

# Nevaisingumo diagnostikos ir gydymo metodika

## BENDROJI DALIS

Nevaisingumas yra liga, kurios TLK- 10-AM kodai - N97 (nuo N97.0 iki N97.9) ir N46.

### Problemos apžvalga ir aktualumas bei „Nevaisingumo diagnostikos ir gydymo metodikos“ (Metodika) poreikio pagrindimas

Nevaisingumas paliečia apie 10–15 proc. porų arba maždaug kas šeštą porą [1]. Kadangi Lietuvoje iš viso priskaičiuojama apie 1 mln. šeimų [2], manoma, kad iš jų vaisingumo sutrikimų turi beveik tiek, kiek Klaipėdoje yra gyventojų. Nustatyta, kad globalus pagalbinio apvaisinimo būdų (PAB) poreikis siekia ne mažiau kaip 1500 ciklų 1 milijonui gyventojų per metus [3]. Veiksmingas nevaisingumo gydymas gali turėti didelę įtaką ne tik patiems individams, bet ir visuomenės socialiniams bei demografiniams rodikliams. Tuo tarpu neracionalus tyrimas bei neveiksmingas gydymas blogina savijautą ir gyvenimo kokybę, mažina darbingumą, todėl svarbu, kad nevaisingi asmenys būtų tiriami ir gydomi tik metodais ir priemonėmis, kurie būtų pagrįsti geriausiais dabar prieinamais medicinos mokslo įrodymais.

Remiantis tarptautine statistika, vyrų sveikatos problemos lemia 20–30 proc., moterų – 20–35 proc., abiejų partnerių – 25–40 proc. visų vaisingumo sutrikimų atvejų. Neaiškios kilmės nevaisingumas sudaro 10–20 proc.

Analizuojant išsamiau, išskiriamos šios moterų nevaisingumo priežastys [32]:

- Ovuliacijos sutrikimai – 25 proc.
- Endometriozė – 15 proc.
- Sąaugos pilvo ertmėje – 12 proc.
- Kiaušintakių nepraeinamumas – 11 proc.
- Kiti kiaušintakių pažeidimai – 11 proc.
- Neaiškios kilmės nevaisingumas – 10 proc.
- Kitos priežastys – 9 proc.
- Hiperprolaktinemija -  $\geq 7$  proc.

Vyrų nevaisingumo priežastys [33]:

- Neaiškios kilmės nevaisingumas – 34 proc.
- Varikocelė – 17 proc.
- Hipogonadizmas – 10 proc.
- Urogenitalinės sistemos infekcijos – 9 proc.
- Nenusileidusi/-ios sėklidė/-ės – 8 proc.
- Kitos priežastys – 8 proc.
- Seksualiniai sutrikimai – 6 proc.
- Imuninės sistemos sutrikimai – 5 proc.
- Sisteminės ligos – 3 proc.

Yra daug rizikos veiksnių ir ligų, kurios gali sutrikdyti pastojimą, todėl labai svarbus kryptingas nevaisingos poros ištyrimas, kuris apima bendruosius ir specialiuosius tyrimus:

1. Bendrieji tyrimai:

- Reprodukcinė anamnezė.
- Apžiūra.
- Tyrimas makšties skėtikliais.
- Bimanualinis tyrimas.
- Lyties organų echografija.

## 2. Specialieji tyrimai:

- Spermos tyrimas.
- Ovuliacijos įvertinimas.
- Kiaušintakių ir mažojo dubens organų patologijos diagnostika.
- Tyrimai dėl lytinių takų infekcijų, tokių kaip *Chlamydia trachomatis*.
- Imuninio atsparumo raudonukei tyrimas [1].

Kai nevaisingumo diagnozė nustatyta, yra trys pagrindiniai gydymo būdai [1]:

- Medikamentinis vaisingumo sutrikimų gydymas (pvz., medikamentinė ovuliacijos indukcija).
- Chirurginis nevaisingumo priežasčių šalinimas (pvz., laparoskopinis endometriozės židinių bei sąaugų mažajame dubenyje šalinimas).
- PAB, kai naudojamos priemonės, įgalinančios pastoti ne lytinių santykių metu. PAB dažniausiai susiję su ekstrakorporalinėmis gametų bei embrionų manipuliacijomis.

## Metodikos mokslinis pagrindimas

Šiuolaikinių diagnostikos ir gydymo metodų klinikinį efektyvumą bei saugumą rodo eksperimentinių bei klinikinių tyrimų rezultatai. Šių „Metodikų“ pagrindas - „*NICE clinical guideline 156. Fertility Assessment and treatment for people with fertility problems. Issued: February 2013. Updated 2017*“ [1] bei ankstesnis, t. y. – 2004 m., jų variantas [3]. Taip pat į Metodiką įtrauktos ir pateikiamos ESHRE bei ASRM nevaisingumo gydymo rekomendacijos.

Anksčiau, pvz., 2004 m. NICE metodikose [4] buvo tiksliai nurodomas atskirų rekomendacijų stiprumas (raidėmis nuo „A“ iki „GMP“), priklausomai nuo to, kokio lygio įrodymais rekomendacijos buvo pagrįstos [3]. Šios Metodikos sukurtos remiantis pirmiausia „*NICE clinical guideline 156. Fertility Assessment and treatment for people with fertility problems. Issued: February 2013. Updated 2017*“ [1], kuriose nurodyta, kad jos pagrįstos „geriausiais prieinamais įrodymais“, tačiau nei įrodymų, nei rekomendacijų stiprumas nedetalizuotas konkrečiai, todėl lietuviško Metodikų varianto autoriams neliko nieko kito, kaip taip pat nedetalizuoti metodikų rekomendacijų stiprumo.

## Vartojamos santrumpos

AMH – antimiulerinis hormonas.

ASRM – (*angl. American Society for Reproductive Medicine*) Amerikos reprodukcinės medicinos draugija.

BJSS – bendras judrių spermatozoidų skaičius.

DUL – dubens uždegiminė liga.

EFS – ertminių folikulų skaičius (abiejose kiaušidėse).

FSH – folikulus stimuliuojantis hormonas.

GnRH – gonadotropinus atpalaiduojantis hormonas.

ICSI – intracitoplazminė spermatozoido injekcija.

IUI – vienas pagalbinio apvaisinimo moters kūne būdų, intrauterininė inseminacija specialiai paruošta vyro arba partnerio sperma.

DI – vienas pagalbinio apvaisinimo moters kūne būdų, intrauterininė inseminacija specialiai paruošta donoro sperma.

FIGO – Tarptautinė akušerių – ginekologų federacija.

IVF – vienas iš PAB būdų, kai lytinių ląstelių susiliejimas vyksta ne moters kūne.

KMI – kūno masės indeksas [kg/m<sup>2</sup>]. LH – liuteinizuojantis hormonas.

Metodika – šis tekstas, t. y. Nevaisingumo diagnostikos ir gydymo metodika.

PAB – pagalbiniai apvaisinimo būdai: bendras visų modernių pagalbinio apvaisinimo technologijų: IUI, IVF, ICSI, TESA ir kt. pavadinimas.

PSDF – Privalomojo sveikatos draudimo fondas.

PGD – preimplantacinė genetinė diagnostika.

PK – policistinės kiaušidės.

PKS – policistinių kiaušidžių sindromas.

Prl – prolaktinas.

Pap tepinėlis – citologinis gimdos kaklelio tepinėlis pagal G. Papanicolaou.

Prg – progesteronas.

PSO – Pasaulio sveikatos organizacija.

TTH/TSH – skydliaukės tirotrpinis hormonas.

SAM – Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerija.

TESA – testikulinė spermatozoidų aspiracija, kuri gali būti diagnostinė arba vienas iš IVF būdų.

TESE – mikrochirurginė testikulinė spermatozoidų ekstrakcija.

UPA – ulipristalio acetatas.

ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas, AIDS sukėlėjas.

## **Metodikos paskirtis, tikslas ir peržiūros terminas**

Metodika nėra nei mokymo priemonė, nei vadovėlis. Ji skirta profesionalams, t. y. nevaisingumo srityje besispecializuojantiems gydytojams akušeriams - ginekologams, bet gali būti naudinga visiems nevaisingumu besidomintiems gydytojams bei pacientams.

Tikslas – geriausiai šiuo metu prieinamais įrodymais pagrįstų šeimų nevaisingumo tyrimo bei gydymo metodų ir metodikų įdiegimas į kasdienę klinikinę praktiką.

Pacientai turi būti įtraukti į sprendimų priėmimo procesą. Būtina užtikrinti pacientų teisę į saugias, kvalifikuotas ir savalaikes sveikatos priežiūros paslaugas, todėl Metodika turėtų padėti išvengti laiko ir lėšų eikvojimo nepagrįstiems ir nereikalingiems tyrimo bei gydymo metodams, tačiau neturėtų riboti gydytojų laisvės ten, kur kompetenciją galima užtikrinti aukšta kvalifikacija, reikiama profesinio darbo įgūdžiais kartu su atitinkama įranga. Metodika turėtų būti peržiūreta ne vėliau kaip po penkerių metų, t. y. 2024 m.

## **NEVAISINGOS POROS TYRIMAS BEI GYDYMAS**

### **Nevaisingumo apibrėžimas ir pradinė konsultacija**

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 po truputį mažėja, o nuo 40 metų – žymiai, taip pat su amžiumi daugėja savaiminių persileidimų [5, 34]. Nustatyta tiesioginė moters vaisingumo priklausomybė nuo amžiaus, ypač tarp negimdžiusių moterų. Bendras pastojimo dažnis po 6 mėnesinių ciklų svyruoja 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, nustatyta beveik tiesinė amžiaus ir vaisingumo priklausomybė – didėjant amžiui, vaisingumas mažėja, tik 28–33 metų moterų vaisingumas išlieka nekintamas. Palyginti su 21–24 metų moterimis, tikimybė pastoti vieno mėnesinių ciklo metu 25–27 metų moterims yra 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 [35].

Abiejų partnerių konsultacija dėl nevaisingumo turi vykti dalyvaujant abiem partneriams, kad kartu būtų aptariamas tyrimo bei gydymo planas ir jo eiga.

Pora laikoma nevaisinga ir pradeda tirti bei gydyti, jei, gyvendama reguliariu lytinį gyvenimą ir nevengdama pastojimo, negali pastoti per 12 mėn. [1, 3].

Išimty: jeigu moteris yra 35 metų amžiaus arba vyresnė, arba yra kokia nors aiški nevaisingumą galinti sąlygoti priežastis, pvz., mėnesinių ciklo sutrikimai, galaktorėja, anksčiau buvę lyties organų uždegimai, traumos, operacijos, taikytas spindulinis arba chemoterapinis gydymas, tyrimą dėl nevaisingumo rekomenduojama pradėti anksčiau, t. y. jei moteris nepastoja 6 mėn. [1, 6].

Didžiausia tikimybė pastoti yra tada, kai pora nenaudoja jokių kontracepcijos metodų ir turi reguliarius lytinius santykius be jokių nenatūralių pertraukų<sup>1</sup> kas 2–3 dienas [1, 3].

Susilaikymas nuo lytinių santykių bei pastangos planuoti lytinius santykius tik per vaisingas mėnesinių ciklo dienas, t. y. taip, kad jie sutaptų su numatomu ovuliacijos laikotarpiu, gali mažinti

<sup>1</sup> Natūralios pertraukos – pertraukos per mėnesinių kraujavimų dienas.

pastojimo galimybes, todėl nerekomenduojamas [1, 4].

