

NEVAISINGUMO DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO METODIKA

1. BENDROJI DALIS

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

1.1. Problemos apžvalga ir aktualumas bei „Nevaisingumo diagnostikos ir gydymo metodikos“ (toliau – Metodika) poreikio pagrindimas.

Šeimų nevaisingumas paliečia 10–15% šeimų arba maždaug kas septintą šeimą. (1). Kadangi Lietuvoje yra apie 1 mln. šeimų (2), susidaro maždaug Klaipėdos gyventojų dydžio nevaisingų šeimų grupė. Efektyvus nevaisingumo gydymas gali turėti svarbią reikšmę ne tik patiems individams, bet ir visuomenės socialiniams bei demografiniams rodikliams. Tuo tarpu neracionalus ištyrimas bei neefektyvus 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.

Lietuvoje epidemiologinių nevaisingumo priežasčių tyrimų nėra padaryta, tačiau pvz.: Didžiojoje Britanijoje šeimų nevaisingumo priežastys pasiskirsto taip (1):

- ovuliacijos sutrikimai – 25 %;
- kiaušintakių pakenkimai - 20 %;
- gimdos ir pilvaplėvės pakitimai – 10 %;
- priežastys vyro organizme – 25 %;
- neaiškios kilmės nevaisingumas – 25 %;
- ir moters ir vyro vaisingumo sutrikimai vienu metu – 40%;

Kadangi vienu metu gali būti ne viena nepastojimo priežastis, visų procentinių dalių suma yra didesnė negu 100 %.

Tikėtina, kad pastojimui gali kliudyti endometriumo, lytinių ląstelių bei embriono vystymosi sutrikimai, taip pat endometrioze bei kiti patologiniai pilvaplėvės pokyčiai (1).

Yra daug faktorių ir ligų, kurios gali sutrikdyti pastojimą, todėl labai svarbus kryptingas nevaisingos poros ištyrimas, kuris apima:

- spermos tyrimą,
- ovuliacijos įvertinimą,
- kiaušintakių pakenkimo bei gimdos patologijos diagnostiką, o taip pat
- tyrimus dėl lytinių takų infekcijų, tokių kaip *Chlamydia trachomatis* ir
- imuninio atsparumo raudonukei ištyrimą (1).

Kai nevaisingumo diagnozė nustatyta, yra trys pagrindiniai gydymo keliai (1):

- medikamentinis vaisingumą atstatantis gydymas (pvz. medikamentinė ovuliacijos indukcija);
- chirurginis nevaisingumo priežasčių šalinimas (pvz. : laparoskopinis endometrioze židinių bei sąaugų m. dubenyje šalinimas);
- pagalbinių apvaisinimo būdai (= PAB), kai naudojamos priemonės, įgalinančios pastoti ne lytinių santykių metu. PAB dažniausiai susiję su ekstrakorporalinėmis gametų bei embrionų manipuliacijomis.

1.2. Metodikos mokslinis pagrindimas

Šiuolaikinių diagnostikos ir gydymo metodų klinikinį efektyvumą bei saugumą įrodo eksperimentinių bei klinikinių tyrimų rezultatai. Šių „Metodikų“

pagrindas - „**NICE clinical guideline 156**. Fertility Assessment and treatment for people with fertility problems. Issued: February 2013“ (1) bei ankstesnis, t.y. – 2004 m., jų variantas (3).

Anksčiau, pvz. 2004 m. NICE metodikose būdavo tiksliai nurodomas atskirų rekomendacijų stiprumas (raidėmis nuo „A“ iki „GMP“) priklausomai nuo to, kokio lygio įrodymais rekomendacijos būdavo pagrįstos (3). Šios „Metodikos“ sukurtos remiantis visų pirma „**NICE clinical guideline 156**. Fertility Assessment and treatment for people with fertility problems. Issued: February 2013“ (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.

1.3. Naudojamos santrumpos

AMH – antimiulerinis hormonas.

CC – kломifeno citratas.

DUL – dubens uždegiminė liga.

EFS – ertminių folikulų skaičius (abiejose kiaušidėse).

FSH – folikulus stimuliuojantis hormonas.

GnRH – gonadotropinus atpalaiduojantis hormonas.

ICSI – intracitoplazminė spermatozoido injekcija, vienas iš IVF būdų.

IU/d. – tarptautinių vienetų dozė vienai dienai (vaistų dozavimo būdas).

IUI – vienas pagalbinio apvaisinimo būdų, intrauterininė inseminacija specialiai paruošta vyro / partnerio sperma.

IVF – vienas iš pagalbinio apvaisinimo būdų - pagalbinis apvaisinimas mėgintuvėlyje su embriono perkėlimu į gimdą.

KMI – kūno masės indeksas [kg/m^2].

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.

PK – policistinės kiaušidės.

PKS – policistinių kiaušidžių sindromas.

Prl – prolaktinas.

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

Prg – progesteronas.

PSO – Pasaulio sveikatos organizacija.

SAM – Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerija

TESA – testikulinė spermatozoidų aspiracija, vienas iš IVF būdų.

UPA - ulipristalio acetatas.

ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas, AIDS sukėlėjas.

1.4. Metodikos paskirtis, tikslas ir peržiūrėjimo terminas

Metodika nėra nei mokymosi priemonė, nei vadovėlis. Ji skirta profesionalams, t. y. nevaisingumo srityje besispecializuojantiems gydytojams akušeriams ginekologams. Tikslas: geriausiais šiuo metu prieinamais įrodymais pagrįstų šeimų nevaisingumo ištyrimo 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 peržiūrėta ne vėliau kaip po 5 metų, t. y. 2019 m.

2. NEVAISINGOS POROS TYRIMAS BEI GYDYMAS

2.1. Nevaisingumo apibrėžimas ir pradinis konsultavimas

Bendroje populiacijoje 80% jaunesnių nei 40 m. moterų pastoja per pirmus metus, jei nevartoja kontracepcijos ir turi reguliarius lytinius santykius. Iš tų porų, kurios nepastoja pirmais metais, daugiau nei pusė pastoja antrais metais (akumuliacinis nėštumų dažnis viršija 90%) (1).

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

Pora laikoma nevaisinga ir pradeda tirti bei gydyti, jeigu, gyvendama reguliariu lytinį gyvenimą ir nevartodama jokių apsaugojimo nuo nėštumo priemonių, negali pastoti per vienerius metus (1, 3).

Išimtis: jeigu moteris yra 36 m. amžiaus ar vyresnė ar yra kokios nors aiški nevaisingumą galinti sąlygoti priežastis, pvz., mėnesinių ciklo sutrikimai, galaktorėja, praeityje buvę lyties organų uždegimai, traumos, operacijos, taikytas spindulinis ar chemoterapinis gydymas ir pan., ištyrimą dėl nevaisingumo rekomenduojama pradėti anksčiau (1).

Didžiausia tikimybė pastoti yra tada, kai pora nenaudoja jokių kontracepcijos metodų ir turi reguliarius lytinius santykius be jokių nenatūralių pertraukų¹ 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 pastojimo galimybes, todėl nėra rekomenduojamas (1, 3).

Nėra jokių patikimų mokslinių įrodymų, jog, kai pastojimas planuojamas po ilgalaikio kontracepcijos vartojimo, reikalinga kokios nors „organizmo išsivalymo“ pertrauka. Tai tik Lietuvoje vis dar populiarus mitas. Priešingai: hormoninės kontracepcijos (tablečių, pleistrų, makšties žiedų, hormoninių gimdos spiralių, implanrų) vartojimas gali padidinti pastojimo tikimybę moterims su ovuliacijos sutrikimais, jei bandoma pastoti iš karto po kontraceptinio poveikio išnykimo, todėl tokioms moterims yra daugiau galimybių pastoti per pirmuosius kelis mėnesius po hormoninės kontracepcijos vartojimo (4).

