klubų indeksą. Tyrimo dalyvių pasiskirstymas pagal JKI vaizduojamas 3 paveiksle. Net 55 proc. (N = 319) tyrimo dalyvių JKI buvo < 0,8.



3 pav. Tyrimo dalyvių pasiskirstymas pagal juosmens ir klubų indeksą

Pastojimo ir gimdymo dažniai pagal tyrimo dalyvių JKI grupes pateikiami 24 lentelėje. Moterų, kurių JKI > 0,86 (padidėjusi ligų rizika), pastojimų ir gimdymų dažnis buvo mažesnis, tačiau statistškai patikimo skirtumo negauta ($p = 0,185$; $p = 0,068$).

24 lentelė. Pastojimų ir gimdymų dažnis skirtingose JKI grupėse

Moters JKI	Tyrimo dalyvės				Gimdymas	
	Pastojusios		Nepastojusios			
	N	Proc.	N	Proc.	N	Proc.
Puikus	76	46,9	86	53,1	48	29,6
Geras	71	45,2	86	54,8	51	32,5
Vidutiniškas	70	44,6	87	55,4	39	24,8
Padidėjusi ligų rizika	35	34,0	68	66,0	19	18,4
Iš viso	252	43,5	324	56,5	157	27,1

Statistiškai reikšmingai ($p = 0,170$) nesiskyrė ir pastojusių moterų gimdymų ir persileidimų dažnis skirtingose JKI grupėse, tačiau buvo pastebėta, kad didėjant JKI nėštumas nutrūksta dažniau (25 lentelė).

25 lentelė. Pastojusių moterų gimdymų dažnis skirtingose JKI grupėse

Moters JKI	Gimdymas		Nutrūkęs nėštumas	
	N	Proc.	N	Proc.
Puikus	48	62,3	28	36,8
Geras	51	71,8	20	28,2
Vidutiniškas	39	55,7	31	44,3
Padidėjusi ligų rizika	19	54,3	16	45,7
Iš viso	157	62,3	95	37,7

Tikimybė, kad po pagalbinio apvaisinimo procedūros pastos moterys, kurių $JKI \leq 0,8$, yra 1,4 karto didesnė nei moterų, kurių $JKI > 0,8$ (ŠS 1,4; 95 % PI 1–1,9). Gimdymo po pagalbinio apvaisinimo tikimybė yra 1,8 karto didesnė moterų, kurių $JKI \leq 0,8$ palyginti su moterimis, kurių $JKI > 0,8$ (ŠS 1,8; 95 % PI 1,2–2,7). Tikimybė, kad po pagalbinio apvaisinimo pastojusių moterų nėštumas nutrūks, yra 1,9 karto didesnė moterims, kurių $JKI > 0,8$, palyginti su moterimis, kurių $JKI \leq 0,8$ (ŠS 1,9; 95 % PI 1,1–3,3).

26 lentelė. Pastojimo dažnis pagal JKI ir amžių

Moters JKI	≤ 35 metų	36–40 metų	> 40 metų	P
Puikus	51,3 %	31,4 %	50 %	0,116
Geras	48,2 %	45,9 %	10 %	0,067
Vidutiniškas	53,3 %	30,8 %	9,1 %	0,003
Padidėjusi ligų rizika	35,9 %	35,5 %	12,5 %	0,409
P	0,146	0,498	0,091	

Pastojimo dažnis pagal amžių ir JKI apskaičiuotas 26 lentelėje. Statistiškai patikimas rezultatas gautas tik vidutiniško JKI grupėje. Tačiau matoma tendencija, kad, didėjant amžiui ir JKI, pastojimo dažnis po pagalbinio apvaisinimo mažėja. Panašios tendencijos pastebėtos ir vertinant gimdymo dažnį – vyresnių nei 40 metų amžiaus moterų gimdymo dažnis mažėja nuo 12,5 proc., kai JKI žemas, iki 0 proc., kai JKI aukštas (27 lentelė).

27 lentelė. Gimdymo dažnis pagal JKI ir amžių

Moters JKI	≤ 35 metų	36–40 metų	> 40 metų	P
Puikus	32,8 %	22,9 %	12,5 %	0,292
Geras	37,3 %	24,3 %	10 %	0,101
Vidutiniškas	30,8 %	15,4 %	0 %	0,023
Padidėjusi ligų rizika	23,4 %	12,9 %	0 %	0,174
P	0,301	0,552	0,515	

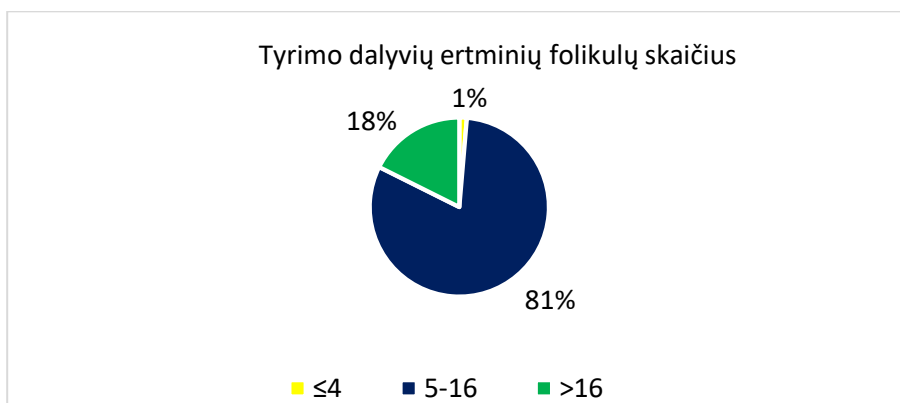
Vertinant pastojusių moterų persileidimo dažnį pagal JKI ir amžių statistiškai reikšmingų skirtumų negauta, tačiau nustatyta tendencija, kad didėjant amžiui ir JKI persileidimų dažnis taip pat didėjo (28 lentelė).

28 lentelė. Pastojusių moterų persileidimo dažnis pagal JKI ir amžių

Moters JKI	≤ 35 metų	36–40 metų	> 40 metų	P
Puikus	36,1 %	27,3 %	75 %	0,229
Geras	22,6 %	47,1 %	0 %	0,123
Vidutiniškas	42,1 %	50,0 %	100 %	0,466
Padidėjusi ligų rizika	34,8 %	63,6 %	100 %	0,156
P	0,184	0,394	0,344	

7.7. Kiaušidžių rezervo įtaka pagalbinio apvaisinimo procedūros sėkmei

Pagalbinio apvaisinimo procedūros sėkmė labai priklauso nuo kiaušidžių atsako į hormoninę stimuliaciją. Veiksniai, galintys turėti įtakos kiaušidžių atsakui, turi didelę reikšmę prognozuojant pastojimo ir gimdymo dažnį po pagalbinio apvaisinimo. Ertminių folikulų skaičius parodo kiaušidžių rezervą. Tyrimo dalyvių pasiskirstymas pagal ertminių folikulų skaičių vaizduojamas 4 paveiksle. Net 81 proc. tyrimo dalyvių (N = 239) EFS buvo nuo 5 iki 16.



4 pav. Tyrimo dalyvių, kurioms buvo atliktas embrionų perkėlimas, pasiskirstymas pagal EFS

29 lentelė. Pastojimo ir gimdymo dažniai EFS grupėse

EFS	Tyrimo dalyvės				Gimdymas	
	Pastojusios		Nepastojusios			
	N	Proc.	N	Proc.	N	Proc.
≤ 4	0	0	4	100	0	0
5–16	105	43,9	134	56,1	72	30,1
> 16	25	48,1	27	51,9	15	28,8
Iš viso	130	44,1	165	55,9	87	29,5

29 lentelėje aprašomi pastojimo ir gimdymo skirtingų tyrimo dalyvių EFS grupių dažniai. Nė viena moteris, kurios EFS ≤ 4, nepastėjo, tačiau statistiškai patikimo pastojimų ir gimdymų dažnio skirtumo tarp EFS grupių negauta ($p = 0,174$; $p = 0,421$).

30 lentelė. Pastojusių moterų gimdymų dažnis EFS grupėse

EFS	Gimdymas		Nutrūkęs nėštumas	
	N	Proc.	N	Proc.
≤ 4	0	0	0	0
5–16	72	68,6	33	31,4
> 16	15	60,0	10	40,0
Iš viso	87	66,9	43	33,1

Pastojusių moterų gimdymų ir persileidimų dažnis EFS grupėse reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,413$) (30 lentelė).

