

Laboratorinė medicina.
2017, t. 19, Nr. 4(76), p. 224–227.

Pagalbinio apvaisinimo procedūrų sėkmės priklausomybė nuo moters amžiaus, kūno masės indekso ir antimiulerinio hormono koncentracijos prieš procedūrą

Donata Saulė Vilšinskaitė¹
Liucija Barškutytė¹
Andrė Amšiejienė²
Grażina Drąsutienė²

Santrauka

Tyrimo tikslas – įvertinti moters amžiaus, kūno masės indekso (KMI) bei antimiulerinio hormono (AMH) įtaką pastojimui po pagalbinio apvaisinimo (*in vitro* fertilizacijos (IVF) ir intracitoplazminės inseminacijos (ICSI)) procedūrų.

Tiriamosios ir metodai. Atliktas retrospektyvusis 2013–2015 m. Vaisingumo klinikoje atliktų 1 166 stimuliuotų ciklų tyrimas. Pacientės tyrėme atsižvelgdami į jų amžių, KMI ir AMH koncentraciją prieš apvaisinimo procedūrą.

Rezultatai. Taikant pagalbinio apvaisinimo procedūras pastojo 40,05 % moterų. Nustatyta, kad amžius ir KMI statistiškai reikšmingai koreliavo su pastojimo dažniu po IVF ir ICSI procedūrų (atitinkamai $p=0,001$ ir $p=0,0001$), o AMH kiekis nekoreliavo ($p=0,264$). Grupėje, sudarytoje atsižvelgiant į KMI, daugiausiai buvo normalaus, o mažiausiai – nepakankamo svorio moterų. Vertinant AMH koncentraciją didžiausią dalį sudarė moterys, turinčios normalų AMH kiekį kraujo serume, o mažiausią – aukštą. Tyrime daugiausiai dalyvavo jaunesnės nei 35 metų moterys, o mažiausiai buvo vyresnių nei 40 metų. Geriausi rezultatai po pagalbinio apvaisinimo procedūrų buvo normalaus kūno svorio (45,13 %), turinčių normalų AMH kiekį (42,55 %) ir iki 35 metų amžiaus (44,71 %) moterų. Mažiausias pastojimo dažnis buvo nutukusių (8,42 %), turinčių mažą AMH kiekį (28,57 %) ir vyresnių nei 40 metų amžiaus (17,02 %) moterų.

Išvados. Amžius ir KMI statistiškai reikšmingai koreliuoja su pastojimo dažniu po pagalbinio apvaisinimo procedūrų, o AMH koncentracija kraujo serume tam įtakos neturi.

Reikšminiai žodžiai: nevaisingumas, nėštumas, retrospektyvioji studija, rezultatai, kiaušidžių stimuliacija.

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, Vilnius
Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius
El. paštas: saulevilsinskaite@gmail.com

²Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Akušerijos ir Ginekologijos klinika, Vilnius
Clinics of Obstetrics and Gynecology, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius

IVADAS

Nevaisingumas – negalėjimas susilaukti vaikų vienerius metus turint

reguliarius lytinius santykius, kai nėra naudojamos apsisaugojimo nuo nėštumo priemonės. Tai viena opiausių problemų, su kuria susiduria vaisingo

amžiaus poros. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) 2010 m. atlikto tyrimo, kuriame dalyvavo 190 šalių, duomenimis, 48,5 milijono porų kenčia nuo nevaisingumo. 1,9 % 20–44 metų moterų negali susilaukti pirmojo vaiko (pirminis nevaisingumas), o 10,5 % – pagimdo pirmąjį, tačiau negali susilaukti daugiau palikuonių net po penkių bandymo metų (antrinis nevaisingumas) [1].

Pagrindinės nevaisingumo priežastys: vyrų vaisingumo sutrikimai (30 %), ovuliacijos sutrikimai (25 %), kiaušintakių problemos (20 %), neaiškios kilmės nevaisingumas (25 %), gimdos ligos (10 %) [2].

Nevaisingumo gydymo metodų yra daug, visų pirma siūloma pradėti nuo partnerių gyvenimo būdo korekcijos: svorio reguliavimo, rūkymo, per didelio fizinio krūvio nutraukimo. Turi būti gydoma nevaisingumą sukėlusi priežastis, todėl kiekvienai porai reikalinga individuali pagalba. Daugeliu atvejų, įskaitant neaiškios kilmės nevaisingumą, lengvo ar vidutinio laipsnio endometriozę ar supustėjusios kokybės spermatozoidų rezultatus, pradėdama nuo mažos rizikos intervencijų ir pereinama prie didesnės.