Nėra jokių patikimų mokslinių įrodymų, jog tada, kai pastojimas planuojamas po ilgalaikio kontracepcijos vartojimo, reikalinga kokia nors „organizmo išsivalymo“ pertrauka. Tai tik Lietuvoje vis dar populiarus mitas. Priešingai: hormoninės kontracepcijos (tablečių, pleistrų, makšties žiedų) vartojimas gali padidinti pastojimo tikimybę moterims, turinčioms ovuliacijos sutrikimų, jei bandoma pastoti iš karto po kontraceptinio poveikio išnykimo, todėl tokioms moterims yra daugiau galimybių pastoti per pirmus kelis mėnesius po hormoninės kontracepcijos vartojimo) [7–9, 36]. Nėra jokių patikimų mokslinių įrodymų, jog saugiai atliktas medikamentinis ir (arba) chirurginis pirmo arba bet kurio kito nėštumo nutraukimas sukeltų padidėjusią nevaisingumo riziką [8–11].

Moterų vaisingumas mažėja, kai jos tampa vyresnės, vyrų vaisingumo priklausomybė nuo amžiaus priklauso mažiau [1, 3, 6]. Nėštumu suinteresuoti asmenys, kurių profesinė veikla yra susijusi su sveikatai kenksmingų veiksmų veikimu, turėtų būti konsultuojami apie galimai nepalankų šių veiksmų poveikį tiek vyrų, tiek moterų vaisingumui [1].

Nėštumu suinteresuoti asmenys, vartojantys receptinius ar nereceptinius vaistus bei narkotines medžiagas, turėtų būti konsultuojami apie galimai nepalankų jų poveikį tiek vyrų, tiek moterų vaisingumui [1].

Dėl nevaisingumo tiriamos ir gydomos moterys turėtų būti informuojamos, kad kasdienis folio rūgšties vartojimas bent 1 mėn. prieš pastojimą ir po pastojimo iki 12 savaičių nėštumo sumažina nervinio vamzdelio apsigimimų riziką.

Rekomenduojama folio rūgšties paros dozė yra 0,4 mg, kuri turėtų būti padidinta iki 5 mg per parą, kai anamnezėje yra nervinio vamzdelio apsigimimų atvejų arba moteris nėštumo laikotarpiu vartoja prieštraukulinius vaistus bei serga cukriniu diabetu [1]. Didesnės už 5 mg folio rūgšties paros dozės reikėtų vengti, nes ji taip pat gali būti susijusi su padidėjusia apsigimimų rizika.

Nevaisingos poros turi būti informuojamos, kad maisto papildai bei netradicinės medicinos priemonės vaisingumui skatinti nėra tinkamai įvertinti, todėl jų vartojimas neturėtų būti rekomenduojamas iki tada, kol bus paskelbti tyrimai apie šių priemonių ir metodų efektyvumą bei saugumą [1].

Kai yra indikacijų, moterims turėtų būti rekomenduojama pasiskiepyti nuo raudonukės, o po šių skiepų nerekomenduojama pastoti ne mažiau kaip 1 mėn. [1].

Nėščios moterys lengviau užsikrečia ir sunkiau serga gripu, o gripo virusas kelia didelę riziką pačios nėščiosios sveikatai bei gali sukelti persileidimą ir vaisiaus apsigimimą. Prieš gripo sezoną bei jo metu rekomenduokite tiriamoms ir gydomoms dėl nevaisingumo, taip pat planuojančioms pastoti ir nėščioms moterims pasiskiepyti nuo gripo.

Jei siekiančios pastoti moterys vartoja ne daugiau kaip vieną du standartinius alkoholio vienetus per dieną ir ne dažniau kaip 1–2 kartus per savaitę be intoksikacijos epizodų, vaisiaus pažeidimo rizika nedidelė [1]. Daugiau nei du alkoholio vienetai, suvartojami per dieną, didina moterų nevaisingumo riziką apie 60 proc. Duomenys apie mažesnių alkoholio kiekių įtaką moterų vaisingumui yra prieštaringi [6].

Piktnaudžiavimas alkoholiu blogina spermos kokybę [1], tačiau patikimų duomenų apie alkoholio įtaką spermos kokybei nepakanka [6].

Saikingas gėrimų, turinčių kofeino (kavos, arbatos ir kolas) vartojimas (100–200 miligramai kofeino per dieną, t. y. 1–2 puodeliai kavos per dieną) neturi poveikio vaisingumui arba nevaisingumo gydymui [1, 6] bei nėštumo eigai [6]. Dažnas kavos vartojimas (500 mg kofeino arba daugiau 5 kavos puodelių per dieną) nevaisingumo riziką padidina 45 proc. [6]. Kofeino vartojimas nėštumo laikotarpiu (200–300 miligramai per dieną, t. y. 2–3 kavos puodeliai per dieną) didina persileidimų riziką, bet neturi įtakos įgimtoms anomalijoms [6].

Kavos vartojimas neturi įtakos vyrų spermos kokybei [6]. Jei vyrai vartoja ne daugiau, kaip 2–3 alkoholio vienetus per dieną, tai alkoholis vargu ar turi įtakos jų vaisingumui [1, 10].

Tiek aktyvus, tiek pasyvus rūkymas mažina moterų vaisingumą [1, 6].

Yra ryšys tarp rūkymo ir spermos kokybės [1] (nors tiksli rūkymo įtaka vyrų vaisingumui neaiški) [1, 6]: metus rūkyti pagerėja bendra organizmo sveikata [1].

Jei moterų  $KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ , joms reikia ilgesnio laikotarpio, kad pastotų [1]. Jei moterų  $KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$  ir nevyksta ovuliacija, svorio numetimas didina nėštumo tikimybę [1]. Jei moterims, kurių  $KMI < 19 \text{ kg/m}^2$ , yra sutrikęs mėnesinių ciklas arba mėnesinių nėra, jos turi būti informuojamos, kad svorio priaugis galimai padidins nėštumo tikimybę [1].

Vyrų, kurių  $KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ , vaisingumas gali būti sumažėjęs [1].

Yra priklausomybė tarp ankštų kelnių, taip pat ankštų apatinių kelnaičių nešiojimo bei kitų priežasčių sukeltos padidėjusios kapšelio vidinės temperatūros ir spermos kokybės pablogėjimo [1].

Jei dėl nevaisingumo tiriamos poros yra užsikėtusios hepatito B, hepatito C virusais arba ŽIV, jos turėtų būti siunčiamos į atitinkamus specializuotus centrus, galinčius suteikti specializuotas paslaugas, kurios leistų saugiai, galimai su mažiausia sveikatos rizika atlikti reikalingus tyrimus bei skirti specializuotą gydymą.

### **Nevaisingumo priežasčių tyrimas**

Nevaisingumo tyrimo bei gydymo taktika turi atitikti patologijos tipą bei sunkumą, taip pat turi būti atsižvelgiama į moters amžių, nes nuo 35 metų dėl amžiaus pokyčių kasmet sparčiai mažėja pastojimo tikimybė bei didėja savaiminių persileidimų ir apsigimimų rizika.

Poros turėtų būti informuotos, kad nevaisingumas pats savaime, taip pat daugelis jo tyrimo bei gydymo procedūrų, ypač tokių kaip, PAB bei jų rezultatų laukimas dažnai susijęs su stresu, galinčiu sąlygoti libido susilpnėjimą, depresiją, tarpusavio santykių įtampos padidėjimą, retesnius lytinius santykius. Visa tai mažina pastojimo galimybes, todėl tokioms poroms gali būti naudinga psichoterapinė konsultacija bei dalyvavimas palaikymo grupėse.

Moterys turėtų būti informuotos, kad PAB rezultatus sąlygoja moters amžius.

23–39 metai laikomi optimaliu amžiumi PAB procedūroms [1].

### **Psichologinės pagalbos nevaisingoms šeimoms svarba**

Psichologinė pagalba yra svarbi kompleksinio nevaisingumo gydymo dalis. Nevaisingumo diagnostika ir gydymas paveikia visas paciento gyvenimo sritis, tačiau ypač nukenčia intymus gyvenimas, poros santykių dinamika, seksualumas bei gebėjimas susidoroti su kylančiais psichologiniais ir emociniais šio proceso iššūkiais. Dauguma porų gydymo metu patiria stiprų emocinį stresą. Mokslinių tyrimų duomenimis, dėl patiriamų emocinių išgyvenimų apie 23 proc. pacientų nutraukia gydymą pirminiuose gydymo etapuose, o dartrečdalis pacientų vėlesniuose gydymo etapuose.

Įgyvendinant biopsichosocialinę požiūrį į žmogaus sveikatą, iš medicinos personalo tikimasi dėmesingumo poros psichologinei būklei ir gydymo metu kylantiems emociniams poreikiams. Kai kurių mokslinių tyrimų duomenimis, poros, kurios nevaisingumo gydymo metu sulaukė emocinės paramos ir psichologinės pagalbos, pasižymėjo ne tik geresne emocine savijauta bei geresniais santykiais su gydytoju, buvo linkę tiksliau laikytis gydymo rekomendacijų bei turėjo didesnę sėkmingo nėštumo tikimybę. Todėl, teikiant kompleksines nevaisingumo gydymo paslaugas būtinas medicinos personalo supratimas, dėmesys bei emocinis palaikymas. Pastebima, kad nevaisingos poros emocinį stabilumą teigiamai veikia aktyvus abiejų partnerių įtraukimas į gydymą bei su gydymu susijusių sprendimų priėmimą, užjaučiantis ir suprantantis, pasitikėjimą keliantis personalo elgesys bei laiku pasiūlyta ir suteikta individuali arba porai skirta specializuota psichologinė pagalba.

### **Individualių arba poros psichologinių konsultacijų rekomendacijos**

Esant galimybei, nevaisingumo gydymo metu rekomenduojama psichologo konsultacija psichosocialiniams nevaisingumo rizikos veiksniams vertinti.

Individualių ar poros psichologinių konsultacijų rekomendacijos [13, 37]:

1. Pacientės/-o pasižymi aukštu distreso lygiu, kuris gali pasireikšti nerimo, depresijos simptomais arba neigiamu emocingumu. Pagrindiniai aukšto distreso rizikos veiksniai:

- *Asmenybiniai veiksniai*: jau egzistuojanti psichopatologija (nerimas, depresija, asmenybės sutrikimas ir kt.), pirminis nevaisingumas, moteriškoji lytis, būdingos emocinės krizės, suprastėjusi emocijų kontrolė, prislėgta nuotaika, požiūris į tėvystę kaip į centrinį gyvenimo tikslą, mintys apie nevaisingumą tampa nuolatinės ir įkyrios, naudojamos neigimo ir vengimo strategijos emocijoms valdyti.

- *Situaciniai socialiniai veiksniai*: komplikuoti sutuoktinių tarpusavio santykiai, skurdus socialinis tinklas, dažnai patiriamos situacijos arba santykiai su žmonėmis, kurie primena asmeniui apie jo

nevaisingumą.

- *Su gydymu susiję veiksniai*: gydymo metu pasireiškiantis vaistų šalutinis poveikis (nuotaikų svyravimai, silpnumas, pykinimas ir kt.), situacijos, kurios sunkina gydymą arba kelia grėsmę nėštumo pasiekimui (pvz., prastas atsakas į gydymą ar nesėkmės kuriame nors gydymo etape, gresiantis arba įvykęs persileidimas) bei situacijos, kurių metu turi būti priimami svarbūs sprendimai (pvz., gydymo pradžia ar užbaigimas, gydymo taktikos keitimas, vaisiaus augimo sutrikimai ir kt.).

2. Pacientės/-o anamnezėje yra psichikos sveikatos, raidos, intelekto sutrikimų arba polinkis priklausomybėms.

3. Pora, kuriai gydymo metu planuojama genetiko konsultacija arba jau žinoma, kad poros nevaisingumo priežastis yra genetinė.

4. Pora, kurios vaisingumo sutrikimams gydyti bus naudojamos donorinės lytinės ląstelės.

5. Pora, kuri akivaizdžiai turi santykių sunkumų, nesutarimų gydymo klausimais, išryškėję sunkumai pasirinkti ir priimti bendrus sprendimus nevaisingumo gydymo bei kitais jiems svarbiais klausimais.