Nėra jokių patikimų mokslinių įrodymų, jog saugiai atliktas pirmo ar bet kurio kito nėštumo nutraukimas sukeltų padidėjusią nevaisingumo riziką (5, 6, 7, 8).

Moterų vaisingumas mažėja joms senstant², vyrų vaisingumo priklausomybė nuo amžiaus nėra tiksliai nustatyta (1, 3, 9).

¹Natūralios pertraukos – pertraukos per menstruacinių kraujavimų dienas.

²Detalesnes žinias apie tai, kaip moters amžius įtakoja jos vaisingumą bei nevaisingumo gydymo, įskaitant ir IVF, rezultatus, galima surasti internete, metodikos *NICE clinical guideline 156. Fertility Assessment and treatment for people with fertility problems. Issued: February 2013.* (1) prieduose, žr.: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG156>

Nėštumu suinteresuoti asmenys, kurių profesinė veikla yra susijus su sveikatai kenksmingų faktorių veikimu, turėtų būti konsultuojami apie galimai nepalankų šių faktorių poveikį tiek vyrų, tiek moterų vaisingumui (1).

Nėštumu suinteresuoti asmenys, naudojantys 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 sav. 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 apsigimimai arba moteris nėštumo metu 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 vaisingumo skatinimui 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 šios vakcinacijos reikia nepastoti ne mažiau kaip vieną mėnesį ((1).

Nėščios moterys lengviau užsikrečia ir sunkiau serga gripu, o gripo virusas kelia rimtą riziką pačios nėščiosios sveikatai bei sukelia vaisiaus apsigimimus ir persileidimus. Prieš sergamumo gripu 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 ar du alkoholio vienetų³ per dieną ir ne dažniau kaip 1–2 kartus per savaitę be intoksikacijos epizodų, vaisiaus pakenkimo rizika nedidelė (1).

Nėra patikimų įrodymų, kad gėrimų, turinčių kofeino (kavos, arbatos ir kolas) vartojimas turi poveikį vaisingumui ar nevaisingumo gydymui (1).

Jei vyrai vartoja ne daugiau, kaip 2–3 alkoholio vienetus per dieną, tai alkoholis vargu ar turi įtakos jų vaisingumui (1,10).

Piktnaudžiavimas alkoholiu blogina spermos kokybę (1).

Tiek aktyvus, tiek pasyvus rūkymas mažina moterų vaisingumą (1).

Yra ryšys tarp rūkymo ir spermos kokybės (nors tiksli rūkymo įtaka vyrų vaisingumui nėra aiški): metus rūkyti pagerėja bendra organizmo sveikata (1).

Jei moterų $KMI \geq 30$, joms reikia ilgesnio laiko tarpo, kad pastotų (1).

Jei moterų $KMI \geq 30$ ir nevyksta ovuliacija, svorio numetimas didina nėštumo šansus (1).

Jei moterims, kurių $KMI < 19$, yra sutrikęs menstruacinis ciklas ar mėnesinių nėra, jos turi būti informuojamos, kad svorio prieaugis galimai padidins nėštumo tikimybę (1).

Vyrų, kurių $KMI \geq 30$, vaisingumas gali būti sumažėjęs (1).

³ Vienas alkoholio vienetas (Didžiojoje Britanijoje) – atitinka maždaug 7,9 g svorio arba 10 ml tūrio absoliutaus etilo, t.y. apie 190 ml 5,2 proc. stiprumo alaus arba apie 83 ml 12 proc. vyno arba 20 ml 40 proc. stipriųjų gėrimų (10).

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

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

2.2. Nevaisingumo priežasčių ištyrimas

Nevaisingumo ištyrimo bei gydymo taktika turi atitikti patologijos rūšį bei sunkumą, taip pat turi būti atsižvelgiama į moters amžių, kadangi nuo 36 m. dėl amžiaus pakitimų kasmet sparčiai mažėja pastojimo tikimybė bei auga savaiminių persileidimų ir apsigimimų rizika.

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

Moterys turėtų būti informuotos, kad PAB rezultatus sąlygoja moters amžius. 23–39 metai laikomi optimaliu amžiumi PAB procedūroms (1).

2.3. Nevaisingų vyrų ištyrimas ir gydymas

2.3.1. Spermos tyrimas

Spermos tyrimo rezultatai turi būti vertinami atsižvelgiant į *PSO rekomenduojamas spermos rodiklių normas* (1, 11):

tūris: 1,5 ml ar daugiau;

pH: 7,2 ar daugiau;

koncentracija: 15 mln./ml ar daugiau;

bendras spermatozoidų skaičius: iš viso 39 mln. spermatozoidų ejakuliate ar daugiau;

judrumas: 40 % bendras judrumas (pirmyneigis ir judančių vietoje) ar daugiau.

Pirmyneigis judrumas 32 % ar daugiau;

gyvybingumas: 58 % ar daugiau gyvų spermatozoidų;

morfologija: ne mažiau kaip 4 % normalios morfologijos spermatozoidų.

Jeigu pirmasis spermos tyrimas yra nenormalus, tyrimą rekomenduojama kartoti (1).

Pakartotiną tyrimą geriausia atlikti po 3 mėnesių, nes per šį laiką baigiasi visas spermatozoidų formavimosi ciklas. Jei nustatyta rimta patologija, pvz. azoospermija ar sunki oligozoospermija, tyrimas turi būti kartojamas kuo anksčiau. (1, 3).

Nerekomenduojama tirti antisperminius antikūnius, nes jų įtaka vaisingumui neaiški, o sisteminio gydymo kortikosteroidais efektyvumas nėra įrodytas (1, 3).

Spermos - gimdos kaklelio gleivių, (vadinamieji sueities arba postkoitiniai) mėginiai nerekomenduojami, nes neturi prognostinės reikšmės būsimam pastojimui (1, 3).

2.3.2. Nevaisingų vyrų gydymo rekomendacijos

Vyrams su hipogonadotropiniu hipogonadizmu turėtų būti pasiūlytas gydymas gonadotropiniais vaistais, kadangi toks gydymas efektyviai pagerina vaisingumą (1, 3).

Vyrams su idiopatiniais spermų sutrikimais neturėtų būti siūlomas gydymas su antiestrogenais, gonadotropiniais, androgenais, bromokriptinu ar kininerginiais preparatais, kadangi nėra įrodymų, kad toks gydymas gali turėti gydomąjį poveikį (1).

Vyrai turi būti informuoti, kad antisperminių antikūnių reikšmė vaisingumui nėra aiški, o sisteminio gydymo gliukokortikoidais poveikis yra abejotinas (1, 3).

Tais atvejais, kai vyrų spermoje randami leukocitai, gydymas antibiotikais neturėtų būti skiriamas, nebent būtų nustatytas infekcijos buvimas, kadangi nėra įrodymų, kad leukospermijos gydymas antibiotikais pagerintų pastojimo šansus (1).

Vyrams neturėtų būti operuojamos varikocelės, siekiant pagerinti jų vaisingumą, nes nėra patikimų įrodymų, kad chirurginis varikocelių gydymas pagerintų pastojimo šansus (1, 3).