In vitro fertilizacija (IVF) – tai pagalbinio apvaisinimo procedūra, kurios metu moters kiaušialąstė ir vyro sperma yra sujungiamos mėgintuvėlyje. Intracitoplazminė spermatozoido injekcija į kiaušialąstę (ICSI) – tai papildoma mikromanipuliacinė procedūra, kurios metu spermatozoidas yra sušvirkščiamas į kiaušialąstę. Šios procedūros indikuojamos poroms, kurioms konservatyvus gydymas buvo nesėkmingas, dažnai toms, kuriose vyras yra nevaisingas arba moteris turi kiaušintakių ligą. IVF procedūra naudojant donorų kiaušinėlius atliekama vyresnio amžiaus ar priešlaikinių kiaušidžių išsekimą turinčioms pacientėms [3]. Procedūros sėkmė priklauso nuo nevaisingumo priežasties bei moters amžiaus ir svyruoja nuo 15 % iki 40 %. Didesnė tikimybė pastoti yra esant ovuliacijos sutrikimui (anovuliacijai) ir mažesnė – sumažėjusiam kiaušidžių rezervui [3]. Pagalbinio apvaisinimo sėkmei turi įtakos moters amžius, kūno masės indeksas (KMI) bei anti-Müllerio hormono (AMH) kiekis kraujo serume.

DARBO TIKSLAS

Įvertinti moters amžiaus, KMI bei AMH įtaką pastojimui po IVF ir ICSI procedūrų, atliktų Vaisingumo klinikoje Lietuvoje, ir palyginti gautus rezultatus su literatūros duomenimis.

TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

Atlikta retrospektyvioji 2013–2015 m. Vaisingumo klinikoje atliktų 1 166 stimuliuotų ciklų analizė. Tyrėme KMI, AMH koncentraciją (tirtas imunofermentiniu metodu „Medicina practica“ medicininio tyrimų laboratorijoje) ir amžių prieš procedūras ir vertinome pagalbinio apvaisinimo sėkmę, lyginamos pastojusių ir nepastojusių moterų skaičių. Pacientes pagal analizuojamus rodiklius suskirstėme į grupes. Atsižvelgiant į KMI buvo sudarytos keturios grupės: nepakankamo kūno svorio – <18,5 kg/m², normalaus – 18,5–24,9 kg/m², turinčių antsvorio – 24,9–29,9 kg/m², nutukusių – >30 kg/m², tiriamųjų imtis – 1 166 moterys. Pagal AMH koncentraciją tiriamosios buvo suskirstytos į tris grupes: mažos – <1 ng/ml, normalios – 1–7 ng/ml ir didelės >7 ng/ml (imtis – 325). Pagal amžių visos tyrimo dalyvės suskirstytos į tris grupes: <35 metų, 36–40 metų ir >40 metų. Tyrimui gautas Lietuvos bioetikos komiteto sutikimas Nr. 6B-17-21, patvirtintas 2017-02-06.

Rodiklių analizė atlikta naudojant *Microsoft Excel* bei *SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, IBM, USA)* 22 versijos programas. Rezultatas laikytas statistiškai patikimu, jei $p < 0,05$.

TYRIMO REZULTATAI

Mūsų tirtoje grupėje nėštumų dažnis buvo 40,05 % (N=467). Nustatėme, kad KMI statistiškai reikšmingai koreliavo su pastojimo sėkme ($p=0,001$). Daugiausiai moterų (71,36 %, n=832) pateko į normalaus svorio grupę, iš jų 45,13 % (n=375) pastojė. Antra pagal dydį buvo antsvorio turinčių moterų grupė (18,35 %, n=214), kurioje 26,64 % (n=57) pastojė. Iš viso nutukusių pacienčių buvo 76-ios (6,52 %), po pagalbinio apvaisinimo procedūros sėkmingai pastojė 18,42 % (n=14). Mažiausią moterų grupę sudarė turinčios nepakankamą KMI moterys – jų buvo 44 ir tai sudarė 3,77 % bendros imties, iš jų 20 pastojė (45,45 %). Duomenys pateikiami 1 lentelėje.