31 lentelė. Pastojimo dažnis pagal EFS ir amžių

EFS	≤ 35 metų	36–40 metų	> 40 metų	P
≤ 4	–	–	0 %	–
5–16	53,8 %	34,7 %	12,5 %	0,000
> 16	52,2 %	16,7 %	–	0,102
P	0,843	0,367	0,454	

Pastojimo dažnis pagal EFS ir amžių pateikiamas 31 lentelėje. Statistiškai patikimi skirtumai gauti tik tikėtino normalaus kiaušidžių atsako grupėje (EFS nuo 5 iki 16). Didėjant amžiui, tikimybė pastoti reikšmingai mažėja net ir esant normaliam kiaušidžių rezervui. Panašūs duomenys gaunami ir analizuojant gimdymų dažnį pagal EFS ir amžių (32 lentelė). Esant normaliam kiaušidžių rezervui, jaunesnių nei 36 metų moterų gimdymų dažnis (41,3 proc.) yra daugiau nei du kartus didesnis, palyginti su vyresnėmis moterimis (18,1 proc.).

32 lentelė. Gimdymo dažnis pagal EFS ir amžių

EFS	≤ 35 metų	36–40 metų	> 40 metų	P
≤ 4	–	–	0 %	–
5–16	41,3 %	18,1 %	0 %	0,000
> 16	32,6 %	0 %	–	0,097
P	0,296	0,254	–	

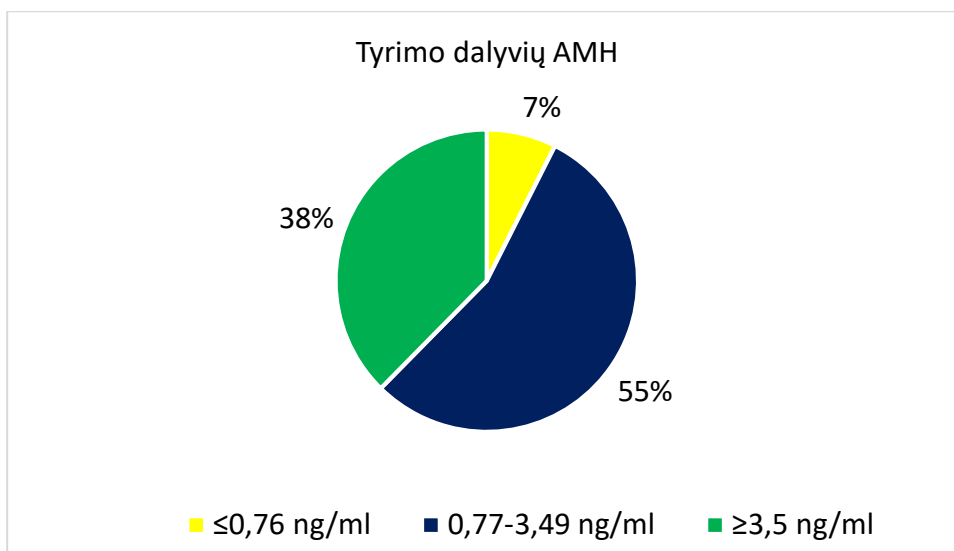
Normalaus kiaušidžių rezervo grupėje pastojusių moterų persileidimų dažnis reikšmingai didėjo, didėjant moters amžiui. Vyresnių nei 35 metų moterų persileidimų dažnis buvo daugiau nei du kartus didesnis negu jaunesnių moterų (33 lentelė).

33 lentelė. Pastojusių moterų persileidimų dažnis pagal EFS ir amžių

EFS	≤ 35 metų	36–40 metų	> 40 metų	P
≤ 4	–	–	–	–
5–16	23,4 %	48 %	100 %	0,002
> 16	37,5 %	100 %	–	0,211
P	0,172	0,308	–	

AMH kiekis atspindi kiaušidžių rezervą, parodo tikėtiną kiaušidžių reakciją į stimuliaciją ir leidžia prognozuoti IVF sėkmę. Tiriamų moterų pasiskirstymas pagal AMH vaizduojamas 5 paveiksle. 55 proc. (N = 162) tyrimo dalyvių AMH buvo nuo

0,77 ng/ml iki 3,49 ng/ml, tai yra šiai pacienčių grupei buvo tikėtinas normalus atsakas į kiaušidžių stimuliaciją.



5 pav. Tyrimo dalyvių, kurioms buvo atliktas embrionų perkėlimas, pasiskirstymas pagal AMH

34 lentelė. Pastojimo ir gimdymo dažniai AMH grupėse

AMH	Tyrimo dalyvės				Gimdymas	
	Pastojusios		Nepastojusios			
	N	Proc.	N	Proc.	N	Proc.
≤ 0,76 ng/ml	9	40,9	13	59,1	5	22,7
0,77–3,49 ng/ml	72	44,4	90	55,6	46	28,4
≥ 3,5 ng/ml	49	44,1	62	55,9	36	32,4
Iš viso	130	44,1	165	55,9	87	29,5

Pastojimo ir gimdymo dažniai, pateikiami 34 lentelėje, skirtingose AMH grupėse buvo panašūs ir statistiškai patikimai nesiskyrė ($p = 0,952$; $p = 0,595$).

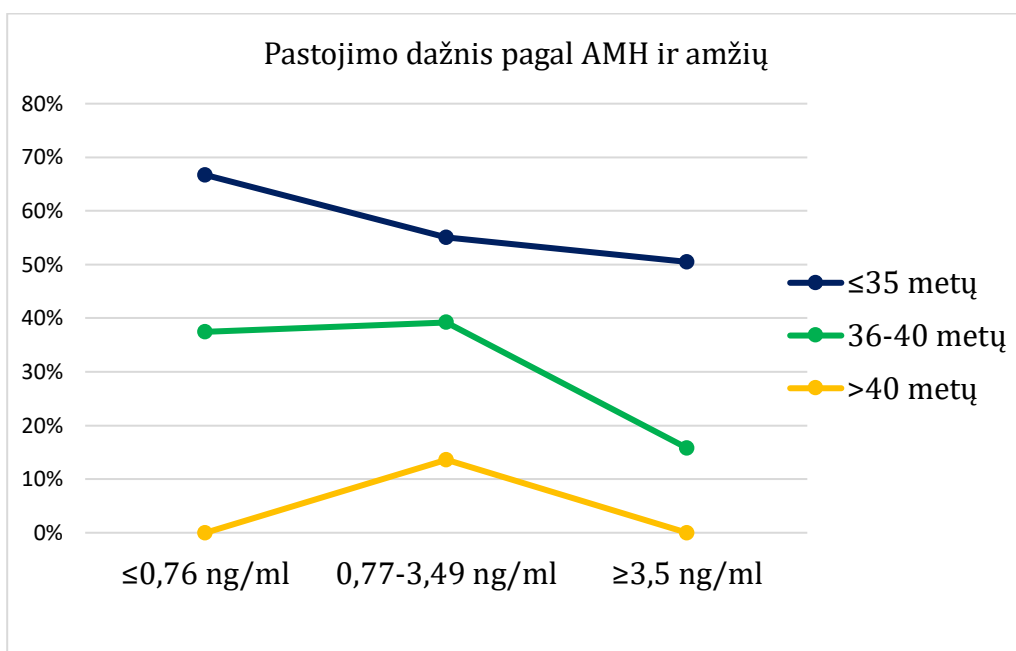
35 lentelė. Pastojusių moterų gimdymų dažnis AMH grupėse

AMH	Gimdymas		Nutrūkęs nėštumas	
	N	Proc.	N	Proc.
≤ 0,76 ng/ml	5	55,6	4	44,4
0,77–3,49 ng/ml	46	63,9	26	36,1
≥ 3,5 ng/ml	36	73,5	13	26,5
Iš viso	87	66,9	43	33,1

Pastebėta tendencija, kad didėjant AMH mažėja po pagalbinio apvaisinimo pastojusių moterų persileidimų dažnis, tačiau statistiškai patikimo skirtumo ($p = 0,412$) tarp grupių nebuvo (35 lentelė).

36 lentelė. Pastojimo dažnis pagal AMH ir amžių

AMH	≤ 35 metų	36–40 metų	> 40 metų	P
≤ 0,76 ng/ml	66,7 %	37,5 %	0 %	0,051
0,77–3,49 ng/ml	55,1 %	39,2 %	13,6 %	0,001
≥ 3,5 ng/ml	50,5 %	15,8 %	0 %	0,014
P	0,597	0,175	0,632	



6 pav. Pastojimo dažnis pagal AMH ir amžių

Tyrimo dalyvių pastojimo dažnis pagal AMH ir amžių pateikiamas 36 lentelėje ir 6 paveiksle. Jaunesnių nei 36 metų amžiaus moterų pastojimo dažnis išlieka didelis net ir esant mažam AMH kiekiui. Vyresnių nei 40 metų moterų, net ir esant normaliam AMH kiekiui (kai tikėtinas kiaušidžių atsakas į stimuliaciją yra normalus), siekia vos 13,6 proc.