Kai yra obstrukcinė azospermija, ten, kur yra reikiama techninė įranga bei specialistai, galima siūlyti chirurginį epididimio kanalų pratekamumo atstatymą, kadangi tai gali pagerinti vaisingumą ir gali būti alternatyva chirurginiam spermatozoidų paėmimui ir ICSI (1).

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

2.4. Moterų nevaisingumas

2.4.1. Pirminis moterų nevaisingumo ištyrimas

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

2.4.2. Bendros rekomendacijos

Bazinės temperatūros matavimas, ovuliacijos testai, gleivių mikroskopai ir pan. priemonės netiksliai rodo ovuliaciją, todėl yra nerekomenduojami (1, 3).

Reguliarūs menstruaciniai ciklai rodo, kad ovuliacija greičiausiai vyksta (1, 3).

Moterims su reguliariais menstruaciniais ciklais ovuliacijos bei geltonkūnio funkcijos įvertinimui rekomenduojama iširti progesterono koncentraciją kraujo serume liuteininės fazės viduryje, t.y. likus 7 dienoms iki pirmos būsimų mėnesinių dienos, pvz.: jei menstruaciniai ciklai yra 28-ių dienų, progesteroną reikėtų tirti 21-ą ciklo dieną, jei ciklai 35-ių dienų, - 28-tą dieną ir pan. (1, 3).

Moterims su ilgais ir nereguliais menstruaciniais ciklais ovuliacijos bei geltonkūnio funkcijos įvertinimui rekomenduojama tirti progesterono koncentraciją kelis kartus, pradedant nuo 21-28-os ciklo dienos kas 7 dienas iki pirmos būsimų mėnesinių dienos.

Reguliarūs menstruaciniai ciklai (26–36 dienos) dažniausiai yra ovuliaciniai. Tiksliausiai ovuliacijos buvimas nustatomas, kai ištiriama Prg koncentracija liuteininės fazės viduryje. Prg reikšmės nuo 16 iki 28 nmol/l yra žemiausia riba ovuliacijai patvirtinti (3).

Moterims su nereguliariomis menstruaciniais ciklais 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 yra galaktoreja ar hipofizės naviko požymiai (1).

Nevaisingoms moterims skydliaukės veiklos sutrikimai nepasitaiko dažniau, negu moterims iš bendros populiacijos, todėl skydliaukės hormonų koncentracija rutinine tvarka netiriama, o tiriama tik tada, kai yra kiti skydliaukės ligų požymiai (1).

Transvaginalinė echoskopija, lyginant su bimanualiniu tyrimu, leidžia tiksliau įvertinti dubens patologiją: endometriozę, endometriomas, cistas, polipus, gimdos priedų ir kiaušidžių pakitimus (3).

Endometriumo biopsija liuteininės funkcijos įvertinimui dėl nevaisingumo neatliekama, kadangi nėra įrodymų, kad liuteininės fazės sutrikimo gydymas padidina pastojimo dažnumą (1, 3).

Tiriant dėl nevaisingumo, imunologiniai bei postkoitiniai mėginiai, skirti įvertinti spermos bei gimdos kaklelio gleivių tarpusavio sąveiką, rutiniškai neatliekami, nes jie nepadedą įvertinti pastojimo tikimybę (1,3).

2.4.3. Kiaušidžių rezervo tyrimai

Moters amžių reikėtų laikyti pradiniu tiek natūralaus (spontaninio) pastojimo, tiek pastojimo, kuris įvyksta dėl pagalbinio apvaisinimo mėgintuvėlyje, prognostiniu instrumentu, nes su amžiumi sėkmingo nėštumo šansai mažėja, o pastojus, savaiminių persileidimų bei apsigimimų rizika išauga. Pastojimų šansai ima smarkiai mažėti nuo 37 m., o po 40 m. daugeliui moterų pastojimo tikimybė sumažėja dramatiškai, be to savaiminio persileidimo rizika, jei moteriai pavyksta pastoti, siekia 50 % ir daugiau. (1).

Kai planuojama stimuliuoti kiaušidžių funkciją IVF procedūrai, būsimai kiaušidžių reakcijai į gonadotropinų stimuliaciją nuspėti reikėtų naudoti vieną iš trijų čia siūlomų būdų (1):

- EFS skaičiavimą:
 - jei prieš stimuliaciją bendras ertminių folikulų skaičius yra 4 folikulai ar mažesnis, tikėtinas žemas kiaušidžių atsakas į stimuliaciją.
 - Jei prieš stimuliaciją iš viso kiaušidėse yra daugiau negu 14 ertminių folikulų, tikėtinas stiprus kiaušidžių atsakas į stimuliaciją.
- AMH koncentracijos kraujo serume matavimą⁴:
 - kai AMH yra lygi 5,4 pmol/l (0,76 ng/ml) ar mažesnė, tikėtinas žemas atsakas į stimuliaciją;
 - kai $AMH \geq 25,0$ pmol/l, ($\geq 3,5$ ng/ml) tikėtinas stiprus atsakas.
- FSH koncentracijos kraujo serume matavimą:
 - jei prieš stimuliaciją $FSH > 8.9$ IU/l, tikėtinas žemas atsakas į stimuliaciją;

⁴ AMH [ng/ml] x 7,1429= AMH [pmol/l]. AMH [pmol/l] : 7,1429= AMH [ng/ml].

- jei prieš stimuliaciją FSH < 4.0 IU/l, tikėtinas stiprus atsakas į stimuliaciją.

Nevartokite šių tyrimų individualiai vaisingumo gydymo prognostikai (1):

- kiaušidžių tūrio matavimo,
- kiaušidžių kraujotakos matavimo,
- inhibino B tyrimo,
- estradiolio tyrimo.

Vertinant kiaušidžių rezervą, 3-ą ciklo dieną tiriama gonadotropinai ir estradiolis. Kol kas kiaušidžių rezervo mėginiai pasižymi prastu jautrumu ir specifiškumu, kai bandoma prognozuoti pastojimo tikimybę, tačiau poras reikia informuoti, kad padidėjusios FSH ir LH koncentracijos menstruacinio ciklo pradžioje rodo sumažėjusį vaisingumą (1).

2.4.4. Kiaušintakių bei gimdos būklės įvertinimas

Prieš bet kurią instrumentinę gimdos intervenciją turi būti atliktas patikimas tyrimas⁵ dėl *Chlamydia trachomatis* (1) bei gonorėjos ir, jeigu indikuotina, pacientės, jos partnerio bei lytinių kontaktų specifinis gydymas bei kontroliniai tyrimai po gydymo, vadovaujantis atitinkamomis metodikomis.

Jei tyrimai dėl *Chlamydia trachomatis* bei gonorėjos prieš gimdines procedūras nebuvo atlikti, procedūros atliekamos profilaktinės antibiotikų terapijos priedangoje (1).

Nėra pakankamai patikimų duomenų apie mikoplazminių šios mikroorganizmų (pvz.: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* ir pan.) įtaką nevaisingumo išsivystymui ir jo gydymui, todėl šių infekcijų tyrimai neturėtų būti rutinine nevaisingų porų ištyrimo procedūra.