Iš 325 moterų, kurioms buvo tirta AMH koncentracija, statistiškai patikimo ryšio su pastojimo dažniu neradome ($p=0,264$). Daugiausiai buvo normalų AMH kiekį turinčių pacienčių (72,3 %, n=235), iš jų 42,55 % pastojė. Mažą ir didelę AMH koncentraciją turinčių moterų skaičius buvo panašus – atitinkamai 49 (15,08 %) ir 41 (12,62 %). Mažos AMH koncentracijos grupėje sėkmingai pastojė 28,57 % (n=14), o didelės – 39,02 % (n=16). Duomenys pateikiami 2 lentelėje.

Amžius, kaip ir KMI, statistiškai reikšmingai koreliavo su pastojusių moterų skaičiumi ($p=0,0001$). Tiriamų

1 lentelė. Kūno masės indeksas ir pagalbinio apvaisinimo baigtis
Table 1. Body mass index and assisted reproductive technology outcome

	Kūno masės indeksas			
	Nepakankamas svoris	Normalus svoris	Antsvoris	Nutukimas
Pastojė	20 (45,45 %)	375 (45,13 %)	57 (26,64 %)	14 (18,42 %)
Nepastojė	24 (54,55 %)	456 (54,87 %)	157 (73,36 %)	62 (81,58 %)
Iš viso moterų, %	44 (3,77 %)	832 (71,36 %)	214 (18,35 %)	76 (6,52 %)

2 lentelė. Anti-Müllerio hormono koncentracija ir pagalbinio apvaisinimo baigtis
Table 2. Anti-Müllerian hormone amount and assisted reproductive technology outcome

	Anti-Müllerio hormono koncentracija		
	Žemas	Normalus	Aukštas
Pastojė	14 (28,57 %)	100 (42,55 %)	16 (39,02 %)
Nepastojė	35 (71,43 %)	135 (57,45 %)	25 (60,98 %)
Iš viso moterų, %	49 (15,08 %)	235 (72,3 %)	41 (12,62 %)

3 lentelė. Moterų amžius ir pagalbinio apvaisinimo baigtis
Table 3. Women age and assisted reproductive technology outcome

	Amžius		
	<35 m.	36–40 m.	>40 m.
Pastojė	355 (44,71 %)	96 (34,53 %)	16 (17,02 %)
Nepastojė	439	182 (65,47 %)	78 (82,98 %)
Iš viso moterų, %	794 (68,1 %)	278 (23,84 %)	94 (8,06 %)

jų grupėje vyravo jaunesnės nei 35 metų moterys (68,1 %, n=794), pastojo 44,71 % (n=355). 278 moterys pateko į 35–40 metų amžiaus tarpsnį ir 96 sėkmingai pastojo (34,53 %). Mažiausia imtis buvo vyresnių kaip 40 metų moterų (8,06%, n=94), taip pat šioje grupėje nustatytas blogiausias procedūros rezultatas – pastojo tik 17,02 % (n=16). Duomenys pateikiami 3 lentelėje.

REZULTATŲ APTARIMAS

Tikras perversmas medicinoje įvyko 1978 m., kai gimė pirmasis kūdikis po pagalbinio apvaisinimo mėgintuvėlyje (angl. *in vitro fertilization*, IVF) procedūros. Už šį atradimą daktaras Robertas Edwardsas 2010 m. gavo Nobelio premiją. Nuo 1978 m. pasaulyje yra gimę 5 milijonai kūdikių po IVF procedūros [4]. Mūsų atlikto tyrimo duomenimis, taikant IVF procedūrą pastojo 40,05 % moterų ir tai neprieštarauja literatūros duomenims, kad procedūros sėkmė svyruoja nuo 15 % iki 40 % [3].

Svarbus prognostinis veiksnys IVF procedūros rezultatui yra KMI. Didėnis nei 26 kg/m² KMI turi neigiamos įtakos nėštumo baigtims [5]. JAV išanalizavus 494 097 IVF procedūras nustatyta, kad nutukimas (KMI >30 kg/m²) reikšmingai susijęs su nesėkminga gydymo baigtimi, o per mažas kūno svoris (KMI <18,5 kg/m²) turi mažesnę įtaką pačiam nėštumui, tačiau yra susijęs su padidėjusiu neišnešiotų ir mažai sveriančių naujagimių skaičiumi [6]. Danijoje atlikto tyrimo autoriai pabrėžia KMI svarbą pirmuose gydymo cikluose. Jų išvadose nurodoma, kad KMI turėtų atitikti normos ribas [7]. Panašius rezultatus analizuodamos KMI rodiklius gavome ir mes:

45,13 % normalaus svorio ir 45,45 % nepakankamo svorio pacienčių pastojo. Prasciausi rezultatai buvo antsvorio turinčių ir nutukusių pacienčių grupėse – pastojo atitinkamai 18,35 % ir 18,42 %.