6. Pacientė/-ė išgyvena netekties jausmą, nes gydymo procedūra buvo nesėkminga.

7. Pacientę/-ą vargina nerimas ir abejonės dėl artėjančio gydymo ir pagalbinio apvaisinimo procedūrų.

### **Genetiko konsultacija**

Gydytojo genetiko konsultacija vaisingumo sutrikimų turinčioms poros yra tikslinga, jei vienam iš partnerių arba abiem:

1. Diagnozuota arba įtariama paveldima liga.

2. Diagnozuota arba įtariama, kad vienas iš partnerių arba abu yra paveldimas ligas lemiančių genų nešiotojai.

3. Anamnezėje įvykę du arba daugiau savaiminiai persileidimai.

### **Nevaisingų vyrų tyrimas ir gydymas**

#### **1. Spermos tyrimas**

Spermos tyrimo rezultatai turi būti vertinami atsižvelgiant į *PSO rekomenduojamas spermos rodiklių normas* [1, 14]:

- Tūris – 1,5 ml arba daugiau.

- pH – 7,2 arba daugiau.

- Koncentracija – 15 mln./ml arba daugiau.

- Bendras spermatozoidų skaičius: iš viso 39 mln. spermatozoidų ejakulate arba daugiau.

- Judrumas – 40 proc. bendras judrumas (pirmyneigis ir judančių vietoje) arba daugiau.

- Pirmyneigis judrumas 32 proc. arba daugiau.

- Gyvybingumas – 58 proc. arba daugiau gyvų spermatozoidų.

- Morfologija: ne mažiau kaip 4 proc. normalios morfologijos spermatozoidų.

Tais atvejais, kai pirmo spermos tyrimo rodmenys yra pakitę, tyrimą rekomenduojama kartoti [1].

Pakartotinį tyrimą geriausiai atlikti po 3 mėn., nes per šį laikotarpį baigiasi visas spermatozoidų formavimosi ciklas. Jei nustatyta sunki patologija, pvz., azospermija arba sunki oligozoospermija, tyrimas turi būti kartojamas kuo anksčiau [1, 4].

Nerekomenduojama tirti antisperminių antikūnių, nes jų įtaka vaisingumui neaiški, o sisteminio gydymo kortikosteroidais veiksmingumas nėra įrodytas [1, 4].

#### **2. Nevaisingų vyrų gydymo rekomendacijos**

Vyrams, turintiems hipogonadotropinį hipogonadizmą turėtų būti pasiūlytas gydymas gonadotropiniais vaistais, nes toks gydymas veiksmingai pagerina vaisingumą [1, 4].

Vyrams, turintiems idiopatinį spermos sutrikimą, neturėtų būti siūlomas gydymas antiestrogenais, gonadotropiniais, andro genais, bromokriptinu arba kininerginiais preparatais, nes nėra įrodymų, kad toks gydymas gali turėti gydomąjį poveikį [1].

Vyrai turi būti informuoti, kad antisperminių antikūnų reikšmė vaisingumui nėra aiški, o sisteminio gydymo gliukokortikoidais poveikis yra abejotinas [1, 4].

Tais atvejais, kai vyrų spermoje randama leukocitų, gydymas antibiotikais neturėtų būti

skiriamas, nebent būtų nustatyta infekcija, nes nėra įrodymų, kad leukospermijos gydymas antibiotikas pagerintų pastojimo tikimybę [1].

Vyrams neturėtų būti operuojamos varikocelės, siekiant pagerinti jų vaisingumą, nes nėra patikimų įrodymų, kad chirurginis varikocelių gydymas pagerintų pastojimo tikimybę [1, 4].

Kai yra obstrukcinė azospermija, ten, kur yra reikiama techninė įranga bei specialistai, galima siūlyti chirurginį sėklinio prielipo (*lot. epididymio*) kanalų pratekamumo atkūrimą, kadangi tai gali pagerinti vaisingumą ir būti alternatyva chirurginiam spermatozoidų paėmimui bei ICSI [1].

Ejakuliacijos sutrikimų gydymas gali atstatyti vaisingumą ir padėti išvengti invazinių spermos paėmimo metodų bei PAB naudojimo, nors dar reikalingas ejakuliacijos sutrikimų įvairių gydymo būdų efektyvumo palyginimas [1].

Vyrams, kuriems po suteiktų gydytojo urologo ir gydytojo genetiko konsultacijų bei atliktų hormoninių tyrimų (FSH, testosterono), genetinių tyrimų (kariotipo ir Y chromosomos mikrodelecijų nustatymo), diagnozuojamas hipergonadotropinis hipogonadizmas, pirmojo pasirinkimo vyriškųjų lytinių ląstelių paėmimo metodas turėtų būti mikro-TESE procedūra, prieš tai neatlikus TESA procedūros. Vertinant, kad mikro-TESE teigiamas rezultatas tikėtinas tik <11 proc. atvejų, kartu būtina apsvarstyti galimybę panaudoti donorinę spermą tos pačios procedūros metu.

Galutinis vyriškųjų lytinių ląstelių paėmimo protokolą patvirtinamas gydytojo urologo, gydytojo genetiko, gydytojo akušerio - ginekologo konsiliumo metu, atsižvelgiant į paciento (poros) nuomonę ir reprodukcinis lūkesčius.

## **Moterų nevaisingumas**

### **1. Pirminis moterų nevaisingumo tyrimas**

Tai įprastinis ginekologinis tyrimas: anamnezė, apžiūra, bimanualinis tyrimas, tyrimai dėl *Chlamydia trachomatis*, gonorėjos bei kitų lytinių takų infekcijų, echoskopija, Pap tepinėlis (jei indikuotinas), skydliaukės palpacija, krūtų apžiūra dėl galaktorėjos [1]. Nėra patikimų įrodymų, kad mikoplazminių šeimos mikroorganizmai (pvz., *Ureaplasma urealyticum* ar *Mycoplasma hominis* ir kt.) turėtų įtakos vaisingumui arba jo sutrikimams, todėl šie tyrimai nevaisingoms poroms nėra skiriami.

### **2. Bendrosios rekomendacijos**

Reguliarūs mėnesinių ciklai (>21 dienos, bet <35 d. arba bent 8 ciklai per vienerius metus) dažnai [1, 3], bet nebūtinai, rodo, kad ovuliacija greičiausiai vyksta [1, 3].

Moterims, kurių reguliarus mėnesinių ciklas, ovuliacijai bei geltonkūnio funkcijoms įvertinti rekomenduojama iširti progesterono koncentraciją kraujo serume liuteininės fazės viduryje, t. y. likus septynioms dienoms iki pirmos būsimų mėnesinių dienos, pvz., jei mėnesinių ciklai yra 28 dienų, progesteroną reikėtų tirti 21 ciklo dieną, jei ciklai 34 dienų – 27 dieną ir pan. [1, 3].

Moterims, kurių mėnesinių ciklai ilgi ir nereguliarūs, ovuliacijai bei geltonkūnio funkcijai įvertinti rekomenduojama tirti progesterono koncentraciją kelis kartus, pradedant nuo 21–28 ciklo dienos, kas septynias dienas, iki pirmos būsimų mėnesinių dienos.

Prg reikšmės nuo 16 iki 28 nmol/l yra žemiausia riba ovuliacijai patvirtinti [3].

Moterims, kurių menstruacinis ciklas nereguliarus, reikia pasiūlyti FSH bei LH tyrimus kraujo serume [1, 3].

Kai moterys tiriamos dėl nevaisingumo, prolaktino tyrimas kraujo serume siūlomas tik tada, kai yra ovuliacijos sutrikimas arba galaktorėja, arba hipofizės naviko požymiai [1]. Nevaisingoms moterims skydliaukės veiklos sutrikimai pasitaiko nedažniau, nei bendros populiacijos moterims [1], tačiau moterims, siekiančioms nėštumo, tikslinga iširti TTH (=TSH). Siektina TTH riba <2,5 IU/l, idealu atveju – 1–1,5 IU/l [15]. Svarbūs ir antikūnų prieš skydliaukę tyrimai.

Transvagalinė echoskopija, lyginant su bimanualiniu tyrimu, leidžia tiksliau įvertinti dubens patologiją: endometriozę, endometriomas, cistas, polipus, gimdos priedų ir kiaušidžių pokyčius [1, 3].

Bazinės temperatūros matavimas, ovuliacijos testai, gleivių mikroskopai ir kitos priemonės netiksliai rodo ovuliaciją, todėl nerekomenduojamos [1, 3].

Endometriumo biopsija liuteininei funkcijai įvertinti dėl nevaisingumo neatliekama, nes nėra patikimų įrodymų, kad liuteininės fazės sutrikimo gydymas didina pastojimo dažnį [1, 3].

Tiriant dėl nevaisingumo, imunologiniai bei postkoitiniai mėginiai, skirti įvertinti spermos bei gimdos kaklelio gleivių tarpusavio sąveiką, įprastai neatliekami, nes jie nepadaeda įvertinti pastojimo tikimybės [1, 3].

### 3. Kiaušidžių rezervo tyrimai ir Bolonijos kriterijai

Moters amžių reikėtų laikyti pradiniu tiek natūralaus (spontaninio) pastojimo, tiek pastojimo, kuris įvyksta dėl pagalbinio apvaisinimo mėgintuvėlyje, prognostiniu instrumentu, nes su amžiumi sėkmingo nėštumo tikimybė mažėja, o pastojus savaiminių persileidimų bei apsigimimų rizika padidėja. Pastojimų tikimybė ima stipriai mažėti nuo 35 metų, o po 40 metų daugeliui moterų pastojimo tikimybė sumažėja drastiškai, be to savaiminio persileidimo rizika, jei moteriai pavyksta pastoti, siekia 50 proc. ir daugiau [1].

Kai planuojama stimuliuoti kiaušides IVF procedūrai, būsimam kiaušidžių atsakui į gonadotropinų stimuliaciją vertinti reikėtų naudoti vieną iš trijų siūlomų būdų [1]:

#### 1. Ertminių folikulų kiaušidėse skaičiavimą (EFS):

- jei prieš stimuliaciją bendras ertminių folikulų skaičius yra 4 folikulai arba mažiau, tikėtinas silpnas kiaušidžių atsakas į stimuliaciją;
- jei prieš stimuliaciją kiaušidėse yra daugiau nei 16 ertminių folikulų, tikėtinas stiprus kiaušidžių atsakas į stimuliaciją.

#### 2. AMH koncentracijos kraujo serume matavimą<sup>2</sup>:

- kai AMH yra lygi 5,4 pmol/l (0,76 ng/ml) arba mažesnė, tikėtinas silpnas atsakas į stimuliaciją;
- kai  $AMH \geq 25,0$  pmol/l ( $\geq 3,5$  ng/ml) tikėtinas stiprus atsakas.

#### 3. FSH koncentracijos kraujo serume matavimą:

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

Kol kas kiaušidžių rezervo mėginiai pasižymi mažu jautrumu ir specifiskumu, kai bandoma prognozuoti pastojimo tikimybę, tačiau poras reikia informuoti, kad padidėjusios FSH ir LH koncentracijos mėnesinių ciklo pradžioje rodo sumažėjusį vaisingumą [1]. Vertinant kiaušidžių rezervą, gonadotropinai ir estradiolis tiriami 2–3 ciklo dieną.

Kiaušidžių atsakui ir su juo susijusiai pastojimo (ypač po IVF ciklo) prognozei vertinti ESHRE rekomenduoja Bolonijos kriterijus [16]. Prastas nevaisingumo gydymo rezultatas tikėtinas, kai yra bent du iš trijų Bolonijos kriterijų:

1. Moteris yra 40 metų amžiaus arba vyresnė arba yra kitas prasto kiaušidžių atsako rizikos faktorius.
2. Ankstesnio IVF ciklo metu buvo naudotas įprastinis kiaušidžių stimuliacijos protokolas, tačiau buvo gauti tik trys arba dar mažiau oocitų.
3. Nenormalūs kiaušidžių funkcinio rezervo rodikliai (t. y.  $EFS < 5-7$  folikulų abiejose kiaušidėse kartu arba  $AMH < 0,5-1,1$  ng/ml).