Įtariamų kiaušintakių ir gimdos anomalijų įvertinimas:

- Moterims, kurioms iš anamnezės nėra žinoma apie: susirgimus dubens uždegimine liga, endometrioze, mažojo dubens operacijas dėl negimdinio nėštumo ar kitų ligų, galinčių sukelti mažojo dubens sąaugas, o taip pat toms, kurioms tyrimas dėl *Chlamydia trachomatis* yra neigiamas, rekomenduojamas tyrimas yra histerosalpingografija. Naudojant rentgenotelevizinę įrangą, rentgenokonstrastinė histerosalpingografija yra patikimas kiaušintakių nepratekamumo ekskliudavimo metodas, be to mažiau invazyvus ir pigesnis, negu laparoskopija su chromotubacija (1,3,12).
- Esant pakankamai patirčiai ir vaizdo įrašymo galimybėms, efektyvia alternatyva histerosalpingografijai gali būti histerosalpingokonstrastinė ultrasonografija.
- Kai iš anamnezės žinoma, kad tikėtinos mažojo dubens sąaugos ar kitoks kiaušintakių bei mažojo dubens organų pakenkimas, galimos patologijos diagnostikai ir gydymui rekomenduojama laparoskopija su chromotubacija (1, 3).
- Histeroskopija neturėtų būti rekomenduojama kaip kasdieninis moters nevaisingumo ištyrimo metodas, išskyrus atvejus, kai tam yra klinikinės indikacijos (1, 3). Nors ir išvengiama histeroskopinės chirurgijos potenciali nauda nevaisingoms moterims, operuotoms dėl gimdos polipų, miomų, pertvarų ar intrauterininių sąaugų, tačiau yra

⁵ Patikimais *Chlamydia trachomatis* tyrimais laikomi PGR tyrimai ar pasėliai.

aišku, kad reikalinga atlikti daugiau atsitiktinės imties kontroliuojamų tyrimų, kad būtų galima pateikti bendras rekomendacijas dėl histeroskopinio gydymo efektyvumo (13, 14).

2.4.5. Ovuliacijos sutrikimai

2.4.5.1. Ovuliacijos sutrikimų klasifikacija

PSO ovuliacijos sutrikimus suskirsto į tris grupes (1):

- **pirma gr.:** pagumburio-hipofizės srities nepakankamumas (hipotalaminė amenorėja ar hipogonadotropinis hipogonadizmas).
- **antra gr.:** pagumburio-hipofizės-kiaušidžių disfunkcija (dažniausiai pasireiškianti policistinių kiaušidžių sindromu).
- **trečia gr. :** kiaušidžių funkcijos nepakankamumas.

2.4.6. Nevaisingumo, susijusio su ovuliacijos sutrikimais, gydymo kryptys

2.4.6.1. Nevaisingumo, susijusio su PSO I-os gr. ovuliacijos sutrikimais, gydymo kryptys (1)

Moterims, kurių nevaisingumo priežastis yra PSO I gr. ovuliacijos sutrikimas, reikia patarti, kad jos gali pagerinti savo reguliarios ovuliacijos atsistatymo, pastojimo bei normalios nėštumo eigos šansus, jei:

turėdamos KMI mažiau kaip 19 kg/m^2 , priaugs svorio ir/ar sumažins treniruočių intensyvumą, jei jos intensyviai sportuoja.

NICE 2013 m. Nevaisingumo metodikos nurodo (1), kad moterims, su PSO I gr. ovuliacijos sutrikimais, optimaliausias ovuliacijos stimuliacijos būdas, įgalinantis pasiekti vieno folikulo subrendimą ir visavertę ovuliaciją bei vienvaisį pastojimą su mažiausia sunkių komplikacijų rizika, - pulsinė kiaušidžių funkcijos stimuliacija gonadotropinus atpalaiduojančių hormonu arba gonadotropiniais su liuteinizuojančiu hormonu, deja, Lietuvoje šis metodas Metodikų ruošimo metu dar nebuvo prieinamas.

Informuokite moteris, kad PSO I gr. Ovuliacijos sutrikimų sukulto nevaisingumo gydymui gali būti efektyvūs gonadotropiniai preparatai, tačiau gydymas jais šios grupės pacientėms kelia rimtą kiaušidžių perstimuliacijos sindromo, daugiavaisio nėštumo bei kitų pavojingų komplikacijų riziką.

Ultragarso folikulų dydžio bei skaičiaus sekimas turi būti neatskiriama gydymo gonadotropiniais dalis, kad būtų galima sumažinti daugiavaisių nėštumų bei kiaušidžių perstimuliacijos sindromo riziką.

2.4.6.2. Nevaisingumo, susijusio su PSO II-os gr. ovuliacijos sutrikimais, gydymo kryptys (1)

Jeigu moterų nevaisingumas susijęs su PSO II gr. ovuliacijos sutrikimu ir jų $\text{KMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$, joms reikia rekomenduoti numesti svorio.

Šias pacientes reikia informuoti, kad vien svorio sumažėjimo gali pakakti, kad savaime atsistatytų ovuliaciniai ciklai bei įvyktų pastojimas.

Svorio normalizavimas taip pat pagerina ovuliaciją stimuliuojančių vaistų poveikį bei mažina nėštumo komplikacijų riziką.

Moterims su nevaisingumu dėl PSO II gr. ovuliacijos sutrikimo, atsižvelgiant į kiaušidžių stimuliacijos keliamą riziką, pirmiausia turėtų būti paskirtas vienas iš šių gydymo būdų dėl jų paprastumo ir santykinai nedidelės rizikos sveikatai:

- klomifeno citratas **arba**
- metforminas **arba**
- klomifeno citrato ir metformino derinys.

Kai moterys vartoja klomifeno citratą, joms, bent pirmojo ciklo metu, yra indikuotinas ultragarsinis folikulų augimo monitoringas, nes tai sumažina daugiavaisio nėštumo riziką.

Nerekomenduojama stimuliaciją klomifeno citratu tęsti ilgiau, negu 6 mėnesius.

Jei skiriamas metforminas, moterys turi būti informuojamos apie jo pašalinius poveikius (pykinimą, vėmimą, kitus virškinimo trakto veiklos sutrikimus ir pan.).

2.4.6.3. Nevaisingumo, susijusio su PSO II-os gr. ovuliacijos sutrikimais, kai yra nustatytas rezistentiškumas klomifeno citratui, gydymo kryptys

Moterims, gydomoms dėl nevaisingumo, susijusio su PSO II-os gr. ovuliacijos sutrikimais, kai yra nustatytas rezistentiškumas klomifeno citratui, atsižvelgiant į jų klinikinę situaciją ir moters norus, turėtų būti siūlomas vienas iš šių antros eilės gydymo būdų (1):

- laparoskopinis kiaušidžių diatermo-subadydas („drilingas“) **arba**
- kombinuotas gydymas su klomifeno citratu bei metforminu vienu metu, jei tai nebuvo naudota, kaip pirmos eilės gydymo būdas **arba**
- gydymas gonadotropiniais.

Jeigu moterys, kurioms yra policistinių kiaušidžių sindromas, gydomos su gonadotropiniais, joms negalima kartu skirti gonadotropinus išskiriančio hormono (gonadotropin-releasing hormone) agonistus, kadangi tai nepadidina nėštumų dažnumo ir labai padidina kiaušidžių perstimuliacijos sindromo riziką (1).

Nerekomenduojama klomifeno citratui rezistentiškų moterų su policistinių kiaušidžių sindromu ovuliacijos stimuliacijai skirti adjuvantinį gydymą augimo hormonu su gonadotropinus atpalaiduojančio hormono agonistais ar/ir menopauziniiais gonadotropiniais, nes tai nepadidina nėštumų dažnio (1).

Nerekomenduojama klomifeno citratui rezistentiškų moterų su policistinių kiaušidžių sindromu ovuliacijos stimuliacijai vartoti pulsinę kiaušidžių funkcijos stimuliaciją gonadotropinus atpalaiduojančių hormonu, kadangi tokio gydymo efektyvumas išlieka neaiškus (1).