Vyresnės moterys turi mažesnę galimybę pastoti natūraliu būdu, o su amžiumi mažėja ir IVF procedūros sėkmė. Remiantis literatūros duomenimis, vyresnėms nei 40 metų pacientėms kasmet smarkiai mažėja pastojimo ir gimdymo tikimybė (p<0,001) [8]. Retrospektyviosios analizės būdu buvo ištirta 21–49 metų amžiaus 101 moteris, kurioms buvo atlikta IVF procedūra. Visos jos buvo suskirstytos į keturias amžiaus grupes (I grupė – 21–30 m., II grupė – 31–35 m., III grupė – 36–40 m., IV grupė – 41–49 m.). Sumažėjęs kiaušidžių rezervas rastas 84,6 % moterų III grupėje ir visoms, kurios pateko į IV grupę. Gerokai didesnis kiaušidžių stimuliavimui naudojamų gonadotropinių hormonų kiekis buvo III grupėje, o IV grupėje – itin didelis. Daugiausiai pastojo I ir II grupės moterų, statistškai mažiau – III grupės, o IV grupėje nėščių moterų nebuvo, todėl daroma išvada, kad amžius yra statistškai reikšmingas IVF procedūros sėkmės veiksnys [9].

Dar vienas svarbus parametras, kuris turėtų būti tiriamas prieš atliekant IVF ir ICSI gydymą, yra antimulierinio hormono (AMH) koncentracija kraujo plazmoje. Šis hormonas gaminamas kiaušidžių folikulų *granulosa* ląstelėse bei mažuose antralinuose folikuluose ir yra reikalingas kiaušidžių rezervui nustatyti [10]. Literatūros duomenimis, didesnė AMH koncentracija vyresnių nei 36 metų moterų kraujo plazmoje gali būti prognostinis veiksnys prieš IVF procedūrą, tačiau pastoti gali ir moterys, turinčios itin mažą AMH kiekį [11]. AMH tyrimas

suteikia tikslesnių gimstamumo rezultatų nei vien tik moters amžius procedūros metu, tačiau AMH, antralinų folikulų kiekis ir amžius kartu geriausiai padeda nuspėti kiaušidžių atsaką [12]. Nyderlanduose atliktas retrospektyvusis kohortinis tyrimas parodė, kad AMH koncentracija >0,4 ng/ml turi reikšmingą įtaką teigiamam gydymo rezultatui [13]. Mes gavome prieštarigus rezultatus, kurie rodo, jog AMH koncentracija nekoreliuoja su pastojimo dažniu ir neturi įtakos procedūros sėkmei. Normalaus AMH kiekio moterų grupėje pastojimo dažnis buvo didžiausias – 42,55 %, blogiausia procedūros baigtis – mažos AMH koncentracijos grupėje – pastojo tik 28,57 %. Didelės AMH koncentracijos grupėje pastojo 39,02 % moterų. Galime daryti prielaidą, kad geriausi rezultatai gauti normalios AMH koncentracijos grupėje, nes joje buvo didžiausia tiriamųjų imtis (n=235), o didelės AMH koncentracijos grupėje moterų skaičius buvo mažiausias (n=41) ir tai galėjo turėti įtakos mūsų rezultatams. Tam pritartų Vokietijoje atlikto tyrimo duomenys: teigiama, kad AMH padidėjimas jauname amžiuje (atlikti 21–44 metų moterų tyrimai) neturi įtakos procedūros sėkmei [11].