Vertinant Bolonijos kriterijų klinikinę reikšmę, reikia turėti omenyje, kad klaidingai teigiamas testas būna 10–20 proc. Patikimiausias prastos prognozės rodiklis: ankstesnio IVF ciklo metu buvo stimuliuota standartinėmis arba maksimaliomis gonadotropinų dozėmis ir buvo gauti trys arba mažiau oocitų.

Kiaušidžių funkcinio rezervo testai labiau rodo kiekybinius rodiklius.

Amžius rodo ir kokybinius kiaušidžių funkcinio rezervo pokyčius, todėl Bolonijos kriterijai tik orientaciniai taikomi konkrečiai IVF pacientei [16].

Neskirkite šių tyrimų individualiai vaisingumo gydymo prognozei [1]:

- Kiaušidžių tūrio matavimo.
- Kiaušidžių kraujotakos matavimo.
- Inhibino B tyrimo.

### 4. Kiaušintakių ir mažojo dubens organų būklės įvertinimas

Prieš bet kurią instrumentinę gimdos intervenciją turi būti atliktas patikimas tyrimas<sup>3</sup> dėl *Chlamydia trachomatis* [1] bei gonorėjos. Jeigu indikuotina, pacientės, gydomos vadovaujantis atitinkamomis metodikomis.

Jei tyrimai dėl *Chlamydia trachomatis* bei gonorėjos prieš invazines mažojo dubens procedūras nebuvo atlikti, procedūros atliekamos profilaktinio antibiotikų kurso fone [1].

Įtariamų kiaušintakių ir mažojo dubens organų anomalijų įvertinimas moterims, kurioms iš anamnezės nėra žinoma apie:

1. Susirgimą dubens uždegimine liga.

<sup>2</sup>  $AMH [ng/ml] \times 7,1429 = AMH [pmol/l]$ .  $AMH [pmol/l] : 7,1429 = AMH [ng/ml]$ .

<sup>3</sup> Patikimais *Chlamydia trachomatis* tyrimais laikomi PGR tyrimai arba pasėliai.



2. Endometrioze.  
3. Mažoji dubens operacija dėl negimdinio nėštumo arba kitų ligų, galinčių sukelti mažoji dubens sąaugas.

4. Taip pat toms, kurioms tyrimas dėl *Chlamydia trachomatis* yra neigiamas, rekomenduojami kiaušintakių pratekamumo tyrimai yra:

- ultragarsiniai kiaušintakių pratekamumo tyrimai: HyFoSy tyrimas (*angl. HyFoSy – Hystero salpingo foam sonography*), kai į gimdą švirksčiamos specialios putos, arba HyCoSy tyrimas (*angl. Hystero salpingo contrast sonography*), kai vietoj putų į gimdą švirksčiamas fiziologinis tirpalas arba abiejų tyrimų derinys;

- taip pat rentgenokonstrastinis tyrimas – histerosalpingografija (HSG).

Tiek HyCoSy, HyFoSy, HSG yra patikimi kiaušintakių okliuzijos ekliudavimo metodai, be to, mažiau invazyvūs ir pigesni nei laparoskopija su chromotubacija [1, 3, 17]. Tyrimo metodo parinkimas priklauso nuo vertintojo patirties.

Kai iš anamnezės žinoma, kad tikėtinos mažoji dubens sąaugos arba kitoks kiaušintakių bei mažoji dubens organų pažeidimas, galimos patologijos diagnostikai ir gydymui rekomenduojama laparoskopija su chromotubacija [1, 3].

Histeroskopija neturėtų būti rekomenduojama kaip įprastas moters nevaisingumo tyrimo metodas, išskyrus atvejus, kai tam yra klinikinės indikacijos [1, 3]. Nors išvelgiama histeroskopinės chirurgijos potenciali nauda nevaisingoms moterims, operuotoms dėl gimdos polipų, mio mų, pertvarų arba intrauterininių sąaugų, tačiau aišku, kad reikia atlikti daugiau atsitiktinės imties kontroliuojamųjų tyrimų, norint parengti bendras rekomendacijas dėl histeroskopinio gydymo veiksmingumo [18, 19].

Diagnostinė histeroskopija rekomenduojama po dviejų ir daugiau nesėkmingų pagalbinio apvaisinimo mėgintuvėlyje ciklų [45].

## 5. Ovuliacijos sutrikimai

### 5.1. Ovuliacijos sutrikimų klasifikacija

PSO ovuliacijos sutrikimus skirsto į tris grupes [1]:

- **Pirma grupė:** pagumburio-hipofizės srities nepakankamumas (hipotalaminė amenorėja arba hipogonadotropinis hipogonadizmas).

- **Antra grupė:** pagumburio-hipofizės kiaušidžių disfunkcija (dažniausiai pasireiškianti PKS).

- **Trečia grupė:** kiaušidžių funkcijos nepakankamumas.

### 5.2. Nevaisingumo, susijusio su ovuliacijos sutrikimais, gydymo kryptys

#### 5.2.1. Nevaisingumo, susijusio su PSO I grupės ovuliacijos sutrikimais, gydymo kryptys [1]

Moterims, kurių nevaisingumo priežastis yra PSO I gr. ovuliacijos sutrikimas, reikia patarti, kad jos gali pagerinti reguliarių ovuliacijos atsikūrimą, pastojimą bei normalią nėštumo eigą, jei:

- Turėdamos KMI mažiau kaip  $19 \text{ kg/m}^2$ , priaugs svorio.
- Sumažins treniruočių intensyvumą, jei jos intensyviai sportuoja.

NICE (2013 m.) Nevaisingumo metodikoje teigiama [1], kad moterims, turinčioms PSO I gr. ovuliacijos sutrikimų, optimalus ovuliacijos stimuliacijos būdas, įgalinantis pasiekti vieno folikulo subrendimą ir visavertę ovuliaciją bei vienvaisį pastojimą su mažiausia sunkių komplikacijų rizika, – kiaušidžių funkcijos stimuliacija gonadotropiniais su LH.

Informuokite moteris, kad PSO I grupės ovuliacijos sutrikimų sukulto nevaisingumo gydymui gali būti veiksmingi gonadotropiniai preparatai, tačiau gydymas jais šios grupės pacientėms kelia didelę kiaušidžių perstimuliavimo sindromo, daugiavaisio nėštumo bei kitų pavojingų komplikacijų riziką.

Ultragarinė folikulų dydžio bei skaičiaus stebėseną turi būti neatskiriama gydymo gonadotropiniais dalis, siekiant sumažinti daugiavaisių nėštumų bei kiaušidžių perstimuliavimo sindromo riziką.

#### 5.2.2. Nevaisingumo, susijusio su PSO II grupės ovuliacijos sutrikimais, gydymo kryptys [1]

Tais atvejais, kai moterų nevaisingumas susijęs su PSO II grupės ovuliacijos sutrikimu ir jų KMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , joms turi būti rekomenduojama numesti bent 5–10 proc. svorio. Šias pacientes reikia informuoti, kad gali pakakti vien svorio sumažėjimo, kad savaime normalizuotųsi ovuliaciniai ciklai ir jos pastotų. Svorio normalizavimas taip pat pagerina ovuliaciją stimuliuojančių vaistų poveikį bei mažina nėštumo komplikacijų riziką.

Moterims, turinčioms nevaisingumą dėl PSO II grupės ovuliacijos sutrikimo, atsižvelgiant į kiaušidžių stimuliacijos keliamą riziką, pirmiausia turėtų būti skirtas vienas iš šių gydymo būdų dėl jų

paprastumo ir santykinai nedidelės rizikos sveikatai:

- Letrozolis (pirmojo pasirinkimo preparatas) [20].
- Klomifeno citratas.
- Metforminas.
- Klomifeno citrato ir metformino derinys.

Letrozolio privalumai, lyginant su klomifeno citratu, yra du: 1) jis mažiau slopina gimdos gleivinę; 2) jis dažniau skatina vieno dominuojančio folikulo susidarymą ir augimą, todėl susijęs su mažesne daugiavaisio nėštumo rizika [20].

Prieš vaisto skyrimą pacientės būtina informuoti, kad letrozolis, nors yra pirmojo pasirinkimo kiaušidžių stimuliacijos vaistas, Lietuvoje registruotas tik menopauzėje esančių krūties vėžiu sergančių moterų gydymui. Kai moterys vartoja letrozolį arba klomifeno citratą, joms (bent pirmojo ciklo metu) indikuotinas ultragarsinis folikulų augimo monitoringas, nes tai sumažina daugiavaisio nėštumo riziką. Nerekomenduojama stimuliaciją letrozoliu ar klomifeno citratu tęsti ilgiau nei šešis ovuliacinius mėnesius.

Metforminas indikuotinas, kai  $KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ , yra rezistentiškumo insulinui arba kitų metabolinio sindromo požymių. Jei skiriamas metforminas, moterys turi būti informuojamos apie jo šalutinius poveikius (pykinimą, vėmimą, kitus virškinamojo trakto veiklos sutrikimus ir pan.) ir tai, kad šis medikamentas Lietuvoje neturi patvirtintų indikacijų vaisingumo sutrikimams gydyti.

Metforminas gali būti vartojamas kaip vienintelis preparatas PKS turinčioms moterims, kurioms nustatytas anovuliacinis nevaisingumas ir nėra kitų poros vaisingumo sutrikimų, siekiant pagerinti ovuliacijos, nėštumų ir gyvų gimusių naujagimių dažnį. Tačiau tokiais atvejais pacientus būtina informuoti, kad yra ir kitų, daug veiksmingesnių, ovuliacijos indukcijos preparatų [38].

Visgi, jei metforminas skiriamas PKS turinčioms nutukusioms ( $KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) moterims, kurioms nustatytas anovuliacinis nevaisingumas ir nėra kitų poros vaisingumo sutrikimų, papildomai rekomenduojama skirti klomifeno citratą, siekiant pagerinti ovuliacijos, nėštumų ir gyvų gimusių naujagimių dažnį [38].

Klomifeno citratas taip pat turėtų būti derinamas kartu su metforminu, o ne skiriamas vienas, tais atvejais, kai moterys su PKS yra rezistentiškos klomifeno citratui, siekiant pagerinti ovuliacijos ir nėštumų dažnį [38].

### **5.2.3. Nevaisingumo, susijusio su PSO II grupės ovuliacijos sutrikimais, kai nustatytas rezistentiškumas letrozoliui bei klomifeno citratui, gydymo kryptys**

Moterims, gydomoms dėl nevaisingumo, susijusio su PSO II grupės ovuliacijos sutrikimais, kai, skiriant maksimalią rekomenduotiną letrozolio arba klomifeno citrato dozę nepavyksta sukelti ovuliacijos, atsižvelgiant į jų klinikinę situaciją ir moters norus, turėtų būti siūlomas vienas iš šių antros eilės gydymo būdų [1]:

- Laparoskopinis kiaušidžių diatermo subadymas („drilingas“).
- Kombinuotas gydymas su klomifeno citratu bei metforminu vienu metu (jei tai nebuvo skirta), kaip pirmos eilės gydymo būdas.
- Gydymas gonadotropiniais.

Maksimali letrozolio dozė – 7,5 mg per dieną, klomifeno citrato – 150 mg per dieną. Jeigu moterys, kurioms yra PKS, gydomos su gonadotropiniais, joms nerekomenduojama kartu skirti GnRH agonistus, nes tai nedidina nėštumų dažnio ir labai padidina kiaušidžių perstimuliacijos sindromo riziką [1]. Gonadotropinai turėtų būti derinami su metforminu, bet skiriami atskirai tais atvejais, kai moterims, esant PKS nustatytas tik anovuliacinis nevaisingumas be kitų poros vaisingumo sutrikimų ir jos yra rezistentiškos klomifeno citratui, siekiant pagerinti ovuliacijos, nėštumų ir gyvų gimusių naujagimių dažnį [38].