Informuokite pacientes, kad kiaušidžių funkcijos stimuliacija su kitais antiestrogenais, pvz. tamosifenu, bei aromatizės inhibitoriais, pvz.: letrozoliu ir kitais šios grupės preparatais, Lietuvoje yra prieinama, tačiau yra nedaug tyrimų apie tokio gydymo efektyvumą bei kitus klinikinius aspektus, todėl tai nėra pirmo pasirinkimo kiaušidžių stimuliacijos metodai.

2.4.6.4. Nevaisingumo, susijusio su hiperprolaktinemija, gydymo kryptys

Kai ovuliacijos sutrikimai yra susiję su hiperprolaktinemija, indikuotinas gydymas dopamino agonistais. Atsižvelgiant į santykinai didelę saugaus vartojimo nėštumo metu patirtį bei priimtina kainą, pradėti reikėtų nuo bromokriptino (1).

2.4.6.5. Ovuliacijos indukcijos su gonadotropiniais monitoringas (1)

Kai siūloma ovuliacijos indukcija su gonadotropiniais, prieš gydymo pradžią su moterimis turi būti aptariama daugiavaisio nėštumo bei dėl daugiavaisio nėštumo

kylančių nepalankių perinatalių išeičių rizika, o taip pat sunkaus kiaušidžių perstimuliacijos sindromo bei pavojingų jo komplikacijų rizika sveikatai ir gyvybei.

Ultragarsinis folikulų dydžio bei skaičiaus sekimas turi būti neatskiriama gydymo gonadotropiniais dalis, kad būtų galima sumažinti daugiavaisių nėštumų bei kiaušidžių perstimuliacijos sindromo riziką.

2.4.7. Chirurginis kiaušintakių ir gimdos nevaisingumą sukeliančių pakitimų gydymas (1)

Kai yra lengvo laipsnio kiaušintakių pakenkimai, [laparoskopinės ar mikrochirurginės] kiaušintakių rekonstrukcinės operacijos gali būti vienu iš pasirenkamų gydymo variantų, nes jos yra efektyvesnės negu vien laukimo taktika.

Jeigu moterims diagnozuojamas proksimalinių kiaušintakių dalių užakimas, selektyvinė salpingografija su kiaušintakių kateterizacija ar histeroskopinė kiaušintakių kaniulizacija gali būti vienu iš pasirenkamų gydymo variantų, nes jos padidina nėštumo šansus.

Jeigu po chirurginės kiaušintakių operacijos moteris per 1-2 metus nepastoja, tikslinga su ja aptarti IVF galimybę.

Moterims, kurioms yra vienas ar abu hidrosalpinksai, prieš pagalbinio apvaisinimo mėgintuvėlyje procedūras turi būti siūlomas chirurginis kiaušintakių pašalinimas, teikiant pirmenybę laparoskopiniam būdai, nes tai padidina gyvo kūdikio gimimo šansus.

Moterims su amenorėja, kurioms yra gimdos ertmės sąaugos, turėtų būti pasiūlytas histeroskopinis tų sąaugų pašalinimas, nes tai gali atstatyti menstruacijas ir padidinti nėštumo šansus.

2.4.8. Medikamentinis ir chirurginis endometrioze gydymas (1)

Norint vadovautis šia Metodika, turėtų būti vartojama Amerikos Reprodukcinės medicinos draugijos endometrioze klasifikacija (1, 15, 16).

Kai manoma, kad minimali ar lengvo laipsnio endometrioze sukelia nevaisingumą, medikamentinis tokios endometrioze gydymas (kiaušidžių supresija) neturėtų būti siūlomas, nes tai nesustiprina vaisingumo (1, 3, 17).

Kai moterims laparoskopijos metu aptinkama minimalaus ar lengvo laipsnio endometrioze, jos židiniai turėtų būti pašalinami ar sunaikinami, o sąaugos išdalijamos bei pašalinamos, nes tai padidina nėštumo šansus.

Moterims su endometriomomis turi būti pasiūloma laparoskopinė cistektomija, nes tai padidina nėštumo šansus.

Rekomenduojama atlikti laparoskopinę cistektomiją, kai endometriomos diametras yra ≥ 3 cm.

Laparoskopinės cistektomijos metu yra rekomenduojama pašalinti endometriomos kapsulę, o ne endometriomų koaguliacija bei drenažas, nes tai sumažina ligos recidyvų riziką (1, 3, 17).

Prieš endometriomų bei kitų kiaušidžių darinių chirurginį pašalinimą turi būti įvertinta bei su paciente aptarta operacino gydymo keliami priešlaikinio kiaušidžių funkcijos išsekimo ir postkastracinio sindromo išsivystymo rizika.

Moterims su vidutinio bei sunkaus laipsnio endometrioze turėtų būti siūlomas chirurginis gydymas, nes tai padidina nėštumo šansus.

Jeigu po chirurginės endometrioze operacijos moteris per 1-2 metus nepastoja, tikslinga su ja aptarti IVF galimybę.

Pooperacinis medikamentinis endometriozės gydymas nepadidina nėštumo dažnumo ir nėra rekomenduojamas.

2.4.9. Neaiškios kilmės nevaisingumas

Moterims su neaiškios kilmės nevaisingumu nesiūlykite kiaušidžių funkciją stimuliuojančių medikamentų (tokių, kaip klomifeno citratas, anastrozolas ar letrozolas).

Informuokite moteris, kad neaiškios kilmės nevaisingumo gydymas klomifeno citratu nepadidina nei nėštumo, nei gyvo naujagimio gimimo šansų.

Patarkite moterims su neaiškios kilmės nevaisingumu, kurios turi reguliarius lytinius santykius, bandyti pastoti 2 metus (į juos gali būti įskaityti 1 metai iki nevaisingumo tyrimo pradžios), prieš pagalbinio apvaisinimo mėgintuvėlyje galimybės svarstymą.

Moterims, su neaiškios kilmės nevaisingumu ir gyvenančioms reguliarių lytinių gyvenimą be apsaugos nuo pastojimo ne mažiau kaip 2 metus (į juos gali būti įskaityti 1 metai iki nevaisingumo tyrimo pradžios), siūlykite pagalbinį apvaisinimą mėgintuvėlyje.

2.4.10. Gimdos miomos ir nevaisingumas

Nors miomos aptinkamos 5–10% nevaisingų moterų, tik 1–2,4% nevaisingų moterų nevaisingumo priežastimi 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 pakankami, todėl reikalingi nuodugnesni ir išsamesni tyrimai (18, 19, 20).

Užpakalinės gimdos sienelės miomų pašalinimas susijęs su didesne pilvaplėvės sąaugų rizika bei mažesne nėštumo tikimybe (18,19).

2.4.10.1. Miomų, susijusių su nevaisingumu, gydymas

Rekomendacijos, kada po miomektomijos moteriai galima leisti pastoti, labai priklauso nuo pašalintos miomos lokalizacijos bei dydžio, taip pat nuo operacijos ypatybių. Laikoma, kad visavertis gimdos randas susiformuoja per 2 mėn. po operacijos.

Daugelis pasaulio IVF centrų rekomenduoja atlikti miomektomijas prieš IVF (18, 19, 20), 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 2 m.