IŠVADOS

KMI ir amžius – svarbūs rodikliai, leidžiantys spręsti apie IVF ir ICSI procedūrų sėkmę. Geriausias rezultatas gaunamas, kai moteris yra iki 35 metų amžiaus ir normalaus kūno svorio. AMH kiekis neturi reikšmingos įtakos pastojimo dažniui po pagalbinio apvaisinimo. ♦

Gauta: 2017 10 30
Priimta spaudai: 2017 12 28

Summary

IN VITRO FERTILIZATION: ITS SUCCESS RATE'S DEPENDENCY ON AGE, BODY MASS INDEX, AND THE CONCENTRATION OF ANTI-MULLERIAN HORMONE BEFORE PROCEDURE

Donata Saulė Vilšinskaitė, Liucija Barškutytė, Andrė Amšiejienė, Gražina Drąsutienė

Objective. The aim of the study was to analyse whether age, Body Mass Index (BMI) and Anti-Mullerian hormone (AMH) have an effect on pregnancy rate after performing *in vitro* Fertilisation (IVF) and Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) procedures.

Research and methods. A retrospective study of 1166 stimulated cycles had been carried out at the "Vaisingumo

klinika". The women were examined according to their age, BMI, and AMH before the procedure.

Results. 40.05% of women became pregnant after IVF/ICSI procedures. It was determined that the age and BMI correlate with pregnancy rate statistically significantly after IVF and ICSI procedures (p=0.001 and p=0.0001), while the level of AMH does not correlate with anything (p=0.264). The group divided according to their BMI consisted mostly of women having adequate weight. The second group of women divided according to their AMH

level in the blood serum mostly had a normal AMH level, while only a small part of women had a high level of AMH. The study consisted mostly of women who were younger than 35 years and only a small part of women were older than 40 years old. The best results after IVF/ICSI procedures were seen in women with normal weight (45.13%), normal AMH (42.55%), and up to 35 years of age (44.71%). The lowest birth rate was found in the obese women's group (8.42%), with a low AMH (28.57%), and over 40 years of age (17.02%).

Conclusions. Age and BMI have a statistically significant correlation with pregnancy rate after IVF and ICSI procedures, while the level of AMH does not affect the outcome of these procedures.

Keywords: infertility, pregnancy, retrospective study, results, ovarian stimulation.

LITERATŪRA

1. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: A systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med* 2012; 9(12): e1001356.
2. Wilkes S. NICE CG156: fertility update. What it means for general practitioners. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2013; 39: 241–3.
3. Hall EH. Infertility and contraception. In: Kasper D, Fauci K, Hauser S, Longo D, Jameson L, Loscalzo J. Harrison's principle of internal medicine. 19th ed. United States: McGraw-Hill Education, 2015; p. 2387–92.
4. Davies MJ. Infertility treatment at the edge: discovery and risk converge at the limits of knowledge. *Arch Dis Child* 2013; 98: 89–90.
5. Rehman R, Hussain Z, Fatima SS. Effect of weight status on pregnancy outcome in intra cytoplasmic sperm infection. *Iran J Reprod Men* 2013; 11(9): 717–24.
6. Kawwass JF, Kulkarni AD, Hipp HS, Crawford S, Kissin DM, Jamieson DJ. Extremities of body mass index and their association with pregnancy outcomes in women undergoing in vitro fertilization in the United States. *Fertil Steril* 2016; 106(7): 1742–50.
7. Christensen MW, Ingerslev HJ, Degn B, Kesmodel US. Effect of female body mass index on oocyte quantity in fertility treatments (IVF): treatment cycle number is a possible effect modifier. A register-based cohort study. *PloS One* 2016; 11(9): e0163393.
8. Kim HO, Sung N, Song IO. Predictors of live birth and pregnancy success after in vitro fertilization in infertile women aged 40 and over. *Clin Exp Reprod Med* 2017; 44(2): 111–7.
9. Sayadyan A, Totoyan E. Ovarian reserve and effectiveness of IVF in women of various age groups. *Georgian Med News* 2017; (268–269): 67–72.
10. Kruszynska A, Slowinska-Srzednicka J. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a good predictor of time of menopause. *Prz Monopauzalny* 2017; 16(2): 47–50.
11. Gomez R, Schorsch M, Hahn T, Hente A, Hoffmann I, Seufert R, et al. The influence of AMH on IVF success. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293(3): 667–73.
12. Brodin T, Hadziosmanovic N, Berglund L, Olovsson M, Holte J. Comparing four ovarian reserve markers – associations with ovarian response and live birth after assisted reproduction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94(10): 1056–63.
13. Reijnders IF, Nelen WL, Int'Hout J, van Herwaarden AE, Braat DD, Fleischer K. The value of Anti-Müllerian hormone in low and extremely low ovarian reserve in relation to live birth after in vitro fertilization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 200: 45–50.