Gimdymų dažnis taip pat statistiškai reikšmingai mažėja didėjant amžiui visose AMH grupėse (37 lentelė).

37 lentelė. Gimdymo dažnis pagal AMH ir amžių

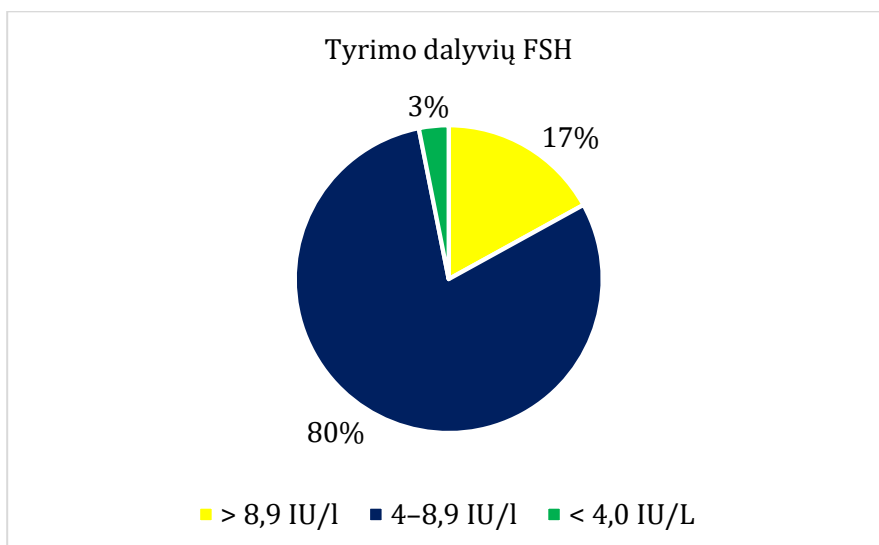
AMH	≤ 35 metų	36–40 metų	> 40 metų	P
≤ 0,76 ng/ml	55,6 %	0 %	0 %	0,009
0,77–3,49 ng/ml	38,2 %	23,5 %	0 %	0,001
≥ 3,5 ng/ml	38,5 %	5,3 %	0 %	0,015
P	0,586	0,078		

38 lentelė. Pastojusių moterų persileidimų dažnis pagal AMH ir amžių

AMH	≤ 35 metų	36–40 metų	> 40 metų	P
≤ 0,76 ng/ml	16,7 %	100 %	–	0,018
0,77–3,49 ng/ml	30,6 %	40 %	100 %	0,048
≥ 3,5 ng/ml	23,9 %	66,7 %	–	0,104
P	0,646	0,127		

AMH kiekis neturėjo statistiškai reikšmingos įtakos pastojusių moterų persileidimų dažniui, tačiau buvo pastebėta tendencija, kad vyresnių moterų (36–40 metų) nėštumai dažniau nutrūko toms, kurių AMH kiekis buvo mažas arba didelis, palyginti su normalaus AMH grupe. Didėjant mažo ir normalaus AMH kiekio grupių moterų amžiui, statistiškai patikimai didėjo ir persileidimų dažnis (38 lentelė).

FSH koncentracija kraujyje mėnesinių ciklo pradžioje padeda įvertinti kiaušidžių rezervą ir tikėtiną kiaušidžių atsaką į stimuliaciją rekombinantiniais gonadotropiniais. Tyrimo dalyvių, kurioms embrionai buvo perkelti į gimdą, pasiskirstymas pagal FSH vaizduojamas 7 paveiksle. Net 80 proc. (N = 461) moterų FSH buvo nuo 4 IU/l iki 8,9 IU/l, tai yra tikėtinas kiaušidžių atsakas į stimuliaciją buvo normalus.



7 pav. Tyrimo dalyvių, kurioms embrionai buvo perkelti į gimdą, pasiskirstymas pagal FSH

39 lentelė. Pastojimo ir gimdymo dažniai FSH grupėse

FSH	Tyrimo dalyvės				Gimdymas	
	Pastojusios		Nepastojusios			
	N	Proc.	N	Proc.	N	Proc.
> 8,9 IU/l	35	35,7	63	64,3	25	25,5
4–8,9 IU/l	195	42,3	266	57,7	130	28,2
< 4 IU/l	9	50,0	9	50	4	22,2
Iš viso	239	41,4	338	58,6	159	27,6

Pastojimo ir gimdymo dažniai skirtingose FSH grupėse pateikiami 39 lentelėje. Mažėjant FSH (tai yra didėjant tikėtinam kiaušidžių atsakui į stimuliaciją) pastojimo dažnis taip pat didėja. Didžiausias gimdymų dažnis buvo normalaus (4–8,9 IU/l) FSH grupėje. Tačiau gauti skirtumai nėra statistiškai patikimi ($p = 0,366$; $p = 0,757$), matoma tik tendencija.

40 lentelė. Pastojusių moterų gimdymo dažnis FSH grupėse

FSH	Gimdymas		Nutrūkęs nėštumas	
	N	Proc.	N	Proc.
> 8,9 IU/l	25	71,4	10	28,6
4–8,9 IU/l	130	66,7	65	33,3
< 4 IU/l	4	44,4	5	55,6
Iš viso	159	66,5	80	33,5

Didesnis pastojusių moterų nėštumų nutrūkimų dažnis buvo mažo FSH grupei, tačiau gautas skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,309$) (40 lentelė).

41 lentelė. Pastojimo dažnis pagal FSH ir amžių

FSH	≤ 35 metų	36–40 metų	> 40 metų	P
> 8,9 IU/l	49,1 %	32 %	0 %	0,014
4–8,9 IU/l	51,4 %	39,6 %	15,4 %	0,001
< 4 IU/l	69,2 %	0 %	0 %	0,177
P	0,414	0,575	0,421	

Tyrimo dalyvių pastojimo dažnis pagal FSH ir amžių pateikiamas 41 lentelėje. Didžiausias pastojimo dažnis (69,2 proc.) – jaunų ir mažą FSH turinčių moterų grupėje. Normalaus FSH grupėje didėjant amžiui statistiškai patikimai mažėja pastojimo tikimybė.

42 lentelė. Gimdymo dažnis pagal FSH ir amžių

FSH	≤ 35 metų	36–40 metų	> 40 metų	P
> 8,9 IU/l	38,2 %	16 %	0 %	0,017
4–8,9 IU/l	36,4 %	22,8 %	0 %	0,000
< 4 IU/l	30,8 %	0 %	0 %	0,657
P	0,881	0,663		

Amžius turi statistiškai reikšmingą įtaką pastojimo dažniui didelio ir normalaus FSH grupėse. Didžiausias gimdymų dažnis – jaunų ir didelį FSH turinčių moterų grupėje (42 lentelė).

43 lentelė. Pastojusių moterų persileidimų dažnis pagal FSH ir amžių

FSH	≤ 35 metų	36–40 metų	> 40 metų	P
> 8,9 IU/l	22,2 %	50 %	–	0,127
4–8,9 IU/l	29,1 %	42,5 %	100 %	0,005
< 4 IU/l	55,6 %	–	–	
P	0,162	0,696		

Mūsų tirtų pastojusių moterų grupėje buvo nustatytas didelis (55,6 proc.) persileidimų dažnis jaunų ir mažą FSH turinčių moterų grupėje. Tačiau skirtumas nebuvo reikšmingas. Normalaus FSH grupėje persileidimų dažnis statistiškai patikimai didėjo didėjant moters amžiui (43 lentelė).

7.8. Daugiamatė tirtų veiksmų analizė

Analizuodami visų tirtų veiksmų įtaką pastojimo ir gimdymo dažniui po pagalbinio apvaisinimo, nustatėme, kad pastojimo ir gimdymo tikimybę mažina didėjantis moters amžius, svoris, KMI, juosmens ir klubų apimtis, JKI, FSH, LH, LAI. Tikimybę pastoti ir pagimdyti didina didesnis moters ūgis, AMH, gautų kiaušialąsčių ir embrionų skaičius, EFS (44 ir 45 lentelės).