2.4.10. 2. Rekomenduojami nevaisingų moterų miomų gydymo metodai:

1. GnRH agonistai nevaisingų moterų miomoms gydyti vargu ar indikuotini, nes miomos greitai atauga ar net padidėja (21);

2. Subserozinėms miomoms – laparoskopinė miomektomija (18, 19);
3. Intramuralinėms miomoms – laparotomija ar – rečiau – laparoskopija (21, 22), nes tikėtina, kad laparoskopinis šios lokalizacijos miomų gydymas didina gimdos plyšimo riziką nėštumo bei gimdymo metu (22);
4. Submukozinėms miomoms – 1 ar 2 etapų histeroskopinis gydymas (21); miomų apimtį galima sumažinti su GnRH agonistais (21);
5. Patikimų duomenų apie kitų miomų gydymo metodų įtaką vaisingumui šiuo metu nepakanka (23).
6. Esant 0 tipo miomai (FIGO klasifikacija), rekomenduojama vienmomentinė histeroskopinė miomektomija, priešoperacinis medikamentinis gydymas nesindikotinas (23).
7. Esant 1 tipo miomai (<3 cm), yra 2 galimybės (23):
 - histeroskopinė miomektomija, arba
 - ulipristalio acetato (UPA) vienas arba du 3 mėnesių gydymo kursai, ir - histeroskopinė miomektomija, jei - nepakankamas atsakas į gydymą.
8. Esant 1 tipo miomai (>3 cm), arba 2 tipo miomai, UPA gali būti skiriama vieno arba dviejų 3 mėnesių trukmės gydymo kursams. 1 ir 2 tipo miomos po šio priešoperacinio gydymo dažnai regresuoja, ir tada galima atlikti histeroskopinę miomektomiją (23).
9. Jei miomos yra daugybinės (nuo 2 iki 6), arba skirtingų tipų (2-5), UPA gali būti skiriamas vien1 arba du 3 mėnesių gydymo kursus. Po tokio gydymo gali būti 4 išeitys (23):
 - Miomų sumažėjimas yra labai žymus (> 50 proc. tūrio). Gimdos ertmė gydymo pasekoje 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 aptariamoms dvi galimybės: arba prailgintas gydymas UPA dar dviems kursams, arba miomektomija.
 - Miomų regresija yra nepakankama. Pasirenkamas chirurginio gydymo metodas, atsižvelgiant į miomų dydį ir lokalizaciją.

2.5. Intrauterininės inseminacijos (1)

Moterims su neaiškios kilmės nevaisingumu, lengvo laipsnio endometrioze bei kai yra lengvo laipsnio vyro nevaisingumas, jei jie gyvena reguliarių lytinių gyvenimų, nesiūlykite inseminacijų su kiaušidžių funkcijos stimuliacija ar be jos, nes jos nepadidina pastojimo šansų labiau, negu reguliarius natūralūs lytiniai santykiai.

Patarkite moterims su neaiškios kilmės nevaisingumu, lengvo laipsnio endometrioze ar, kai yra lengvo laipsnio vyro nevaisingumas, jei tos moterys turi reguliarius lytinius santykius, bandyti pastoti 2 metus natūraliai (į juos gali būti įskaityti 1 metai iki nevaisingumo tyrimo pradžios), ir po to svartyti pagalbinio apvaisinimo mėgintuvėlyje galimybes.

Intrauterininės inseminacijos gali būti indikuotinos asmenims:

- kurie negali turėti visaverčių vaginalinių lytinių santykių.
- Kai vyras infekuotas ŽIV ir kai siekiama sumažinti ŽIV perdavimo riziką.

- Kai dėl kultūrinių, religinių ar socialinių priežasčių nėra primumas pagalbinis apvaisinimas mėgintuvėlyje.

3. SĖKMINGO IVF REZULTATO PROGNOZAVIMAS (1)

Informuokite moteris, kad bendri gyvo naujagimio gimimo šansai mažėja, kai moteris tampa vyresnė.

Informuokite moteris, kad gyvo naujagimio gimimo šansai mažėja, kai nesėkmingų IVF bandymų skaičius auga.

Moterys turi būti informuojamos, kad IVF gydymas yra sėkmingesnis moterims, kurios praeityje jau buvo pastojusios ir/ar gimdė.

Moterys turi būti informuojamos, kad, idealiu atveju, prieš pagalbinių apvaisinimo procedūrų pradžia, KMI turi būti tarp 19 ir 30 kg/m². Tada, kai KMI nesutelpa į šias ribas, sėkmingų pagalbinių apvaisinimo procedūrų šansai yra mažesni.

Poros turi būti informuojamos, kad kasdienis alkoholio vartojimas daugiau kaip 1 alkoholio vieneta per dieną sumažina pagalbinių apvaisinimo procedūrų, įskaitant IVF, sėkmės šansus.

Poros turi būti informuojamos, kad tiek moters, tiek jos partnerio rūkymas sumažina pagalbinių apvaisinimo procedūrų, įskaitant IVF, sėkmės šansus.

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

4. MOTERŲ NUKREIPIMO IVF KRITERIJAI (1)

Kai numatoma pacientams siūlyti PAB ar konkrečiai IVF, visapusiškai aptarkite su jais šių būdų keliamą riziką bei privalumus, remdamiesi įrodymais bei tarptautiniu mastu pagrįstais praktikos kodeksais. Kadangi Lietuvoje dar nėra patvirtinto tokio praktikos kodekso, reikėtų pasinaudoti pvz.: *Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) Code of Practice*.⁶

Informuokite pacientus, kad ištisu IVF gydymo ciklu laikomas vienas kiaušidžių stimuliacijos ciklas su perkėlimu į gimdą bet kokios stadijos šviežio ar šaldyto embriono ar embrionų.

Jaunesnėms kaip 40 m. moterims, kurios, gyvendamos reguliarių lytinį gyvenimą ir nesisaugodamos nėštumo, nepastoja 2 metus ar ilgiau, arba, jei joms buvo atlikta 12 inseminacijų, iš kurių bent 6 inseminacijos buvo IUI, pasiūlykite 3 ištisus IVF ciklus su ICSI arba be ICSI. Jei šio gydymo metu moteriai sukanka 40 metų, užbaikite gydymo šį gydymo ciklą, bet daugiau ištisų IVF ar ICSI gydymo ciklų nesiūlykite.

40-42 m. moterims, kurios, gyvendamos reguliarių lytinį gyvenimą ir nesisaugodamos nėštumo, nepastoja 2 metus ar ilgiau, arba, jei joms buvo atlikta 12 inseminacijų, iš kurių bent 6 inseminacijos buvo IUI, pasiūlykite vieną ištisą IVF ciklą su ICSI arba be ICSI, jei jos atitinka šiuos 3 kriterijus (1):

- anksčiau joms niekada nebuvo naudotas IVF gydymas;
- nėra sumažėjusio kiaušidžių funkcinio rezervo požymių;
- su pacientais buvo nuodugnai aptartos IVF gydymo eigos, gydymo išlaidų, sėkmės šansų bei rizikos pacientės ir naujagimio sveikatai ypatybės, kai gydomos tokio amžiaus moterys.

⁶ http://www.hfea.gov.uk/docs/8th_Code_of_Practice.pdf

Kai nevaisingumo priežasčių tyrimai rodo, kad moteris neturi šansų pastoti pati natūraliai ir kad vienintelis efektyvus gydymo būdas yra IVF, nukreipkite moteris specializuotai pagalbai pas specialistą ar į centrą, kuriame yra atliekama IVF.

Kai yra vertinami planuojamo IVF gydymo ciklo nėštumo ir gimdymo šansai bei būsima pašalinių poveikių rizika, reikia atsižvelgti į visą tos pacientės IVF gydymo patirtį.