Nerekomenduojama klomifeno citratui rezistentiškų moterų, sergančių PKS ovuliacijos stimuliacijai skirti adjuvantinį gydymą augimo hormonu su GnRH agonistais ir (arba) menopauziniiais gonadotropiniais, nes tai nedidina nėštumų dažnio [1].

Nerekomenduojama klomifeno citratui rezistentiškų moterų, sergančių PKS ovuliacijos stimuliacijai vartoti pulsinę kiaušidžių funkcijos stimuliaciją GnRH, kadangi tokio gydymo veiksmingumas nepatvirtintas [1].

### **6. Nevaisingumo, susijusio su hiperprolaktinemija, gydymo kryptys**

Tais atvejais, kai ovuliacijos sutrikimai susiję su hiperprolaktinemija, indikuotinas gydymas dopamino agonistais. Atsižvelgiant į santykinai didelę saugaus vartojimo nėštumo laikotarpiu patirtį bei priimtina kainą, reikėtų pradėti nuo bromokriptino [1]. Kaip alternatyvą, esant netoleruojamiems

nepageidaujiamiems bromokriptino poveikiams, galima būtų nurodyti kabergolino vartojimą, tačiau jo saugumas ankstyvo gemalo vystymuisi yra žymiai mažiau ištirtas, negu bromokriptino.

#### **7. Ovuliacijos indukcijos su gonadotropiniais monitoringas [1]**

Tais atvejais, kai siūloma ovuliacijos indukcija gonadotropiniais, prieš gydymo pradžią su moterimi turi būti aptariama daugiavaisio nėštumo bei dėl daugiavaisio nėštumo kylančių nepalankių perinatalių baigčių rizika, o taip pat sunkaus kiaušidžių perstimuliacijos sindromo bei jo komplikacijų rizika sveikatai ir gyvybei. Ultragarsinė folikulų dydžio bei skaičiaus stebėseną turi būti neatskiriama gydymo gonadotropiniais dalis, siekiant sumažinti daugiavaisių nėštumų bei kiaušidžių perstimuliacijos sindromo riziką. Prireikus gali būti rekomenduojama ir estradiolio (E2) stebėseną.

#### **8. Chirurginis kiaušintakių ir gimdos nevaisingumą sukeliančių pokyčių gydymas [1]**

Esant lengvo laipsnio kiaušintakių pažeidimui, laparoskopinės arba mikrochirurginės kiaušintakių rekonstrukcinės operacijos gali būti vienu iš pasirenkamų gydymo variantų, nes jos yra efektyvesnės nei vien laukimo taktika.

IVF indikacijos:

1. Kiaušintakių patologija – nekoreguojami kiaušintakių defektai arba kiaušintakių nebuvimas, kai chirurginis gydymas būtų neveiksmingas.

2. Moteris turi vieną arba abu kiaušintakius, tačiau taikyta kiaušintakių sąauginės patologijos chirurginė operacija buvo neveiksminga, t. y. kai po operacijos moteris iki 35 metų amžiaus nepastojė per 12 mėn., o 35 metų arba vyresnė moteris nepastojė per 6 mėn.

Moterims, kurioms yra vienas arba abu hidrosalpinksai, prieš pagalbinio apvaisinimo mėgintuvėlyje procedūras, jei techniškai įmanoma, turi būti siūlomas chirurginis kiaušintakių pašalinimas, teikiant pirmenybę laparoskopiniam būdui, nes tai didina gyvo kūdikio gimimo šansus. Alternatyvūs metodai: hidrosalpinksų skleroterapija, kiaušintakių okliuzija [39,40].

Moterims, kurioms nustatyta amenorėja, gimdos ertmės sąaugos, turėtų būti pasiūlytas histeroskopinis tų sąaugų pašalinimas, nes tai gali atkurti mėnesines ir padidinti nėštumo tikimybę.

#### **9. Medikamentinis ir chirurginis endometriozės gydymas [1]**

Norint vadovautis šia Metodika, turėtų būti vartojama Amerikos Reprodukcinės medicinos draugijos endometriozės klasifikacija [1, 21, 22].

Kai manoma, kad minimali ar lengvo laipsnio endometriozė sukelia nevaisingumą, medikamentinis tokios endometriozės gydymas (kiaušidžių supresija) neturėtų būti siūlomas, nes tai nepagerina vaisingumo [1, 3, 23]. Nėra patikimų duomenų, kad minimali arba lengvo laipsnio endometriozė tikrai sukelia nevaisingumą. Remiantis tarptautine praktika, minimali arba lengvo laipsnio endometriozė siejama su neaiškios kilmės nevaisingumu. Kai moterims laparoskopijos metu aptinkama minimalaus ar lengvo laipsnio endometriozė, jos židiniai turėtų būti pašalinami arba sunaikinami, o sąaugos išdalijamos ir pašalinamos, nes tai didina nėštumo tikimybę [1].

Prieš endometriomų bei kitų kiaušidžių darinių chirurginį pašalinimą turi būti įvertinta ir su paciete aptarta operacinio gydymo keliamą priešlaikinio kiaušidžių funkcijos išsekimo bei postkastracinio sindromo išsivystymo rizika.

Moterims, kurioms yra vidutinio bei sunkaus laipsnio endometriozė turėtų būti siūlomas chirurginis gydymas, nes tai padidina nėštumo šansus.

Jeigu operacijos metu diagnozuojama vidutinio ir sunkaus laipsnio endometriozė, porai turėtų būti iš karto siūloma IVF procedūra [41].

Dėl medikamentinio endometriozės gydymo po operacijos vaisingumo sutrikimų turinčioms poroms sprendžiama individualiai.

Nėra duomenų, kad didesnės nei 3 cm endometriomos cistektomija, atlikta nevaisingai moteriai prieš gydymą PAB, padidintų nėštumo tikimybę. Esant didesnei nei 3 cm endometriomai, cistektomiją tikslinga būtų atlikti tik tais atvejais prieš gydymą PAB, jei tai sumažintų su endometriozė susijusį skausmą arba palengvintų kiaušidžių folikulų pasiekiamumą prieš būsimą punkciją [23].

#### **10. Neaiškios kilmės nevaisingumas**

Moterims, kurioms yra neaiškios kilmės nevaisingumas, nesiūlykite kiaušidžių funkciją stimuliuojamųjų medikamentų (pvz., klomifeno citratas, anastrozolas arba letrozolas).

Informuokite moteris, kad neaiškios kilmės nevaisingumo gydymas klomifeno citratu arba letrozoliu nedidina nei nėštumo, nei gyvo naujagimio gimimo tikimybės.

Patarkite moterims, kurioms yra neaiškios kilmės nevaisingumas, turinčioms reguliarius lytinius santykius, bandyti pastoti dvejus metus (į juos gali būti įskaityti vieneri metai iki nevaisingumo tyrimo pradžios), jei jos yra jaunesnės kaip 35 metų amžiaus ir vienerius metus, jei

moterys yra 35 metų arba vyresnės. Tik po to svarstykite pagalbinio apvaisinimo mėgintuvėlyje galimybę.

### **11. Gimdos miomos ir nevaisingumas**

Miomos aptinkamos 5–10 proc. nevaisingų moterų, tik 1–2,4 proc. nevaisingų moterų nevaisingumo priežastis gali būti laikomos gimdos miomos, t. y. tada, kai jokios kitos nevaisingumo priežasties nerandama. Literatūros duomenys apie mokslinius gimdos miomų ryšio su nevaisingumu tyrimus bei įvairių miomų gydymo metodų įtaką vaisingumui yra prieštaringi ir ne visada patikimi, todėl reikalingi nuodugnesni ir didesnės imties tyrimai [24–26].

Užpakalinės gimdos sienelės miomų pašalinimas susijęs su didesne pilvaplėvės sąaugų rizika bei mažesne nėštumo tikimybe [24, 25].

#### **11.1. Miomų, susijusių su nevaisingumu, gydymas**

Rekomendacijos, kada po miomektomijos moteriai galima leisti pastoti, labai priklauso nuo pašalintos miomos lokalizacijos, jos dydžio bei nuo operacijos ypatybių. Manoma, kad 6 mėn. susilaikymo nuo nėštumo planavimo laikotarpis po laparotominės arba laparoskopinės miomektomijos yra saugus, siekiant išvengti tokių su nėštumu ir gimdymu susijusių komplikacijų, kaip gimdos plyšimas dėl rando nepakankamumo [42].

Daugelis pasaulio IVF centrų rekomenduoja atlikti miomektomijas prieš IVF [24–26], kai:

- Miomos submukozinės.
- Intramuralinės miomos deformuoja gimdos ertmę.
- Miomos didesnės kaip 7 cm diametro.
- Gimda didesnė kaip 12 sav. nėštumo dydžio.
- Miomos susijusios su menometroragijomis.
- Moteris gali sau leisti tik vieną IVF ciklą.
- Nėra kitos nepastojimo priežasties, o jaunų moterų nevaisingumas trunka ilgiau kaip dvejus metus.

#### **11.2. Rekomenduojami nevaisingų moterų miomų gydymo metodai**

1. GnRH agonistai nevaisingų moterų miomoms gydyti vargu ar indikuotini, nes miomos greitai atauga, netgi padidėja [27].

2. Subserozinėms miomoms – laparoskopinė miomektomija [24, 25].

3. Intramuralinėms miomoms – laparotomija arba rečiau – laparoskopija [27, 28], nes tikėtina, kad laparoskopinis šios lokalizacijos miomų gydymas didina gimdos plyšimo riziką nėštumo laikotarpiu bei gimdymo metu [28].

4. Submukozinėms miomoms – vieno arba dviejų etapų histeroskopinis gydymas [27]; miomų apimtį galima sumažinti su GnRH agonistais [27].

5. Patikimų duomenų apie kitų miomų gydymo metodų įtaką vaisingumui šiuo metu nepakanka [29].

6. Esant 0 tipo miomai (FIGO klasifikacija), rekomenduojama vienmomentinė histeroskopinė miomektomija, priešoperacinis medikamentinis gydymas neindikuoamas [29].

7. Esant 1 tipo miomai (<3 cm; FIGO klasifikacija), yra dvi galimybės [29]:

- histeroskopinė miomektomija;
- UPA vienas arba du 3 mėn. gydymo kursai ir histeroskopinė miomektomija, jei nepakankamas atsakas į gydymą.

8. Esant 1 tipo miomai (>3 cm; FIGO klasifikacija) arba 2 tipo (FIGO klasifikacija) miomai, UPA gali būti skiriama vieno arba dviejų trijų mėnesinių trukmės gydymo kursams. 1 ir 2 tipo (pagal FIGO klasifikaciją) miomos po šio priešoperacinio gydymo dažnai regresuoja ir tada galima atlikti histeroskopinę miomektomiją [29].

9. Jei miomos yra daugybinės (nuo 2 iki 6) arba skirtingų tipų (2–5 tipų pagal FIGO klasifikaciją), UPA gali būti skiriama vieno arba dviejų trijų mėnesinių trukmės gydymo kursams. Po tokio gydymo gali būti keturios baigtys [29]:

- Miomų sumažėjimas yra labai žymus (>50 proc. tūrio). Gimdos ertmė gydymo metu tampa nedeformuota ir moteris gali planuoti pastoti natūraliai arba atliekant PAB (jei indikuotina).

- Miomų sumažėjimas yra žymus (>25, bet <50 proc. tūrio), bet dėl didelio liekamojo miomų tūrio indikacija chirurginiam gydymui išlieka. Šiuo atveju gali būti atliekama laparoskopinė miomektomija.