44 lentelė. Logistinė regresija pastojimo dažniui po pagalbino apvaisinimo

Veiksny	Pastojo	Nepastojo	P
	OR (95 % PI)	OR (95 % PI)	
Amžius (metai)		1,057	0,000
Ūgis (cm)	1,037		0,002
Svoris (kg)		1,028	0,000
KMI		1,112	0,000
Juosmens apimtis (cm)		1,014	0,040
Klubų apimtis (cm)		1,009	0,274
JKI		9,410	0,040
FSH		1,067	0,118
LH		1,009	0,800
E2	1,000	1,000	0,247
Prolaktinas	1,000	1,000	0,523
Testosteronas	1,011		0,688
LHJG	1,003		0,358
LAI		1,255	0,023
AMH	1,016		0,683
2P : 4P	1,083		0,979
Gautų kiaušialąsčių skaičius	1,037		0,001
Gautų embrionų skaičius	1,087		0,000
Gonadotropinų dozė	1,000	1,000	0,001
EFS	1,048		0,026

45 lentelė. Logistinė regresija gimdymo dažniui po pagalbinio apvaisinimo

Veiksnyys	Gimdė	Negimdė	P
	OR (95 % PI)	OR (95 % PI)	
Amžius (metai)		1,087	0,000
Ūgis (cm)	1,107		0,000
Svoris (kg)		1,028	0,000
KMI		1,125	0,000
Juosmens apimtis (cm)		1,021	0,011
Klubų apimtis (cm)		1,012	0,163
JKI		24,920	0,011
FSH		1,049	0,293
LH		1,036	0,341
E2	1,000	1,000	0,625
Prolaktinas	1,000	1,000	0,895
Testosteronas	1,014		0,619
LHJG	1,002		0,434
LAI		1,261	0,046
AMH	1,050		0,227
Pirštų santykis	5,343		0,622
Gautų kiaušialąsčių skaičius	1,018		0,140
Gautų embrionų skaičius	1,067		0,001
Gonadotropinų dozė		1,001	0,000
EFS		1,037	0,099

Atlikus faktorių analizę (angl. *principle components*) atskirai pastojusioms ir nepastojusioms moterims, paaiškėjo, kad visi nagrinėti veiksniai (reprodukciniai ir kūno dydžio) tarpusavyje yra labai susipynę: abiejose faktorių analizėse galime išskirti 8–9 veiksnius, tačiau jie tarpusavyje susipina ir negalima aiškiai apibrėžti visiškai tarpusavyje nesusijusių požymių grupių.

Taigi galima daryti išvadą, kad veiksniai, lemiantys kūno dydį ir proporcijas, reprodukcinės galimybes, hormonų pusiausvyrą, dažnai yra tie patys ir jų negalima vieno nuo kito atskirti (46 ir 47 lentelės).

46 lentelė. Pastojusių tyrimo dalyvių faktorių analizė

Pasuktų faktorių svorių matrica								
Veiksnys	Faktorius							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Gautų kiaušialąsčių skaičius	0,908			- 0,171				
EFS	0,863	- 0,116				- 0,136		-0,111
LH	0,777	- 0,184	- 0,113		- 0,352		- 0,139	0,206
JKI	0,722	0,145	0,158	0,263	0,16	0,255	0,188	
Gautų embrionų skaičius	0,697	- 0,107	- 0,228		- 0,409		0,135	0,288
IVF gautų embrionų skaičius	0,595		- 0,102		- 0,562	- 0,391		0,265
Moters svoris	-0,197	0,925				- 0,139		-0,159
Klubų apimtis		0,914		- 0,101		- 0,189		
Juosmens apimtis	0,417	0,834	0,157		0,159			
KMI	-0,303	0,829			- 0,165			0,33
LAI	-0,193	0,623	-0,2	-0,23	0,144	0,257	0,211	-0,165
Testosterona s			0,891	- 0,181				
Prolaktinas	-0,132		0,86				- 0,175	0,262
AMH	0,23	- 0,174	- 0,606	-0,2	- 0,177	- 0,115		0,495
FSH		- 0,184	- 0,151	0,795		0,276	0,226	
Gonadotropi nų dozė	-0,165	- 0,258		0,75				0,211
Progesterona s	-0,277	- 0,153	0,131	0,669	0,336	0,176	0,249	0,16
Indikacija	-0,153			- 0,136	0,787		0,245	

IMSI gautų embrionų skaičius			- 0,233		0,59	- 0,248		0,405
ICSI gautų embrionų skaičius	-0,143	-0,18				0,869	0,101	
2P : 4P santykis	0,468			0,288		0,722	- 0,127	0,118
Estradiolis				- 0,224			- 0,855	0,149
LHJG	0,437	- 0,263	0,224	0,241	- 0,256		- 0,617	-0,246
Moters ūgis	0,108	0,323			0,15	- 0,268	0,122	-0,81
Moters amžius		0,148	0,315	0,183	0,216	- 0,122		0,775
Dispersijos %	18,141	15,79 5	9,361	8,691	7,948	7,849	7,639	7,475
Kumuliacinis %	18,141	33,93 5	43,29 6	51,98 7	59,93 5	67,78 4	75,42 4	82,89 8

47 lentelė. Nepastojusių tyrimo dalyvių faktorių analizė

Pasuktų faktorių svorių matrica									
Veiksny	Faktorius								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
KMI	0,93 1			0,139					
Moters svoris	0,92 1	- 0,115							0,24 3
Juosmens apimtis	0,88 6			0,124		0,352			0,11 2
Klubų apimtis	0,88 1	- 0,195	0,101	0,196		- 0,115	- 0,145	- 0,109	0,2
LHJG	- 0,67 1		- 0,211	0,187	0,109	0,115		- 0,293	-0,12
LAI	0,65 6								- 0,28 5
Gautų kiaušialąsčių skaičius	- 0,26 6			- 0,117				- 0,205	
Gautų embrionų skaičius	- 0,12 8								
EFS	- 0,27 2				- 0,203	- 0,147	- 0,207	- 0,118	-0,15
ICSI gautų embrionų skaičius			- 0,406		0,221	0,113		0,233	
IVF gautų embrionų skaičius									0,13 7
Indikacija			- 0,727	- 0,319	0,1	0,359		0,11	0,13
Testosteronas	0,11 2			- 0,409		0,296			- 0,39 2
Moters amžius		- 0,273		0,818					

Gonadotropinų dozė	0,45 4	0,161	0,218	0,69		0,112	0,211		- 0,11 7
Prolaktinas				- 0,126	0,909	- 0,164			
LH	- 0,27 1	0,357	- 0,136	0,111	0,672	0,245	- 0,156	- 0,186	0,24 7
AMH	-0,13	0,267		-0,27	0,408	- 0,353	- 0,174	0,254	- 0,22 6
JKI	0,20 7	0,247	-0,11			0,829	0,255		- 0,11 2
FSH	- 0,40 8	- 0,111	0,442	0,272		0,637	- 0,255		
IMSI gautų embrionų skaičius	- 0,10 3			- 0,241	-0,32		0,765	- 0,237	0,21 6
Estradiolis	- 0,18 5	- 0,127		0,211	0,31		0,714		
Progesteronas	- 0,17 2	-0,23			- 0,114		- 0,202	0,88	
2P : 4P santykis	0,11 8	0,468	0,105	0,183		0,159	0,422	0,582	
Moters ūgis	0,27 3	- 0,164		- 0,186			0,135		0,87 3
Dispersijos %	20,0 45	14,16 1	9,347	7,653	7,228	7,2	6,895	6,137	5,57 3
Kumuliacinis %	20,0 45	34,20 6	43,55 3	51,20 6	58,43 4	65,63 4	72,52 8	78,66 5	84,2 38