Didžiausia pastojimo tikimybė yra per pirmuosius 3 IVF gydymo ciklus. Pacientai turi būti informuojami, kad pastojimo tikimybė tada, kai pirmieji trys IVF gydymo ciklai buvo neefektyvūs, nėra aiški.

5. IVF GYDYMO METU ATLIEKAMOS PROCEDŪROS (1)

Papildomas gydymas gestagenais ar peroraliniais kontraceptikais prieš pat kiaušidžių stimuliaciją IVF procedūrai nesumažina gyvo kūdikio gimimo dėl IVF šansų, todėl patariama tokį gydymą rekomenduoti pacientėms, kai reikia suplanuoti IVF simuliaciją taip, kad IVF procedūrų nereikėtų atlikinėti išėiginėmis dienomis, jei nenaudojamas ilgasis kiaušidžių užslopinimo protokolas.

Priešlaikinio LH piko prevencijai IVF cikluose naudokite slopinantį gydymą su GnRH agonistais ar su GnRH antagonistais.

Gydymo protokolus su GnRH agonistais vartokite tik moterims, kurioms yra maža kiaušidžių perstimuliavimo sindromo išsivystymo rizika.

Kai IVF gydymui naudojami GnRH agonistai, rinkitės ilguosius užslopinimo protokolus.

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

IVF gydymui naudokite iš šlapimo išskirtus arba rekombinantinius gonadotropinus.

Kai IVF gydymui naudojate gonadotropinus:

- individualizuokite pradinę folikulus stimuliuojančių hormonų dozę, remdamiesi sėkmę apsprendžiančiais veiksniais, tokiais, kaip:
 - amžius,
 - KMI;
 - PK požymiai;
 - kiaušidžių funkcinis rezervas;
- nevartokite didesnės nei 450 IU/d. folikulus stimuliuojančių hormonų dozės.

Naudokite ultragarsinę stebėseną (su (arba be) estradiolo tyrimais), kad pagerėtų kiaušidžių stimuliacijos efektyvumas bei saugumas.

Informuokite moteris, kad klomifenu stimuliuotų ir gonadotropiniais stimuliuotų IVF ciklą nėštumų dažnumas yra didesnis, negu “natūralių ciklą“ IVF.

Nesiūlykite IVF gydymo protokolų su papildomu gydymu augimo hormonu ar dehidroepiandrosteronu.

IVF gydymo metu siūlykite iš šlapimo išskirtą arba rekombinantinį žmogaus chorioninį gonadotropiną ovuliacijai sukelti.

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

Dalinio *zona pellucida* pašalinimo procedūros (angl.: „*assisted hatching*“) nerekomenduojamos, kadangi jų rezultatai nerodo, jog tai padidina nėštumo dažnumą.

Embrionai turėtų būti įdedami į gimdą vadovaujantis ultragarsiniu vaizdu, nes tai padidina nėštumų dažnumą.

Nerekomenduojama įdėti embrionų į gimdą, kai endometriumas yra plonesnis negu 5 mm, nes tokiais atvejais pastojimas yra menkai tikėtinas.

Moteris reikia informuoti, kad gulėjimas lovoje po embriono įdėjimo į gimdą ilgiau negu 20 min. nepagerina IVF gydymo rezultatų.

Embrionų kokybę jų dalijimosi bei blastocistos stadijoje reikėtų vertinti pagal Klinikinių embriologų asociacijos bei „**NICE clinical guideline 156**. Fertility Assessment and treatment for people with fertility problems. Issued: February 2013“ siūlomus kriterijus⁷.

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

Taip pat būtina įvertinti tai, kad Lietuvoje kol kas embrionų užšaldymo programos nėra labai efektyvios ir todėl itin griežti į gimdą perkeliama embrionų skaičiaus apribojimai labai sumažintų pastojimų po IVF gydymo procentą. Todėl, kai:

- moteris yra jaunesnė, kaip 36 m. ir IVF atliekamas pirmą kartą bei yra aukščiausios kokybės embrionai, į gimdą rekomenduojama įdėti *ne daugiau dviejų embrionų*;
- 36-42 m. amžiaus moterims ir moterims, jaunesnėms kaip 36 m, kurioms anksčiau vienas ar du IVF ciklai buvo nesėkmingi arba embrionai nėra aukščiausios kokybės, rekomenduojama į gimdą dėti ne daugiau kaip 3 embrionus.
- ***Kai į gimdą planuojama įdėti 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, o taip pat su padidėjusia rimtų sveikatos sutrikimų rizika jų motinoms.***

Pasiūlykite visų atliekamų aukščiausios kokybės embrionų kriokonservaciją bei saugojimą galimiems pastojimams ateityje.

Pasiūlykite progesteroną liuteininės fazės palaikymui po IVF gydymo.

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

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

Nepakanka įrodymų, kad būtų galima rekomenduoti gametų ar zigotų įdėjimą į kiaušintakius, kaip alternatyvą IVF, kai gydomas neaiškios kilmės ar vyriškos kilmės nevaisingumas.

Pripažintomis ICSI indikacijomis yra:

- sunkaus laipsnio spermos patologija;
- obstrukcinė azoospermija;
- neobstrukcinė azoospermija.

⁷ Žr.: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG156>

ICSI taip pat gali būti siūlomas tada, kai ankstesnių ciklų metu pvaisinimas nevyko arba vyko labai blogai.

Poros turi būti informuojamos, kad ICSI gali padidinti apvaisinimo šansus, bet nepadidina gyvo naujagimio gimimo šansų tada, kai apvaisinimas jau yra įvykęs ar vyksta ir be ICSI. Prieš apsisprendžiant dėl ICSI, poros turi būti tinkamai papildomai ištirtos, kad būtų nustatyta diagnozė bei atsirastų galimybės informuotai diskusijai apie šio gydymo prasmę bei tikėtinus rezultatus. Prieš ICSI procedūrą reikia aptarti su ja susijusias genetines problemas ir rizikas. Kai vyro nevaisingumas susijęs su žinomomis ar įtariamomis genetinėmis problemomis, poroms turi būti pasiūlyta genetinė konsultacija bei ištyrimas. Kai ICSI atliekamas dėl sunkaus laipsnio spermos patologijos ar neobstrukcinės azoospermijos, vyro kariotipas turėtų būti ištirtas. „Y“ chromosomos mikrodelecijų tyrimas neturėtų tapti rutina, ruošiantis ICSI. Nežiūrint į tai, tikėtina, kad žymi vyrų nevaisingumo priežasčių dalis yra susijusi su „Y“ chromosomoje esančių genų, dalyvaujančių spermatogenezės reguliacijoje, defektais, todėl poras reikia informuoti apie tai.

Su nevaisingomis poromis, kurių palikuonims yra reali genetinių bei chromosominių sutrikimų perdavimo rizika, aptarkite priešimplantacinės genetinės diagnostikos galimybę.

6. ILGALAIKĖS⁸ 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 ir
- nerasta šio gydymo ryšio su sveikatos sutrikimais, įskaitant ir vėžį, išsivysčiusiais vaikams, gimusiems po ovuliacijos indukcijos, kai jie buvo stebimi per trumpą⁹ bei vidutinės trukmės laikotarpius;
- informacija apie ilgalaikes moterų ir vaikų sveikatos pasekmes dar yra kaupimo stadijoje.

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

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

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

Informuokite asmenis, kurie ruošiasi IVF su ICSI ar be ICSI, kad absoliuti vėlyvųjų gydymo pasekmių rizika, vaikams, kurie gimsta iš IVF, yra maža.