- Miomų sumažėjimas yra žymus (>25, bet <50 proc. tūrio), bet gimdos ertmė išlieka deformuota. Šiuo atveju su paciete gali būti aptariamos dvi galimybės: arba prailgintas gydymas

UPA dar dviem kursams arba miomektomija.

- Miomų regresija yra nepakankama. Pasirenkamas chirurginio gydymo metodas, atsižvelgiant į miomų dydį ir lokalizaciją.

## INTRAUTERININĖ INSEMINACIJA

IUI kaip nevaisingumo gydymo būdo nauda šiuo metu išlieka diskutuotina.

IUI indikuotinos, kai [30]:

- Pora negali turėti visaverčių vaginalinių lytinių santykių.
- Kai vyras infekuotas ŽIV ir siekiama sumažinti ŽIV perdavimo riziką (viruso transmisijos tikimybė sumažėja po lytinių ląstelių apdorojimo laboratorijoje).
- Kai nevaisingumui gydyti naudojamos donorinės vyriškosios lytinės ląstelės.

IUI, esant sąlygoms, galėtų būti rekomenduojama, kai dėl kultūrinių, religinių arba socialinių priežasčių nėra primumas pagalbinis apvaisinimas mėgintuvėlyje.

Nepaisant santykinai mažesnio veiksmingumo nei apvaisinimas mėgintuvėlyje, IUI atlikimas gali būti svarstomas kai kuriais neaiškios kilmės nevaisingumo, minimalios/lengvos endometrioze atvejais bei esant nežymiems vyrų spermos kokybės pokyčiams.

### **Svarstant gydymą IUI, rekomenduojama atsižvelgti į šiuos apibendrinimus [46]:**

- Neaiškios kilmės nevaisingumo poroms su palankia savaiminio nėštumo prognoze ateinantiems 12 mėn. (>30 proc.), IUI galima atidėti mažiausiai 6 mėn.
- Jei partnerio spermos kokybė pastoviai bloga, aiškių rekomendacijų dėl IUI šiuo metu nėra (nei prieš, nei už).
- Neaiškios kilmės nevaisingumo poroms IUI nestimuliuotuose cikluose neturėtų būti siūloma, nes ši rekomendacija pagrįsta tik vienu geros metodologijos tyrimu.
- Neaiškios kilmės nevaisingumo poroms, kai partneriui aptinkamas BJSS >10 mln., IUI turėtų būti atliekama stimuliuotuose cikluose, nes tuomet gyvo naujagimio gimimo tikimybė yra didesnė.
- Neaiškios kilmės nevaisingumo poroms, kai partneriui aptinkama >10 mln. judrių spermų ir savaiminio nėštumo prognozė kitiems metams yra mažesnė nei 30 proc., gydymas stimuliuotais IUI ciklais yra pasirinkimo variantas.
- Tikslūs minimalūs spermos koncentracijos bei kokybės parametrai, kurių nepasiekus nuo IUI turėtų būti susilaikoma, šiuo metu nėra nustatyti.
- Neaiškios kilmės nevaisingumo poroms, turinčioms nepalankią savaiminio nėštumo prognozę sekantiems metams (<30 proc.), jei partneriui aptinkamų BJSS viršija 10 mln., mažiausiai trys stimuliuoti IUI ciklai, kainos požiūriu, yra tinkamiausia gydymo priemonė.
- Jei ovuliacijai sukelti skiriamas chorioninis gonadotropinas, IUI gali būti atliekama praėjus 24–40 val. po preparato injekcijos.
- Natūralaus ciklo IUI atliekama kitą dieną po teigiamo LH testo.
- Intrafalopinė spermų perfuzija kaip gydymo metodas neturėtų būti siūloma.
- Dviejų IUI atlikimas vieno ciklo metu neturėtų būti siūlomas.
- Siekiant išvengti daugiavaisio nėštumo, nuo IUI siūloma susilaikyti, kai chorioninio gonadotropino injekcijos arba LH testo metu stebimi daugiau nei du dominuojantys >15 mm folikulai arba daugiau nei penki >10 mm folikulai.
- Jei vartojami gonadotropinai, siūloma naudoti 75 TV ir mažesnę dozę, nes didesnė dozė nedidina nėštumo tikimybės ir siejama su dažnesniu daugiavaisiu nėštumu.
- Klomifeno citratas ir aromatazių inhibitoriai yra priimtina mažų gonadotropinų dozių alternatyva dėl mažesnės kainos ir rečiau pasitaikančio daugiavaisio nėštumo.
- Ovuliacijos stimuliacijos papildymas GnRh agonistais IUI cikluose netikslingas, nes neturi įtakos nėštumų dažniui, didina daugiavaisių nėštumų riziką ir stimuliacijos kainą.
- Siekiant išvengti daugiavaisio nėštumo perteklinių folikulų aspiracija chorioninio gonadotropino injekcijos arba teigiamo LH testo metu galėtų būti alternatyva IUI ciklui nutraukti.
- Jei pora naudojasi gydymu IUI, rekomenduojami ne mažiau kaip trys nuosekliai atliekami IUI ciklai. Šiuo metu nepakanka duomenų apie mažiausią maksimalų IUI ciklų skaičių geriausiam klinikiniam efektui pasiekti.
- Optimali spermų paruošimo technologija, ruošiant vyriškąsias lytines ląsteles IUI, šiuo metu nenustayta.
- Partneriui prieš numatomas IUI procedūras rekomenduojama patikra dėl lytiškai plintančių

infekcijų, ŽIV bei hepatitų, siekiant užkirsti kelią užkrato plitimui laboratorijoje.

- Poros, gydomos IUI, turėtų būti informuojamos apie didesnę prieššlaikinių gimdymų bei mažo gimimo svorio riziką ir vienavaisio, ir daugiavaisio nėštumo atvejais.

Sprendimas taikyti IUI procedūras aptariamam su gydoma pora individualiai, apsvarsčius galimą klinikinę procedūros naudą.

## **SĖKMINGO IVF REZULTATO PROGNOZAVIMAS**

Informuokite pacientus, kad gyvo naujagimio gimimo tikimybė mažėja, kai moteris yra vyresnio amžiaus.

Informuokite pacientus, kad gyvo naujagimio gimimo tikimybė mažėja, kai nesėkmingų IVF bandymų skaičius auga. Pacientai turi būti informuojami, kad IVF gydymas yra sėkmingesnis moterims, kurios jau buvo pastojusios ir (arba) gimdė.

Pacientės turi būti informuojamos, kad idealiu atveju prieš pagalbinio apvaisinimo procedūrų pradžią KMI turi būti tarp 19 ir 30 kg/m<sup>2</sup>. Kai KMI netelpa į šias ribas, sėkmingų pagalbinio apvaisinimo procedūrų tikimybė yra mažesnė.

Poros turi būti informuojamos, kad kasdienis alkoholio vartojimas daugiau kaip vieno alkoholio vienetą per dieną sumažina pagalbinio apvaisinimo procedūrų, įskaitant IVF/ICSI, sėkmės tikimybę.

Poros turi būti informuojamos, kad tiek moters, tiek jos partnerio rūkymas sumažina pagalbinio apvaisinimo procedūrų, įskaitant IVF/ICSI, sėkmės tikimybę.

Poros turi būti informuojamos, kad moters vartojami kofeino turintys produktai nepalankiai veikia pagalbinio apvaisinimo procedūrų, įskaitant IVF/ICSI, sėkmės šansus.

## **MOTERŲ NUKREIPIMO IVF KRITERIJAI [1]**

Tais atvejais, kai pacientams numatoma siūlyti PAB arba konkrečiai IVF, išsamiai aptarkite su jais šių būdų keliamą riziką bei privalumus, remdamiesi mokslo įrodymais, nacionaline ir tarptautine praktika bei Lietuvoje galiojančiais teisės aktais.

Remiantis Lietuvoje galiojančiais teisės aktais, PAB procedūros (t. y. IUI, IVF ir pan.) leidžiamos tik poroms, gyvenančioms registruotoje santuokoje arba registruotoje partnerystėje [30].

PSDF lėšomis gali būti kompensuojami du PAB mėgintuvėlyje ciklai, jei moteris yra ne vyresnė nei 42 metų.

Vienas gydymo ciklas apibrėžiamas kaip laikotarpis, per kurį atliekami veiksmai su moteriškosioms ir vyriškosioms žmogaus lytinėmis ląstelėmis ir embrionais siekiant sukelti moters nėštumą, trunkantis nuo vaistų, reikalingų moters lytinėms ląstelėms subrandinti arba gimdos gleivinei paruošti, skyrimo pradžios iki tyrimų nėštumui nustatyti po embrionų perkėlimo arba vyriškųjų lytinių ląstelių sušvirkštimo į moters kūną dienos [30].

Prieš pagalbinį apvaisinimą su pacientais turi būti nuodugniai aptartos IVF gydymo eigos, gydymo išlaidų, sėkmės tikimybės bei rizikos pacientės ir naujagimio sveikatai ypatybės, kai gydymas atitinkamo amžiaus moteris. Kai vertinama planuojamo IVF gydymo ciklo nėštumo ir gimdymo tikimybė bei būsima šalutinių poveikių rizika, reikia atsižvelgti į visą tos pacientės IVF gydymo patirtį.

Didžiausia pastojimo tikimybė yra per pirmus tris IVF gydymo ciklus. Pacientai turi būti informuojami, kad pastojimo tikimybė tada, kai pirmieji trys IVF gydymo ciklai buvo neefektyvūs, neaiški.

### **IVF indikacijos [30]:**

1. Kiaušintakių patologija – tai nekoreguojami kiaušintakių defektai arba kiaušintakių nebuvimas, kai chirurginis gydymas būtų neveiksmingas.

2. Moteris turi vieną arba abu kiaušintakius, tačiau taikyta kiaušintakių sąauginės patologijos chirurginė operacija buvo neveiksminga, t. y. kai po operacijos moteris iki 35 metų amžiaus nepastojė per 12 mėn., o 35 metų arba vyresnė moteris nepastojė per 6 mėn.

3. Kai moteriai nustatyti ovuliacijos sutrikimai, o ovuliacijos stimuliacija neveiksminga bent šeši ovuliacinius ciklus.

4. Kai moteriai nustatyta III arba IV laipsnio endometriozė. Jeigu operacijos metu diagnozuojama vidutinio ir sunkaus laipsnio endometriozė, porai turėtų būti iš karto siūloma IVF

procedūra.

5. Partneriams diagnozuotas neaiškios kilmės nevaisingumas ir:

- Moteris yra iki 35 metų, o partnerių nevaisingumas trunka ilgiau nei 24 mėn.
- Moteris yra 35 metų arba vyresnė, o partnerių nevaisingumas trunka ilgiau nei 12 mėn.

## IVF GYDYMO METU ATLIEKAMOS PROCEDŪROS [1]

Papildomas gydymas gestagenais arba geriamaisiais kontraceptikais prieš pat kiaušidžių stimuliaciją IVF procedūrai nesumažina gyvo kūdikio gimimo po IVF tikimybę, todėl patariama tokį gydymą rekomenduoti pacientėms, kai reikia suplanuoti IVF simuliaciją taip, kad IVF procedūrų nereikėtų atlikti išieginėmis dienomis, jei nenaudojamas ilgasis kiaušidžių slopinimo protokolas.

Priešlaikinio LH piko prevencijai IVF cikluose taikykite slopinamąjį gydymą su GnRH antagonistais arba su GnRH agonistais.

Gydymo protokolus su GnRH agonistais naudokite tik moterims, kurioms yra maža kiaušidžių perstimuliacijos sindromo rizika.

Kai IVF gydymui vartojami GnRH agonistai, rinkitės ilguosius kiaušidžių slopinimo protokolus.

Ilgieji GnRH agonistų protokoliai tinka jaunesnėms moterims, turinčioms normalų kiaušidžių rezervą ir normalaus KMI, bet tik tom, kurioms yra maža kiaušidžių perstimuliacijos sindromo rizika.