8. REZULTATŲ APTARIMAS

Moters amžius yra vienas iš svarbiausių pastojimo ir gimdymo dažniui įtakos turinčių veiksnių atliekant pagalbinio apvaisinimo procedūras. Vyresnio amžiaus (≥ 40 metų) moterims gaunama mažiau kiaušialąsčių, perkeliama mažiau embrionų ir reikšmingai mažiau tokio amžiaus moterų pastoja [119, 120]. Net jei vyresnio amžiaus moterims ir pavyksta pastoti po pagalbinio apvaisinimo procedūrų, tokie nėštumai dažniau nutrūksta. Besitęsiančio nėštumo dažnis yra atvirkščiai proporcingas motinos amžiui – didėjant motinos amžiui, klinikinių nėštumų dažnis mažėja [121]. Mūsų tyrimo dalyvių vidutinis amžius ($M = 33,4$ metų) buvo didesnis nei vidutinis 2016 m. Lietuvoje gimdžiusių moterų amžius ($M = 29,1$ metų) [19]. Po pagalbinio apvaisinimo pastojusios ir gimdžiusios moterys buvo statistiškai reikšmingai jaunesnės nei moterys, kurioms po pagalbinio apvaisinimo pastoti nepavyko. Amžius turėjo reikšmingos įtakos pastojimo, gimdymo ir persileidimo dažniui po pagalbinio apvaisinimo. 35 metų ir jaunesnės moterys (pastojimo dažnis – 48,8 proc.) pastoja daugiau nei du kartus dažniau negu vyresnės kaip 40 metų amžiaus moterys (pastojimo dažnis – 20 proc.); gimdymų dažnis skyrėsi daugiau nei 10 kartų: 35 metų ir jaunesnių moterų gimdymų dažnis po pagalbinio apvaisinimo siekė 33,7 proc., o vyresnių nei 40 metų moterų – vos 2,5 proc. Laikas yra labai svarbus, tačiau painus ir sudėtingas nevaisingumo gydymo veiksnys. Laikas turi įtakos diagnozei, prognozei ir gydymo sėkmei. Užsitęsusi nevaisingų porų gydymo trukmė kartais verčia gydytojus priimti klaidingus ir galbūt žalingus sprendimus. Reikia įvertinti moters amžių, laiką iki planuojamo nėštumo ir galimo gydymo trukmę, tačiau labai svarbu ir netaikyti gydymo per dažnai. Tokiose situacijose galėtų padėti moksliniais tyrimais paremti dinaminiai modeliai, kurie leistų įvertinti pastojimo tikimybę natūraliai ir po pagalbinio apvaisinimo. Tokie modeliai galėtų būti naudingi konsultuojant pacientus ir leistų išvengti nereikalingo ir brangaus gydymo [122].

Kūno masės indeksas. Nutukimas mažina pastojimo po pagalbinio apvaisinimo tikimybę. 2010 m. paskelbtas Ispanijoje atliktas tyrimas, kurio tikslas buvo įvertinti moters kūno masės indekso įtaką pagalbinio apvaisinimo procedūros sėkmei – tai yra gautų embrionų kokybei ir pastojimo dažniui. Iš viso tyrimo metu buvo išanalizuoti 6 500 pagalbinio apvaisinimo ciklą. Normalaus svorio ir nutukusioms moterims taikyta pagalbinio apvaisinimo procedūra, kiaušialąsčių apvaisinimo dažnis, embrionų perkėlimo diena, vidutinis perkeltų ir likutinių embrionų skaičius, blastocistų perkėlimo dažnis ir antros bei trečios dienos embrionų kokybė reikšmingai nesiskyrė. Tačiau nutukusių moterų embrionų implantacijos, nėštumo ir gimdymo dažnis buvo reikšmingai mažesnis nei normalaus svorio moterų. Nėštumo ir gimdymo tikimybė tolygiai mažėjo, kūno masės indeksui didėjant vienu vienetu. Didėjant KMI bendras pastojimo dažnis po keturių pagalbinio apvaisinimo ciklų mažėjo [123]. Mūsų tyrimo duomenimis, po pagalbinio apvaisinimo pastojusių ir gimdžiusių moterų kūno masės indeksas buvo statistiškai patikimai mažesnis nei moterų, kurios nepastėjo po

atliktos pagalbinio apvaisinimo procedūros. Didžiausias pastojimų (49,3 proc.) ir gimdymų (32,4 proc.) dažnis – normalaus svorio grupėje. Nutukusios moterys pastojė (20,6 proc.) ir gimdė (11,8 proc.) daugiau nei du kartus rečiau. Svorio sumažinimas prieš pagalbinio apvaisinimo procedūrą padidina gimdymo tikimybę [124]. Tačiau ne visi tyrimai patvirtina KMI įtaką pastojimo ir gimdymo dažniui, todėl padidėjęs KMI negali būti priežastis neatlikti pagalbinio apvaisinimo procedūros [125].

Moters kūno morfologiniai rodikliai. JKI > 0,80 yra susijęs su mažesniu pastojimo dažniu po pagalbinio apvaisinimo, net ir atmetus amžiaus, kūno masės, rūkymo ir kitų veiksnių įtaką. Manoma, kad vyriškojo tipo riebalų pasiskirstymas moters organizme gali turėti įtakos bręstančio folikulo kitokiai kiaušialąstės endokrininei ir biocheminei aplinkai, prastesnės kokybės kiaušialąstėms ir gimdos gleivinės pokyčiams dėl hormoninio disbalanso [126]. Mūsų tyrimo duomenis, JKI neturėjo statistiškai reikšmingos įtakos pastojimo ir gimdymo dažniui po pagalbinio apvaisinimo, tačiau pastebėjome tendenciją, kad didėjant JKI mažėja pastojimų ir gimdymų dažnis bei didėja nėštumo nutrūkimo dažnis. Taigi moters kūno morfologiniai požymiai neabejotinai turi reikšmės gydant nevaisingumą.

Kiaušidžių rezervas. Ertminių folikulų skaičius, AMH ir FSH koncentracija koreliuoja su pagalbinio apvaisinimo būdu gaunamų kiaušialąsčių skaičiumi ir pagalbinio apvaisinimo procedūros rezultatais [127, 128], tačiau kai kurie tyrėjai teigia, kad šių rodiklių reikšmė prognozuojant pastojimo dažnį po pagalbinio apvaisinimo yra ribota [129]. Mūsų tirtų pastojusių moterų vidutinis EFS buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei moterų, kurios po pagalbinio apvaisinimo procedūros nepastojė. Po pagalbinio apvaisinimo procedūrų pastojusių moterų vidutinis AMH ir FSH kiekiai buvo panašūs, kaip ir nepastojusių moterų. Yra žinoma, kad didėjant moters amžiui, mažėja jos kiaušidžių rezervas. Kuo vyresnė moteris, tuo mažesnis užuomazginių folikulų kiekis ir AMH koncentracija kraujyje. AMH kiekis sumažėja anksčiau, nei pradeda didėti FSH kiekis. Todėl AMH gali būti vertinamas kaip ankstyvas kiaušidžių rezervo sumažėjimo rodiklis [91]. Mūsų tyrimo duomenimis, net ir tų moterų, kurių kiaušidžių rezervas yra normalus, pastojimų ir gimdymų dažnis su amžiumi mažėja. Jaunų mūsų tyrimo dalyvių (≤ 35 metų) pastojimo ir gimdymo dažnis buvo didelis net ir esant mažam kiaušidžių rezervui. Šie mūsų tyrimo duomenys sutampa su literatūros duomenimis. Vokietijoje atliktos studijos, kurioje dalyvavo 1 287 moterys, tyrėjai nustatė, kad jaunosms (< 36 metų) moterims AMH kiekis neturi įtakos pastojimo dažniui po pagalbinio apvaisinimo [91]. Taivane atlikto tyrimo duomenys parodė, kad jaunosms (< 35 metų) moterims tikimybė pagimdyti gyvą naujagimį po pagalbinio apvaisinimo procedūros priklausė tik nuo geros kokybės embrionų skaičiaus, o vyresnių moterų rezultatams turėjo įtakos amžius ir AMH koncentracija [130]. Įdomu tai, kad jaunų (≤ 35 metų) moterų žemo AMH grupėje stebimas didesnis pastojimo dažnis nei normalaus ir aukšto AMH grupėse. Panašią tendenciją pastebi ir Vokietijoje atliktos studijos tyrėjai. Manoma, kad tai gali būti susiję su skirtingomis pagalbinio apvaisinimo indikacijomis. Mažos AMH

koncentracijos grupių moterims pagalbinis apvaisinimas dažniausiai buvo atliekamas dėl sumažėjusio kiaušidžių rezervo, didelės AMH koncentracijos grupių moterims – dėl policistinių kiaušidžių sindromo. Normalios AMH koncentracijos grupių moterims dažniausios pagalbinio apvaisinimo priežastys buvo vyrų nevaisingumo, endometriozės, adenomiozės, implantavimosi nesėkmių ir kitų priežasčių [91].