⁸ Ilgalaikėmis arba tolimosiosiomis pasekmėmis laikomos tos pasekmės, kurios pasireiškia arba išryškėja vėliau, kaip po 20 metų po gydymo arba gimimo.

⁹ Terminų „*trumpalaikio bei vidutinės trukmės laikotarpio 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 yra pastebimi tuoj po gydymo ciklo arba po naujagimio gimimo, ar kiek vėliau, bet ne vėliau, kaip per 20 metų.

7. GYVO KŪDIKIO GIMIMO TIKIMYBĖ PO VIENO IVF GYDYMO CIKLO YRA:

- 20% ar didesnė, kai moterys yra 23–35 m. amžiaus (3);
- 15%, kai moterys yra 36–38 m. amžiaus (3);
- 10%, kai moterys yra 39 m. amžiaus (3);
- 6%, kai moterys yra 40 m. amžiaus ir vyresnės (3).
- Jaunesnėms kaip 23 m. amžiaus moterims IVF retai reikalingas, todėl trūksta duomenų apie IVF efektyvumą 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).

8. LITERATŪROS SĄRAŠAS:

1. NICE clinical guideline 156. Fertility Assessment and treatment for people with fertility problems. Issued: February 2013“. <https://www.nice.org.uk/guidance/CG156>
2. Dumbliauskienė M., Raulušonytė N. Šeima Lietuvoje 1989–2001 m. teritoriniu aspektu. http://www.lmaleidykla.lt/publ/1392-1096/2004/2/Geo_034_40.pdf (tikrinta 2014-06-16).
3. Fertility assessment and treatment for people with fertility problems. Clinical guideline. National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health. Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence. February 2004. – p.236. <http://www.rcog.org.uk>
4. Farrow A., Hull MGR, Northstone K., Taylor H., Ford WCL, Golding J. Prolonged use of oral contraception before a planned pregnancy is associated with a decreased risk of delayed conception. *Human Reprod.* 2002; 17:2754-2761.
5. Daling JR, Spadoni L. R., Emanuel I. Fertility after contraception or abortion. *Fertil Steril.* 1990 Oct; 54(4): 559-73.
6. Huggins GR, Cullins VE. Fertility after contraception or abortion. *Fertil Steril.* 1990 Oct; 54(4): 559-73.
7. RCOG. National Evidence-Based Clinical Guidelines. The Care of Women Requesting Induced Abortion. September 2004, RCOG Press: London.
8. Safe abortions: technical and policy guidance for health care systems. Geneva. WHO. 2003. <http://www.who.int/whr/2005/chapter3/en/index4.html>
9. Garcia J. E., MD. Nelson L. M. Infertility. (Last Updated: May 23, 2005). E-medicine. Instant access to minds of medicine. <http://www.emedicine.com/>
10. Background Notes on Measures The Alcohol Content of Drinks. <http://www.projects.ex.ac.uk/trol/dictunit/notes6.htm/>
11. WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen. Fifth edition. WHO, 2010. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547789_eng.pdf (Tikrinta 2014-08-27)
12. 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? *Human Reproduction*, 2011; 26:967-971.
13. Deans R, Abbot J. Review of Intrauterine Adhaesions. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 2010; 17:555-569.
14. Bosteels J, Weyers S, Puttemans P, *et al.* The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other

gynaecological symptoms: a systematic review. Human Reproduction Update, 2010; **16**:1-11.

15. Revised American Society for Reproductive Medicine. Classification of endometriosis: 1996. Ferti Steril 1997; **67**: 817-21.

16. American society for reproductive medicine. Endometriosis. A guide for patients revised 2012.

http://www.asrm.org/uploadedfiles/asrm_content/resources/patient_resources/fact_sheets_and_info_booklets/endometriosis.pdf. (tikrinta 2014-08-21)

17. Dunselman G.A.J., Vermeulen N., Becker C., Calhaz-Jorge C et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Human Reproduction, Vol.0, No.0 pp. 1–13, 2014.

<http://humrep.oxfordjournals.org/content/early/2014/01/15/humrep.det457.full.pdf+html> (tikrinta 2014-08-21).

18. Donnez J., Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? Human Reproduction, Vol. 17, No. 6, 1424-1430, June 2002.

19. Martin D. Myomata and infertility. Current Women's Health Reports 2003, **3**: 384-388.

20. Rackow B. W., Arici A. Fibroids and IVF: Which comes first? Kn: Controversies in obstetrics, gynecology and infertility. Editors: Z. Ben-Rafael, G. Creatas, Z. Shogam. Oren Publisher Ltd. 2005, – p. 162-174.

21. Gutmann J. N., Corson S. L. GnRH Analogue Therapies Prior to Myomectomy / Hysterectomy. 5th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility.

22. Jakiel G., Sobstyl M., Swatowski D. Spontaneous uterine rupture during delivery in a patient who had previously undergone laparoscopic myomectomy. Gynaecological Endoscopy, Vol. 11 No. 5. 2002. – p.315.

23. Donnez J, Donnez O, Dolmans M.M. With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice? Fertility and Sterility, 2014 (article in press).

9. METODIKOS PARENGIMAS IR DARBO GRUPĖS NARIŲ ASMENINIO INDĒLIO DALIS

Metodiką parengė Lietuvos akušerių ginekologų draugijos valdybos sudaryta specialistų darbo grupė. (Lietuvos akušerių ginekologų draugijos valdybos 2014 m. vasario 24 d. posėdžio protokolas Nr. 1).

Metodiką sukūrė:

dr. V. Klimas - darbo grupės vadovas.

(Vilniaus Universiteto ligoninės „Santariškių klinikos“, „Northway medicinos centras“, UAB „Eugenijos ginekologijos klinika“): literatūros surinkimas ir išnagrinėjimas, metodikos teksto sukūrimas ir suderinimas.

.....
(Parašas)

Prie Metodikos sukūrimo prisidėjo:

Gyd. R. Žobakas – darbo grupės narys.

(Vilniaus gimdymo namai, UAB „Northway medicinos centras“): chirurginio nevaisingumo gydymo bei miomų ir histeroskopijų gydymo

.....
(Parašas)

papildymas.

Doc. E. Drejerienė – darbo grupės narė.

(*LSMU Akušerijos ir ginekologijos klinika, UAB „Vaisingumo klinika“*): vertingos pastabos apie Metodikų apimtį, kiti pasiūlymai pradiniam Metodikų variantui, pasiūlymas pašalinti gydymo algoritmus.

.....
(Parašas)

Gyd. A. Usonienė – darbo grupės narė.

(*UAB „Vaisingumo klinika“*): pasiūlymai pradiniam Metodikų variantui.

.....
(Parašas)

Gyd. Rimantas Gričius– darbo grupės narys.

(*Vilniaus Universiteto ligoninė Santariškių klinikos, UAB „Baltijos-Amerikos klinika“*): pasiūlymai ir argumentai dėl į gimdą perkeliamų embrionų skaičiaus.

.....
(Parašas)

Metodikos recenzentai:

doc. Jonas Ališauskas

(*Vilniaus Universiteto Medicinos fakultetas, Vilniaus Universiteto ligoninės „Santariškių klinikos“*)

.....
(Parašas)

prof. Laima Maleckienė

(*LSMU Akušerijos ir ginekologijos klinika*)

.....
(Parašas)

Metodika patvirtinta Lietuvos akušerių ginekologų draugijos valdybos 2014 m. lapkričio 12 d. posėdyje.