Vyresnio amžiaus pacientėms, taip pat pacientėms, kurių mažas kiaušidžių rezervas arba pacientėms su didele kiaušidžių perstimuliacijos rizika rekomenduojamas GnRH antagonistų protokolas.

IVF procedūroms naudokite kiaušidžių stimuliacijos protokolus. Nesiūlykite IVF natūraliame, t. y. nestimuliuotame cikle.

IVF arba ICSI procedūros natūraliame cikle atliekamos itin retais atvejais. Galimos IVF arba ICSI procedūros natūraliame cikle indikacijos: mažas kiaušidžių rezervas ar pacientė atsisako kiaušidžių stimuliacijos.

IVF gydymui naudokite iš šlapimo išskirtus arba rekombinantinius gonadotropinus.

Kai IVF gydymui naudojate gonadotropinus:

1. Individualizuokite pradinę folikulus stimuliuojančių hormonų dozę, remdamiesi sėkmę apsprendžiančiais veiksniais:

- amžius;
- KMI;
- PK požymiai;
- kiaušidžių funkcinis rezervas.
- ankstesnių gydymų, skiriant gonadotropinus, rezultatai.

2. Nevartokite didesnės nei 450 TV/d. folikulus stimuliuojamųjų hormonų dozės [43].

Taikykite ultragarsinę stebėseną su arba be estradiolio (E2), LH ir progesterono tyrimais, kad pagerėtų kiaušidžių stimuliacijos veiksmingumas bei saugumas.

Informuokite moteris, kad klomifenu stimuliuotų ir gonadotropiniais stimuliuotų IVF ciklų nėštumų dažnis yra didesnis nei „natūralių ciklų“ IVF.

Silpno atsako pacientėms gydymas dehidroepiandrosteronu arba testosteronu prieš ovuliacijos stimuliaciją gali būti siejamas su dažnesniais gimdymais ir dažnesniais nėštumais [47].

IVF gydymo metu siūlykite iš šlapimo išskirtą arba rekombinantinį žmogaus chorioninį gonadotropiną galutiniam kiaušialąsčių subrendimui ir ovuliacijai sukelti.

Gydytojai, stimuliuojantys kiaušides su gonadotropiniais, turi turėti parengtus protokolus, kurie padėtų išvengti, diagnozuoti bei gydyti kiaušidžių perstimuliacijos sindromą, taip pat juos gerai išmanyti.

Dalinio *zona pellucida* pašalinimo procedūros (*angl. assisted hatching*) nerekomenduojamos, nes jų rezultatai nerodo, jog tai padidina nėštumų dažnio. Embriai turėtų būti įsodinami į moters gimdą transabdominalinio ultragarso kontrolėje, nes tai padidina nėštumų dažnį.

Nerekomenduojama įsodinti embrionų į gimdą, kai endometriumas yra plonesnis nei 5 mm, nes tokiais atvejais pastojimas yra mažai tikėtinas. Tačiau atlikta tyrimų, paneigiančių tokią griežtą

nuostata<sup>4</sup>.

Moteris reikia informuoti, kad gulėjimas lovoje po embriono įsodinimo į gimdą nepagerina IVF gydymo rezultatų, nepriklausomai nuo gulėjimo trukmės.

Embrionų kokybę jų dalijimosi bei blastocistos stadijoje reikėtų vertinti pagal Klinikinių embriologų asociacijos, „NICE clinical guideline 156. Fertility Assessment and treatment for people with fertility problems. Issued: February 2013“<sup>5</sup>, „An ESHRE SIG Embryology Initiative, Atlas of human embryology, From Oocytes To Preimplantation Embryos, M. Cristina Magli, Gayle Jones, Kersti Lundin, Etienne Van den Abbeel 2012“ <http://materials.dbio.uevora.pt/BD/Intro/Atlas.pdf> [31] ir kitų kompetingų institucijų siūlomus kriterijus.

Kadangi daugiavaisis nėštumas, ypač po IVF gydymo, yra susijęs su didele naujagimių ligų, neįgalumo bei mirtingumo rizika, o taip pat su padidėjusia rizika jų motinoms, atsižvelgiant į moters amžių, embrionų kokybę bei ankstesnių IVF ciklų rezultatus, būtina įsodinti į gimdą galimai mažesnių embrionų kiekį.

Todėl, tais atvejais, kai:

- Moteris yra jaunesnė nei 36 metų ir IVF atliekamas pirmą kartą bei yra aukščiausios kokybės embrionai, į gimdą rekomenduojama įsodinti ne daugiau dviejų embrionų.

- 36–42 metų amžiaus moterims ir jaunesnėms kaip 36 metų moterims, kurioms anksčiau vienas ar du IVF ciklai buvo nesėkmingi arba embrionai nėra aukščiausios kokybės, rekomenduojama į gimdą įsodinti ne daugiau kaip tris embrionus.

- Kai į gimdą planuojama įsodinti daugiau kaip vieną embrioną, moterį bei jos partnerį būtina informuoti apie tai, kad daugiavaisis nėštumas, ypač po IVF gydymo, yra susijęs su didele naujagimių ligų, neįgalumo bei mirtingumo rizika, taip pat su padidėjusia sunkių sveikatos sutrikimų rizika jų motinoms.

Remiantis Lietuvoje galiojančiais teisės aktais, visi besivystantys embrionai, likę po embrionų įsodinimo į apvaisinimos moters gimdą, turi būti šaldomi ir saugomi.

Pasiūlykite progesteroną liuteininės fazės palaikymui po IVF gydymo.

Nesiūlykite rutiniškai žmogaus chorioninio gonadotropino liuteininės fazės palaikymui po IVF gydymo, nes tai didina kiaušidžių perstimuliacijos sindromo riziką.

Informuokite moteris, kad bet kokio liuteininę fazę palaikamojo gydymo neverta tęsti po aštuntos nėštumo savaitės, nes tai neturi įtakos tolesniems gydymo rezultatams.

Nepakanka įrodymų, kad būtų galima rekomenduoti gametų arba zigotų įsodinimą į kiaušintakius kaip alternatyvą IVF, kai gydomas neaiškios kilmės arba vyriškosios kilmės nevaisingumas.

## ICSI INDIKACIJOS [30]

### ICSI indikuotina, jei yra bet kuri iš šių sąlygų:

1. Bent dviejuose spermos tyrimuose yra nustatyta nepakankama vyriškųjų lytinių ląstelių koncentracija ir (arba) judrumas.

2. Bent dviejuose spermos tyrimuose yra nustatyta normali spermatozoidų koncentracija, tačiau morfologiškai normalių formų yra arba buvo mažiau nei 4 proc.

3. Vyriškosios lytinės ląstelės gautos TESA būdu.

4. Vyriškosios lytinės ląstelės gautos iš lytinių ląstelių banko ir jų gyvybingumas žymiai sumažėjęs.

5. Ankstesnio IVF ciklo metu savaime apvaisino mažiau nei 50 proc. visų moteriškųjų lytinių ląstelių.

6. Ankstesnio IVF ciklo metu gauta daugiau nei 10 proc. polispermio apvaisinimo embrionų.

7. Teisės aktuose nurodytais atvejais reikalinga PGD.

8. Naudojamos lytinių ląstelių banke saugotos moteriškosios lytinės ląstelės.

Poros turi būti informuojamos, kad ICSI gali padidinti apvaisinimo tikimybę, bet nepadidina gyvo naujagimio gimimo tikimybės tada, kai apvaisinimas jau yra įvykęs arba vyksta ir be ICSI.

<sup>4</sup> Ne visų ekspertų pripažįstama nuostata: žr.: LIUKE, Hartman M, Hartman A, Luo Z-C, Mahutte N. The impact of thin endometrium lining on fresh and frozen–thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers. Human reproduction, 2018.

<sup>5</sup> Žr.: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG156>



Prieš apsisprendžiant dėl ICSI, poros turi būti papildomai ištirtos, kad būtų nustatyta diagnozė bei atsirastų galimybė informuotai diskutuoti apie šio gydymo tikslingumą bei tikėtinus rezultatus.

Prieš ICSI procedūrą reikia aptarti su ja susijusias genetines problemas ir rizikas. Kai vyro nevaisingumas susijęs su žinomomis arba įtariamomis genetinėmis problemomis, poroms turi būti pasiūlyta genetinė konsultacija bei ištyrimas.

Kai ICSI atliekamas dėl sunkaus laipsnio spermos patologijos arba neobstrukcinės azoospermijos, vyro kariotipas turėtų būti ištirtas.

„Y“ chromosomos mikrodelecijų tyrimas neturėtų tapti rutina, ruošiantis ICSI. Nepaisant to, tikėtina, kad didelė vyrų nevaisingumo priežasčių dalis susijusi su „Y“ chromosomoje esančių genų, dalyvaujančių spermatogenezės reguliacijoje, defektais, todėl poras apie tai reikia informuoti. Su nevaisingomis poromis, kurių palikuonims yra reali genolinių bei chromosominių sutrikimų perdavimo rizika, aptarkite PGD galimybę.

## **PREIMPLANTACINĖ GENETINĖ DIAGNOSTIKA (PDG)**

PGD tikslas – sumažinti paveldimų ligų perdavimo palikuoniams riziką. Dėl PDG tikslingumo sprendžia konsiliumas, kuriame dalyvauja gydytojas genetikas, gydytojas akušeris ginekologas ir embriologas.

### **Preimplantacinės genetinės diagnostikos indikacijos [30]:**

1. Vienas arba abu partneriai serga paveldima liga, kuri sukelia didelę negalią.
2. Vienas arba abu partneriai yra monogeninės mutacijos nešiotojai.
3. Vienas arba abu partneriai yra chromosomų aberacijos nešiotojai.
4. Yra embriono spontaninės monogeninės mutacijos ir (arba) chromosomų aberacijos rizika.

Didelę negalią sukeliančia liga laikomas sveikatos sutrikimas, atitinkantis bent vieną iš šių kriterijų:

- tai yra sunkų nuolatinį neįgalumą sukeliantis sveikatos sutrikimas;
- tai yra gyvybei gresiantis sveikatos sutrikimas.

## **ILGALAIKĖS<sup>6</sup> PAGALBINIO APVAISINIMO BŪDŲ PASEKMĖS NEVAISINGŲ MOTERŲ BEI JŲ VAIKŲ SVEIKATAI [1]**

Suteikite moterims, kurios ruošiasi kiaušidžių funkcijos stimuliacijai bei ovuliacijos indukcijai, naujausią informaciją apie ilgalaikes tokio gydymo pasekmes sveikatai.

Informuokite moteris, kurioms siūloma kiaušidžių funkcijos stimuliacija bei ovuliacijos indukcija, apie tai, kad:

- Nerasta tiesioginio šio gydymo ryšio su invaziniu vėžiu.
- Nerasta šio gydymo ryšio su sveikatos sutrikimais, įskaitant ir vėžį, išsivysčiusiais vaikams, gimusiems po ovuliacijos indukcijos, kai jie buvo stebimi per trumpą<sup>7</sup> bei vidutinės trukmės laikotarpį.

- Informacija apie ilgalaikes moterų ir vaikų sveikatos pasekmes dar yra kaupimo stadijoje.

Naudokite kiaušidžių funkcijos stimuliacijos bei ovuliacijos indukcijos medikamentus mažiausiomis veiksmingomis dozėmis ir galimai trumpiausią laiką.

Suteikite moterims, kurios ruošiasi IVF su arba be ICSI, naujausią informaciją apie ilgalaikes tokio gydymo pasekmes sveikatai, įskaitant daugiavaisio nėštumo pasekmes.

Informuokite moteris, kad absoliuti ilgalaikių IVF su arba be ICSI gydymo pasekmių rizika yra maža, tačiau negalima atmesti nežymiai padidėjusios paribinio piktybiškumo kiaušidžių navikų tikimybės.