9. IŠVADOS

1. Amžius yra pagrindinis veiksnys, turintis įtakos pastojimo, gimdymo ir persileidimo dažniui po pagalbinio apvaisinimo. Didėjant moters amžiui tikimybė pastoti ir pagimdyti gyvą naujagimį po pagalbinio apvaisinimo procedūros mažėja. Geriausi rezultatai pasiekiami moterims iki 36 metų amžiaus.
2. Nutukimas, ypač centrinio tipo, neigiamai siejasi su tikimybe pastoti ir pagimdyti gyvą naujagimį po pagalbinio apvaisinimo procedūros. Esant didesniai KMI ir JKI, didėja po pagalbinio apvaisinimo procedūros pastojusių moterų persileidimų dažnis. Esant didesniai moters ūgiui, didėja pastojimo ir gimdymo tikimybė po pagalbinio apvaisinimo.
3. AMH kiekis neturi įtakos jaunų (≤ 35 metų) moterų pastojimo ir gimdymo dažniui, todėl AMH nustatymas neturėtų būti privalomas tokio amžiaus moterims. Vyresnio amžiaus moterims (> 35 metų) AMH gali būti naudojamas kaip prognozinis pagalbinio apvaisinimo procedūros sėkmės veiksnys.
4. Pastojimo, gimdymo ir persileidimo dažnis skirtingose nevaisingumo priežasčių grupėse buvo panašus. Moterų, kurioms pagalbinis apvaisinimas buvo atliktas dėl priežasčių, susijusių su vyro organizmu, vidutinis AMH buvo reikšmingai didesnis nei moterų, kurioms pagalbinis apvaisinimas buvo atliktas dėl priežasčių, susijusių su moters organizmu.
5. Veiksniai, lemiantys kūno dydį ir proporcijas, reprodukcinės galimybes, hormonų pusiausvyrą yra tarpusavyje labai susipynę ir jų negalima griežtai vieno nuo kito atskirti.

10. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Zegers-Hochschild, F., et al., *The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology*, 2009. Hum Reprod, 2009. **24**(11): p. 2683-7.
2. Kuohung, W., *UpToDate Overview of infertility*. 2015.
3. *ESHRE ART fact sheet*. 2016; Available from: <https://www.eshre.eu/Press-Room/Resources.aspx>.
4. Inhorn, M.C. and P. Patrizio, *Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century*. Hum Reprod Update, 2015. **21**(4): p. 411-26.
5. Schmidt, L., U. Christensen, and B.E. Holstein, *The social epidemiology of coping with infertility*. Hum Reprod, 2005. **20**(4): p. 1044-52.
6. *World report on disability*. 2011.
7. *Fertility statistics*. 2017.
8. Stankūnienė, V., *Lietuvos gyventojų senėjimo ilgalaikė trajektorija: Fundamentalieji ir specifiniai veiksniai*. Lietuvos statistikos darbai, 2017.
9. Stankūnienė, V., et al., *Lietuvos demografinė kaita : ką atskleidžia gyventojų surašymai : mokslo studija*. 2016.
10. Baird, D.T., et al., *Fertility and ageing*. Hum Reprod Update, 2005. **11**(3): p. 261-76.
11. Daniluk, J.C. and E. Koert, *Childless Canadian men's and women's childbearing intentions, attitudes towards and willingness to use assisted human reproduction*. Hum Reprod, 2012. **27**(8): p. 2405-12.
12. *RCOG Statement on later maternal age*. 2009.
13. Daniluk, J.C., E. Koert, and A. Cheung, *Childless women's knowledge of fertility and assisted human reproduction: identifying the gaps*. Fertil Steril, 2012. **97**(2): p. 420-6.
14. Bonde, J.P. and J. Olsen, *Interpreting trends in fecundity over time*. BMJ, 2008. **336**(7640): p. 339-40.
15. Stankūnienė, V., D. Jasilionis, and M. Baublytė, *Lietuvos demografinis kelias: praeities ir lyginamoji perspektyvos Lietuvos demografinės raidos pagrindiniai bruožai pastarųjų kelių dešimtmečių laikotarpiu*. Demografija visiems. Vytauto Didžiojo Universitetas., 2014.
16. *Human Fertility Database*. Max Planck Institute for Demographic Research (Germany) and Vienna Institute of Demography (Austria). Available at www.humanfertility.org
17. Lietuvos statistikos departamentas. Oficialiosios statistikos portalas.
18. Drąsutienė, G.S., *Nėščiųjų ir naujagimių fizinės būklės pokyčiai per pastarąjį dvidešimtmetį*. 2007.

19. *Gimimų medicininiai duomenys. Medical data of Births.*, H.i.s.i. centras, V.U.M. fakultetas, and N.c. Vilniaus universitetas, Editors. 2016.
20. Ledger, W.L., *Demographics of infertility*. Reprod Biomed Online, 2009. **18 Suppl 2**: p. 11-4.
21. Beaujouan, É. and T. Sobotka, *Late motherhood in low-fertility countries: Reproductive intentions, trends and consequences*. 2017, Human fertility database research report.
22. Cobb, M., *An Amazing 10 Years: The Discovery of Egg and Sperm in the 17th Century*. Reproduction in Domestic Animals, 2012.
23. N.Clarke, G., *A.R.T. and history, 1678–1978*. Human Reproduction, 2006. **Vol.21**,(No.7): p. 1645-1650.
24. YUKO, E. *The First Artificial Insemination Was an Ethical Nightmare*. 2016.
25. Edwards, R.G., *The beginnings of human in vitro fertilization*, in *Textbook of Assisted Reproductive Techniques*, D.K. Gardner, et al., Editors. 2012, Informa Healthcare.
26. Veiga, A., *From biology to embryology. 40 years in the IVF lab*. Focus on Reproduction 2018.
27. Yovich, J.L., *A clinician's personal view of assisted reproductive technology over 35 years*. Reproductive Biology, 2011.
28. Levkov, L. and R. Janickienė, *Pagalbiniai nevaisingumo gydymo metodai*. 2003.
29. Rutstein, S.O. and I.H. Shah, *Infecundity, infertility, and childlessness in developing countries. Demographic and Health Surveys (DHS) Comparative reports No. 9*, in *ORC Macro and the World Health Organization*. 2004.
30. Mascarenhas, M.N., et al., *National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys*. PLoS Med, 2012. **9**(12): p. e1001356.
31. Frejka, T., *Parity distribution and completed family size in Europe: Incipient decline of the two-child family model?*. DEMOGRAPHIC RESEARCH 2008.
32. Mynarska, M., et al., *Diverse paths into childlessness over the life course*. Elsevier, 2015.
33. ESHRE, *A POLICY AUDIT ON FERTILITY. Analysis of 9 EU Countries* 2017.
34. *“Stop Nepłodności/Stop Infertility”* Available from: <http://www.stopneplodnosti.cz/>.
35. Blondel, B., et al., *Perinatal national survey* Inserm, 2003.
36. Slama, R., *Epidemiologic Observatory of Fertility in France*. Inserm, 2008.
37. *Global Fertility Map*. 2012; Available from: <http://globalfertilitymap.com/#63.470144746565424,54.84375,3>.

38. Münster, E., et al., *Who is the gate keeper for treatment in a fertility clinic in Germany? -baseline results of a prospective cohort study (PinK study)-*. BMC Pregnancy and Childbirth, 2018.
39. *Registro Nazionale Procreazione Medicalmente Assistita*. 2015; Available from: <http://old.iss.it/rpma/index.php?lang=1&id=131&tipo=17>.
40. *Wspieramy płodność. Raport Koalicji na rzecz Kompleksowej Terapii Niepłodności*. 2015; Available from: <http://fertimedica.pl/wp-content/uploads/2015/08/Wspieramyplodnosc.pdf>.
41. *IVI, Medical institute in the field of assisted reproduction*. 2017; Available from: <https://ivi.es/causas-de-la-infertilidad/>.
42. Cabrera-León, A., et al., *Calibrated prevalence of infertility in 30- to 49-year-old women according to different approaches: a cross-sectional population-based study*. Human Reproduction, 2015. **30**(11): p. 2677–2685.
43. *Statistiska Centralbyran ('Statistics Sweden'), Public statistics agency*. 2015; Available from: <http://www.scb.se/en/>.
44. "Graviditeter, förlossningar och nyfödda barn", "Pregnancies, Deliveries and Newborn Infants": *The Swedish Medical Birth Register 1973–2014. Assisted Reproduction, treatment 1991–2013. Official Statistics of Sweden*, 2015. 2015; Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/20009/2015-12-27.pdf>.
45. *NHS Choices website*. 2016; Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/infertility/>.
46. *Higienos institutas*. 2016; Available from: http://stat.hi.lt/user-report-view.aspx?group_id=16.
47. Balasch, J. and E. Gratacos, *Delayed childbearing: effects on fertility and the outcome of pregnancy*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2012. **24**(3): p. 187-93.
48. Eijkemans, M.J., et al., *Too old to have children? Lessons from natural fertility populations*. Hum Reprod, 2014. **29**(6): p. 1304-12.
49. Wesselink, A.K., et al., *Age and fecundability in a North American preconception cohort study*. Am J Obstet Gynecol, 2017.
50. Leridon, H., *Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment*. Hum Reprod, 2004. **19**(7): p. 1548-53.
51. *WHO. Obesity and overweight. Fact sheet*. 2017; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
52. Haslam, D.W. and W.P. James, *Obesity*. Lancet, 2005. **366**(9492): p. 1197-209.
53. Silvestris, E., et al., *Obesity as disruptor of the female fertility*. Reproductive Biology and Endocrinology, 2018.

54. Gesink Law, D.C., R.F. Macle hose, and M.P. Longnecker, *Obesity and time to pregnancy*. Hum Reprod, 2007. **22**(2): p. 414-20.
55. Wise, L.A., et al., *An internet-based prospective study of body size and time-to-pregnancy*. Hum Reprod, 2010. **25**(1): p. 253-64.
56. Vaidya, D., et al., *Association of baseline sex hormone levels with baseline and longitudinal changes in waist-to-hip ratio: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*. Int J Obes (Lond), 2012. **36**(12): p. 1578-84.
57. Singh, D., *Female Mate Value at a Glance: Relationship of Waist-to-Hip Ratio to Health, Fecundity and Attractiveness*. Neuroendocrinology Letters, 2002.
58. Wise, L.A., J.R. Palmer, and L. Rosenberg, *Body size and time-to-pregnancy in black women*. Hum Reprod, 2013. **28**(10): p. 2856-64.
59. McKinnon, C.J., et al., *Body mass index, physical activity and fecundability in a North American preconception cohort study*. Fertil Steril, 2016. **106**(2): p. 451-9.
60. Oyeyemi, B.F., et al., *Sexual dimorphism in ratio of second and fourth digits and its relationship with metabolic syndrome indices and cardiovascular risk factors*. J Res Med Sci, 2014. **19**(3): p. 234-9.
61. Galis, F., et al., *Sexual dimorphism in the prenatal digit ratio (2D:4D)*. Arch Sex Behav, 2010. **39**(1): p. 57-62.
62. Ciumas, C., A. Linden Hirschberg, and I. Savic, *High fetal testosterone and sexually dimorphic cerebral networks in females*. Cereb Cortex, 2009. **19**(5): p. 1167-74.
63. Cattrall, F.R., B.J. Vollenhoven, and G.C. Weston, *Anatomical evidence for in utero androgen exposure in women with polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril, 2005. **84**(6): p. 1689-92.
64. Voracek, M. and S.G. Dressler, *Digit ratio (2D:4D) in twins: heritability estimates and evidence for a masculinized trait expression in women from opposite-sex pairs*. Psychol Rep, 2007. **100**(1): p. 115-26.
65. Manning, J.T., *Resolving the role of prenatal sex steroids in the development of digit ratio*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011. **108**(39): p. 16143-4.
66. *Nevaisingumo gydymo ir diagnostikos metodika*. 2015.
67. *Fertility problems: assessment and treatment*. 2017 Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156>.
68. *NICE Clinical Guidelines, No. 156., in Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems*. 2013: London.
69. Rotterdam, E.A.-S.P.C.W.G., *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril, 2004. **81**(1): p. 19-25.
70. Farquhar, C., J. Brown, and J. Marjoribanks, *Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2012(6): p. CD001122.

71. Chua, S.J., V.A. Akande, and B.W. Mol, *Surgery for tubal infertility*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **1**: p. CD006415.
72. Johnson, N., et al., *Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(1): p. CD002125.
73. Macer, M.L. and H.S. Taylor, *Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility*. Obstet Gynecol Clin North Am, 2012. **39**(4): p. 535-49.
74. Nickkho-Amiry, M., et al., *The effect of surgical management of endometrioma on the IVF/ICSI outcomes when compared with no treatment? A systematic review and meta-analysis*. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2018. **297**(4): p. 1043-1057.
75. Practice Committee of the American Society for Reproductive, M., *Endometriosis and infertility: a committee opinion*. Fertil Steril, 2012. **98**(3): p. 591-8.
76. Duffy, J.M., et al., *Laparoscopic surgery for endometriosis*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(4): p. CD011031.
77. *Endometriosis: diagnosis and management*. NICE guideline [NG73] 2017; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng73/resources/endometriosis-diagnosis-and-management-pdf-1837632548293>.
78. Ombelet, W., *The revival of intrauterine insemination: evidence-based data have changed the picture*. Facts Views Vis Obgyn, 2017.
79. Brown, S., *A new shine on the rough diamond of reproductive medicine*. FOCUS ON REPRODUCTION, 2018.
80. Butt, A. and M.A. Chohan, *Comparative efficacy of density gradient and swim-up methods of semen preparation in intrauterine insemination cycles*. J Pak Med Assoc, 2016. **66**(8): p. 932-7.
81. Kim, D., T. Child, and C. Farquhar, *Intrauterine insemination: a UK survey on the adherence to NICE clinical guidelines by fertility clinics*. BMJ Open, 2015. **5**(5): p. e007588.
82. Nandi, A., et al., *An online survey of specialists' opinion on first line management options for unexplained subfertility*. Human Fertility, 2014.
83. Authority, H.F.a.E., *Fertility treatment 2014–2016. Trends and figures*. 2017.
84. Bensdorp, A.J., et al., *Prevention of multiple pregnancies in couples with unexplained or mild male subfertility: randomised controlled trial of in vitro fertilisation with single embryo transfer or in vitro fertilisation in modified natural cycle compared with intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation*. The BMJ, 2015.

85. Tjon-Kon-Fat, R.I., et al., *Is IVF-served two different ways-more cost-effective than IUI with controlled ovarian hyperstimulation?* Human Reproduction, 2015.
86. Farquhar, C.M., et al., *Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial.* Lancet, 2018. **391**(10119): p. 441-450.
87. Tjon-Kon-Fat, R.I., et al., *IVF or IUI as first-line treatment in unexplained subfertility: the conundrum of treatment selection markers.* Hum Reprod, 2017. **32**(5): p. 1028-1032.
88. Shoham, Z. and C.M. Howles, *Drugs used for ovarian stimulation: Clomiphene citrate, aromatase inhibitors, metformin, gonadotropins, gonadotropin-releasing hormone analogs, and recombinant gonadotropins.*, in *Textbook of Assisted Reproductive Techniques*, D.K. Gardner, Editor. 2012.
89. Al-Inany, H.G., et al., *Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology.* Cochrane Database Syst Rev, 2016. **4**: p. CD001750.
90. Broer, S.L., et al., *Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach.* Hum Reprod Update, 2013. **19**(1): p. 26-36.
91. Gomez, R., et al., *The influence of AMH on IVF success.* Arch Gynecol Obstet, 2016. **293**(3): p. 667-73.
92. Hugues, J.-N. and I. Cedrin-Durnerin, *Endocrine characteristics of ART cycles*, in *Textbook of Assisted Reproductive Techniques*, D. K.Gardner, et al., Editors. 2012, Informa Healthcare.
93. Wikland, M. and T. Hillensjo, *Monitoring ovarian response in IVF cycles*, in *Textbook of Assisted Reproductive Techniques*, D.K. Gardner, et al., Editors. 2012, Informa Healthcare.
94. Ramalingam, M., P. Durgadevi, and T. Mahmood, *In vitro fertilization.* Elsevier, 2016.
95. Kwan, I., et al., *Monitoring of stimulated cycles in assisted reproduction (IVF and ICSI).* Cochrane Database Syst Rev, 2014(8): p. CD005289.
96. Youssef, M.A., et al., *Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology.* Cochrane Database Syst Rev, 2014(10): p. CD008046.
97. Lenz, S., J.G. Lauritsen, and M. Kjellow, *Collection of human oocytes for in vitro fertilisation by ultrasonically guided follicular puncture.* Lancet, 1981. **1**(8230): p. 1163-4.
98. Gembruch, U., et al., *Transvaginal sonographically guided oocyte retrieval for in-vitro fertilization.* Hum Reprod, 1988. **3 Suppl 2**: p. 59-63.