Informuokite asmenis, kurie ruošiasi IVF su arba be ICSI, kad absoliuti vėlyvųjų gydymo

---

<sup>6</sup> Ilgalaikėmis arba tolimosiosiomis pasekmėmis laikomos tos pasekmės, kurios pasireiškia arba išryškėja vėliau kaip po 20 metų po gydymo arba gimimo.

<sup>7</sup> Terminų „trumpalaikio bei vidutinės trukmės laikotarpių sveikatos sutrikimai“ reikšmė „NICE clinical guideline 156. Fertility Assessment and treatment for people with fertility problems...“ tiksliau nėra aptarta. Taigi reikėtų laikyti, kad tai sutrikimai, kurie išsivysto arba pastebimi tuoj po gydymo ciklo arba po naujagimio gimimo, ar kiek vėliau, bet ne vėliau kaip per 20 metų.

pasekmių rizika vaikams, kurie gimsta iš IVF, yra maža.

## GYVO KŪDIKIO GIMIMO TIKIMYBĖ PO VIENO IVF GYDYMO CIKLO:

- 20 proc. arba didesnė, kai moterys yra 23–35 metų amžiaus [3].
- 15 proc., kai moterys yra 36–38 metų amžiaus [3].
- 10 proc., kai moterys yra 39 metų amžiaus [3].
- 6 proc., kai moterys yra 40 metų amžiaus ir vyresnės [3].
- Jaunesnėms nei 23 metų amžiaus moterims IVF retai reikalingas, todėl stinga duomenų apie IVF veiksmingumą šios amžiaus grupės moterims [3].
- Poros turėtų būti informuotos, kad pastojimo tikimybė išlieka maždaug vienoda pirmųjų trijų IVF ciklų metu. Po to pastojimo tikimybė yra mažiau aiški [3].

## LITERATŪRA

1. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Fertility: Assessment and treatment for people with fertility problems. NICE clinical guideline 156. Issued: February 2013. Last updated September 2017. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG156>
2. **Dumbliauskienė M, Raulušonytė N.** Šeima Lietuvoje 1989–2001 m. teritoriniu aspektu. Prieiga per internetą: [http://www.lmaleidykla.lt/publ/1392-1096/2004/2/Geo\\_034\\_40.pdf](http://www.lmaleidykla.lt/publ/1392-1096/2004/2/Geo_034_40.pdf) [žiūrėta: 2014-06-16].
3. ESHRE. ART fact sheet. Press information. Updated 18 February 2018.
4. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Fertility: Assessment and treatment for people with fertility problems. National Institute for Clinical Excellence: Guidance. London (UK): RCOG Press; 2004 Feb. p. 236. Available at: <http://www.rcog.org.uk>
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Statement on later maternal age. London: RCOG; 2009.
6. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Optimizing natural fertility: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2017; 107(1):52–8.
7. **Girum T, Vasie A.** Return of fertility after discontinuation of contraception: a systematic review and meta-analysis. *Contracept Reprod Med.* 2018; 3:9. doi:10.118/s40834-018-0064-y.
8. **Daling JR, Spadoni LR, Emanuel I.** Role of induced abortion in secondary infertility. *Obstet Gynecol.* 1981; 57(1):59-61.
9. **Huggins GR, Cullins VE.** Fertility after contraception or abortion. *Fertil Steril.* 1990; 54(4): 559-73.
10. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. National Evidence-Based Clinical Guidelines. The care of women requesting induced abortion. London: RCOG Press; September 2004.
11. World Health Organization. Safe abortions: technical and policy guidance for health care systems. Geneva: WHO; 2003. Available at: <http://www.who.int/whr/2005/chapter3/en/index4.html>
12. Background Notes on Measures The alcohol content of drinks. Available at: <http://www.cleavebooks.co.uk/dictunit/notes6.htm>
13. **Gameiro S, Boivin J, Dancet E.** ESHRE guideline: routine psychosocial care in infertility and medically assisted reproduction-a guide for fertility staff. *Hum Reprod.* 2015; 30(11):2476–85.
14. WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva: WHO; 2010. Available from: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547789\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547789_eng.pdf)
15. **Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al.** 2017 Guidelines of American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid.* 2017; 27(3):315-405. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>.
16. **Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L; ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition.** ESHRE consensus on the definition of „poor response“ to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2011; 26(7):1616-24.
17. **Lim CP, Hasafa A, Bhattacharya S, Maheshvari A.** Should a hysterosalpingogram be a first-line investigation to diagnose female tubal subfertility in the modern subfertility workup? *Hum Reprod.* 2011; 26(5):967-71.

- 18. Deans R, Abbot J.** Review of intrauterine adhesions. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010; 17(5):555-69.
- 19. Bosteels J, Weyers S, Puttemans P, Panayotidis C, Van Herendael B, Gomel V, et al.** The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2010; 16(1):1-11.
- 20.** International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome (PCOS). ESHRE; 2018. Available at: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Polycystic-Ovary-Syndrome>
- 21.** Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril.* 1997; 67(5):817-21.
- 22.** American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis. A guide for patients, revised 2012. Available from: [http://www.asrm.org/uploadedfiles/asrm\\_content/resources/patient\\_resources/fact\\_sheets\\_and\\_info\\_booklets/endometriosis.pdf](http://www.asrm.org/uploadedfiles/asrm_content/resources/patient_resources/fact_sheets_and_info_booklets/endometriosis.pdf). [Accessed 08-21-2014].
- 23. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al.** ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014; 29(3):400-12.
- 24. Donnez J, Jadoul P.** What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod.* 2002; 17(6):1424-30.
- 25. Martin D.** Myomata and infertility. *Curr Womens Health Rep.* 2003; 3(5):384-8.
- 26. Rackow BW, Arici A.** Fibroids and IVF: Which comes first? In: Ben-Rafael Z, Creatsas G, Shogam Z, editors. *Controversies in obstetrics, gynecology and infertility.* New York, NY: Oren Publisher Ltd.; 2005. p. 162-74.
- 27. Gutmann JN, Corson SL.** GnRH analogue therapies prior to myomectomy /hysterectomy. 5th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility. Las Vegas; 2004.
- 28. Jakiel G, Sobstyl M, Swatowski D.** Spontaneous uterine rupture during delivery in a patient who had previously undergone laparoscopic myomectomy. *Gynaecol Endosc.* 2002; 11(5):315-7.
- 29. Donnez J, Donnez O, Dolmans MM.** With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice? *Fertil Steril.* 2014; 102(3):640-8.
- 30.** Pagalbinio apvaisinimo paslaugų teikimo ir jų apmokėjimo PSDF biudžeto lėšomis tvarkos aprašas. Patvirtintas Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2016-12-20 įsakymu Nr. V-1452. TAR. 2016-12-23, Nr. 29271.
- 31. Magli MC, Jones GM, Lundin K, Van den Abbeel E, editors; An ESHRE SIG Embryology Initiative.** Atlas of human embryology. From oocytes to preimplantation embryos. *Hum Reprod.* 2012; 27(Suppl 1). Available from: <http://materiais.dbio.uevora.pt/BD/Intro/Atlas.pdf>
- 32. Kuohung W, Hornstein MD.** Causes of female infertility. *UpToDate.* 2014. Available at: <http://www.nordfertility.com/en/articles/causes-of-female-infertility>
- 33. Dohle GR, Diemer T, Giwercman A, Jungwirth A, Kopa Z, Krausz C.** Causes of male infertility. European Association of Urology Guidelines on male infertility. European Association of Urology; 2010. Available at: <http://www.nordfertility.com/en/articles/causes-of-male-infertility>
- 34. Eijkemans MJ, van Poppel F, Habbema DF, Smith KR, Leridon H, te Velde ER.** Too old to have children? Lessons from natural fertility populations. *Hum Reprod.* 2014; 29(6):1304-12.
- 35. Wesselink AK, Rothman KJ, Hatch EE, Mikkelsen EM, Sørensen HT, Wise LA.** Age and fecundability in a North American preconception cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 217(6):667.e1-667.e8.
- 36. Barnhart KT, Schreiber CA.** Return to fertility following discontinuation of oral contraceptives. *Fertil Steril.* 2009; 91(3):659-63.
- 37. Boivin J, Appleton TC, Baetens P, Baron J, Bitzer J, Corrigan E, et al.** Guidelines for counselling in infertility: Outline version. *Hum Reprod.* 2001; 16(6):1301-4.
- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al.** Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018; 33(9):1602-18.
- 38. Tsiami A, Chaimani A, Mavridis D, Siskou M, Assimakopoulos E, Sotiriadis A.** Surgical treatment for hydrosalpinx prior to in vitro fertilization embryo transfer: a network meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 48(4):434-45.
- 39. Cohen A, Almog B, Tulandi T.** Hydrosalpinx sclerotherapy before in vitro fertilization: systematic

review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018; 25(4):600-7. doi: 10.1016/j.jmig.2017.12.004.

40. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012; 98(3):591–8.

41. Delivery after myomectomy (query bank). Remove: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists - RCOG source - 10 March 2016.

42. van Tilborg TC, Torrance HL, Oudshoorn SC, Eijkemans MJC, Koks CAM, Verhoeve HR, et al. Individualized versus standard FSH dosing in women starting IVF/ICSI: an RCT. Part 1: The predicted poor responder. *Hum Reprod.* 2017; 32(12):2496–505.

43. ESHRE. ART fact sheet. Press information. Updated 18 February 2018.

44. Cao H, You D, Yuan M2, Xi M. Hysteroscopy after repeated implantation failure of assisted reproductive technology: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018; 44(3):365-73. doi: 10.1111/jog.13571.

45. Cohlen B, Bijkerk A, Van der Poel S, Ombelet W. IUI: review and systematic assessment of the evidence that supports global recommendations. *Hum Reprod Update.* 2018; 24(3):300-19.

46. Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS, Kroon B. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (11):CD009749. doi: 10.1002/14651858. CD009749.pub2.

---

## METODIKĄ PARENGUSIOS DARBO GRUPĖS NARIŲ SĄRAŠAS

Metodiką parengė Lietuvos akušerių ginekologų draugijos valdybos sudaryta specialistų darbo grupė.

### Metodiką sukūrė:

**dr. V. Klimas** – darbo grupės vadovas (*Vilniaus Universiteto ligoninė Santaros klinikos, UAB „Northway medicinos centrai“*)

**doc. E. Drejerienė** – darbo grupės narė (*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, MA Akušerijos ir ginekologijos klinika, Reprodukcinės medicinos centras, centro vadovė*)

**gyd. Rimantas Gričius** – darbo grupės narys (*Vilniaus Universiteto ligoninė Santaros klinikos, Santaros vaisingumo centras, centro vadovas; UAB „Baltijos ir Amerikos terapijos ir chirurgijos klinika“*)

**dr. A. Amšiejienė** – darbo grupės narė (*Vilniaus Universiteto ligoninė Santaros klinikos; UAB „Vaisingumo klinika“*)

**gyd. R. Žiobakas** – darbo grupės narys (*UAB „Northway medicinos centrai“*)

**gyd. R. Baušytė** – darbo grupės narė (*Vilniaus Universiteto ligoninė Santaros klinikos*)

**medicinos psichologė Evelina Sabaitytė** – darbo grupės narė (*Vilniaus Universiteto ligoninė Santaros klinikos*)

### Metodikos recenzentai:

**doc. Mindaugas Šilkūnas** (*Vilniaus Universiteto Medicinos fakultetas; Vilniaus Universiteto ligoninė Santaros klinikos, Akušerijos ir ginekologijos centras*)

**prof. Laima Maleckienė** (*Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, MA Akušerijos ir ginekologijos klinika*)

**Metodika patvirtinta** Lietuvos akušerių ginekologų draugijos valdybos 2019 m. kovo 14 d. posėdyje. Protokolo Nr. XI.12.