99. Wiseman, D.A., et al., *Oocyte retrieval in an in vitro fertilization-embryo transfer program: comparison of four methods*. Radiology, 1989. **173**(1): p. 99-102.
100. Kovacs, G., *Oocyte collection*, in *Textbook of Assisted Reproductive Techniques*, D.K. Gardner, et al., Editors. 2012, Informa Healthcare.
101. el Hussein, E., A.H. Balen, and S.L. Tan, *A prospective study comparing the outcome of oocytes retrieved in the aspirate with those retrieved in the flush during transvaginal ultrasound directed oocyte recovery for in-vitro fertilization*. Br J Obstet Gynaecol, 1992. **99**(10): p. 841-4.
102. Haydardedeoglu, B., et al., *In vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcomes in single- versus double-lumen oocyte retrieval needles in normally responding patients: a randomized trial*. Fertil Steril, 2011. **95**(2): p. 812-4.
103. Leung, A.S., M.H. Dahan, and S.L. Tan, *Techniques and technology for human oocyte collection*. Expert Rev Med Devices, 2016. **13**(8): p. 701-3.
104. Wongtra-Ngan, S., T. Vutyavanich, and J. Brown, *Follicular flushing during oocyte retrieval in assisted reproductive techniques*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(9): p. CD004634.
105. Neumann, K. and G. Griesinger, *Follicular flushing in patients with poor ovarian response: a systematic review and meta-analysis*. Reprod Biomed Online, 2017.
106. Palermo, G., et al., *Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte*. Lancet, 1992. **340**(8810): p. 17-8.
107. Sherins, R.J., et al., *Intracytoplasmic sperm injection facilitates fertilization even in the most severe forms of male infertility: pregnancy outcome correlates with maternal age and number of eggs available*. Fertil Steril, 1995. **64**(2): p. 369-75.
108. Jain, T. and R.S. Gupta, *Trends in the use of intracytoplasmic sperm injection in the United States*. N Engl J Med, 2007. **357**(3): p. 251-7.
109. Boulet, S.L., et al., *Trends in use of and reproductive outcomes associated with intracytoplasmic sperm injection*. JAMA, 2015. **313**(3): p. 255-63.
110. Tararbit, K., et al., *The risk for four specific congenital heart defects associated with assisted reproductive techniques: a population-based evaluation*. Hum Reprod, 2013. **28**(2): p. 367-74.
111. Ericson, A. and B. Kallen, *Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study*. Hum Reprod, 2001. **16**(3): p. 504-9.
112. Wennerholm, U.B., et al., *Incidence of congenital malformations in children born after ICSI*. Hum Reprod, 2000. **15**(4): p. 944-8.
113. Practice Committees of the American Society for Reproductive, M. and T. Society for Assisted Reproductive, *Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) for non-male factor infertility: a committee opinion*. Fertil Steril, 2012. **98**(6): p. 1395-9.

114. Brown, J., S. Daya, and P. Matson, *Day three versus day two embryo transfer following in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **12**: p. CD004378.
115. Glujovsky, D., et al., *Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology*. Cochrane Database Syst Rev, 2016(6): p. CD002118.
116. Wong, K.M., et al., *Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **3**: p. CD011184.
117. Chiquete, E., et al., *The Quetelet index revisited in children and adults*. Endocrinol Nutr, 2014. **61**(2): p. 87-92.
118. Kidy FF, et al., *Associations Between Anthropometric Measurements and Cardiometabolic Risk Factors in White European and South Asian Adults in the United Kingdom*. Mayo Clin Proc., 2017(92(6)): p. 925-933.
119. Gomes, L.M., et al., *[The age as a predictive factor in in vitro fertilization cycles]*. Rev Bras Ginecol Obstet, 2009. **31**(5): p. 230-4.
120. Hourvitz, A., et al., *Assisted reproduction in women over 40 years of age: how old is too old?* Reprod Biomed Online, 2009. **19**(4): p. 599-603.
121. McCoy, T.W., S.T. Nakajima, and H.C. Bohler, Jr., *Age and a single day-14 beta-HCG can predict ongoing pregnancy following IVF*. Reprod Biomed Online, 2009. **19**(1): p. 114-20.
122. Group, E.C.W., *A prognosis-based approach to infertility: understanding the role of time*. Hum Reprod, 2017: p. 1-4.
123. Bellver, J., et al., *Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality*. Fertil Steril, 2010. **93**(2): p. 447-54.
124. Espinos, J.J., et al., *Weight decrease improves live birth rates in obese women undergoing IVF: a pilot study*. Reprod Biomed Online, 2017.
125. Friedler, S., et al., *Should high BMI be a reason for IVF treatment denial?* Gynecol Endocrinol, 2017: p. 1-4.
126. Wass, P., et al., *An android body fat distribution in females impairs the pregnancy rate of in-vitro fertilization-embryo transfer*. Hum Reprod, 1997. **12**(9): p. 2057-60.
127. Nelson, S.M., B.M. Klein, and J.C. Arce, *Comparison of antimullerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multicenter trials*. Fertil Steril, 2015. **103**(4): p. 923-930 e1.
128. Keane, K., et al., *Specific ranges of anti-Mullerian hormone and antral follicle count correlate to provide a prognostic indicator for IVF outcome*. Reprod Biol, 2017. **17**(1): p. 51-59.
129. Ashrafi, M., et al., *Predictive values of anti-mullerian hormone, antral follicle count and ovarian response prediction index (ORPI) for assisted*

- reproductive technology outcomes*. J Obstet Gynaecol, 2017. **37**(1): p. 82-88.
130. Lee, T.H., et al., *Impact of female age and male infertility on ovarian reserve markers to predict outcome of assisted reproduction technology cycles*. Reprod Biol Endocrinol, 2009. **7**: p. 100.

11. MOKSLINIŲ STRAIPSNIŲ IR PRANEŠIMŲ PUBLIKACIJOS DISERTACIJOS TEMA

MOKSLINIAI STRAIPSNIAI DISERTACIJOS TEMA:

- 11.1. Zivile Cerkiene, Audrone Usoniene, Andre Amsiejene, Paulius Sakalauskas, Grazina Drasutiene, Diana Ramasauskaite. Impact of quantitative parameters, such as number of retrieved oocytes, number of transferred embryos and availability of surplus embryos for cryopreservation, on clinical pregnancy rates in ART. *Gynecological Endocrinology* 2015; 31 (suppl 1): 46–50. DOI: [10.3109/09513590.2015.1086507](https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1086507).
- 11.2. Andre Amsiejene, Grazina Drasutiene, Audrone Usoniene, Janina Tutkuvienė, Saule Vilsinskaite, Liucija Barskutyte. The influence of age, body mass index, waist-to-hip ratio and anti-Mullerian hormone level on clinical pregnancy rates in ART. *Gynecological Endocrinology* 2017; 33 (suppl 1): 41–43. DOI: [10.1080/09513590.2017.1399692](https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1399692).
- 11.3. Donata Saulė Vilšinskaitė, Liucija Barškutytė, Andrė Amšiejienė, Gražina Drąsutienė. Pagalbinio apvaisinimo procedūrų sėkmės priklausomybė nuo moters amžiaus, kūno masės indekso ir anti-Müllerinio hormono koncentracijos prieš procedūrą. *Laboratorinė medicina* 2017; 19, Nr. 4: 224–227.

MOKSLINIAI PRANEŠIMAI DISERTACIJOS TEMA:

1. A. Amšiejienė. THE INFLUENCE OF AMH, BMI, WAIST TO HIP RATIO AND 2D/4D RATIO ON IVF SUCCESS. 3rd Annual meeting of Baltic Fertility Society. 20–23 May, 2016. Riga, Latvia.
2. A. Amšiejienė, G. Drąsutienė. THE INFLUENCE OF AGE, AMH, BMI AND WAIST TO HIP RATIO ON IVF SUCCESS. The 3rd International Conference Evolutionary medicine: Pre-existing Mechanisms and Patterns of Current Health Issues; The 14th–19th of June, 2016, Organized by the Faculty of Medicine, Vilnius University and Lithuanian Academy of Sciences.

12. PRIEDAI

1 priedas



LIETUVOS BIOETIKOS KOMITETAS

Biudžetinė įstaiga, Vilniaus g. 16, LT-01402 Vilnius, tel. (8 5) 212 4565,
faks. (8 5) 260 8640, el. p. lbek@bioetika.sam.lt, http://bioetika.sam.lt
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 188710595

Prof. Janinai Tutkuvienai

2017-04-06 Nr. 6B-17-21
j Nr.
kodas: 03-6-M6

DĖL TYRĖJŲ DALYVAVIMO BIOMEDICININIAME TYRIME NR. 1

Susipažinę su Jūsų gautu prašymu dėl papildomų tyrėjų dalyvavimo biomediciniame tyrime „Lietuvių populiacijos fizinė būklė, jos veiksniai ir epochiniai pokyčiai“ (protokolo Nr. 1), informuojame, kad Lietuvos bioetikos komitetas neprieštarauja doc. Lauros Nedzinskienės, dokt. Rūtos Morkūnienės, dokt. Andrės Amšiejienės, dokt. Violetos Bartuškienės ir doc. Ramunės Čepulienės dalyvavimui minėtame tyrime.

Direktorius

Eugenijus Gefenas

Inesa Tadarovskaja, tel.: 85 2610 632, el. paštas: lbek@bioetika.sam.lt