

Neauglības diagnostikas un ārstēšanas algoritmi.

Algoritmu izstrādātājs

Latvijas Cilvēka reprodukcijas biedrība

Latvijas Ginekologu un dzemdību speciālistu asociācija

Darba grupas vadītājas

- Zane Vītiņa, ginekoloģe, dzemdību speciāliste, ginekoloģiskās un augļa US speciāliste, SIA “Klīnika EGV” galvenā ārste un direktore.
- Professore Dace Rezeberga, ginekoloģe, dzemdību speciāliste, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas galvenā speciāliste dzemdniecībā un ginekoloģijā, Rīgas Stradiņa universitātes Dzemdniecības un ginekoloģijas katedras vadītāja, Latvijas galvenā ginekoloģe Latvijas Valsts Veselības ministrijā.

Darba grupa:

- Valērija Agloniete, ginekoloģe, dzemdību speciāliste, Latvijas Cilvēka reprodukcijas biedrības valdes priekšsēdētāja, SIA „IVF Rīga”, SIA Reproductīvās medicīnas centra „EMBRIONS”.
- Zane Vītiņa, ginekoloģe, dzemdību speciāliste, ginekoloģiskās un augļa US speciāliste, SIA “Klīnika EGV” galvenā ārste un direktore.
- Violeta Fodina, ginekoloģe, dzemdību speciāliste; SIA „IVF Rīga” medicīniskā direktore un valdes locekle.
- Gints Treijs, ginekologs, dzemdību speciālists; SIA Reproductīvās medicīnas centra „EMBRIONS” vadītājs.
- Jaroslavs Ļakutins, ginekologs, dzemdību speciālists; SIA “AVA Clinic” vadītājs.
- Zane Ozolniece, ārste rezidente Ginekoloģijas un Dzemdniecības specialitātē. RSU, 5 gads. P.Stradiņa KUS.
- Katrīna Demčenko, RSU Medicīnas fakultātes 5. gada studente.
- Anda Nikola Pāže, RSU Medicīnas fakultātes 4.gada studente.
- Dana Šustova, RSU Medicīnas fakultātes 4.gada studente.

Algoritmu mērķis

Metodisko mērķis ir sniegt efektīvu palīdzību ārstiem, kuri strādā ar neauglīgiem pāriem, tādējādi veicinot dzimstības paaugstināšanos un veselas jaunās paaudzes radīšanu. Nepieciešams standartizēt diagnostiku un ārstēšanu pirms medicīniskās apaugļošanas un tās laikā.

Paredzami algoritmu lietotāji

Ginekologi, dzemdību speciālisti; urologi; andrologi; ģimenes (vispārējās prakses) ārsti; endokrinologi; ģenētiķi; seksologi, atbilstošo specialitāšu rezidenti un medicīnas studenti (kā mācību materiālu apmācību procesa ietvaros)

Algoritmu izstrādes finansētājs

Brīvprātīga darba grupa bez finansiāla atbalsta.

Neauglības definīcija

Neauglība ir heteroseksuāla pāra nespēja ieņemt grūtniecību regulāri, 2-3x nedēļā, dzīvojot dzimumdzīvi bez izsargāšanās, 1 gada laikā.

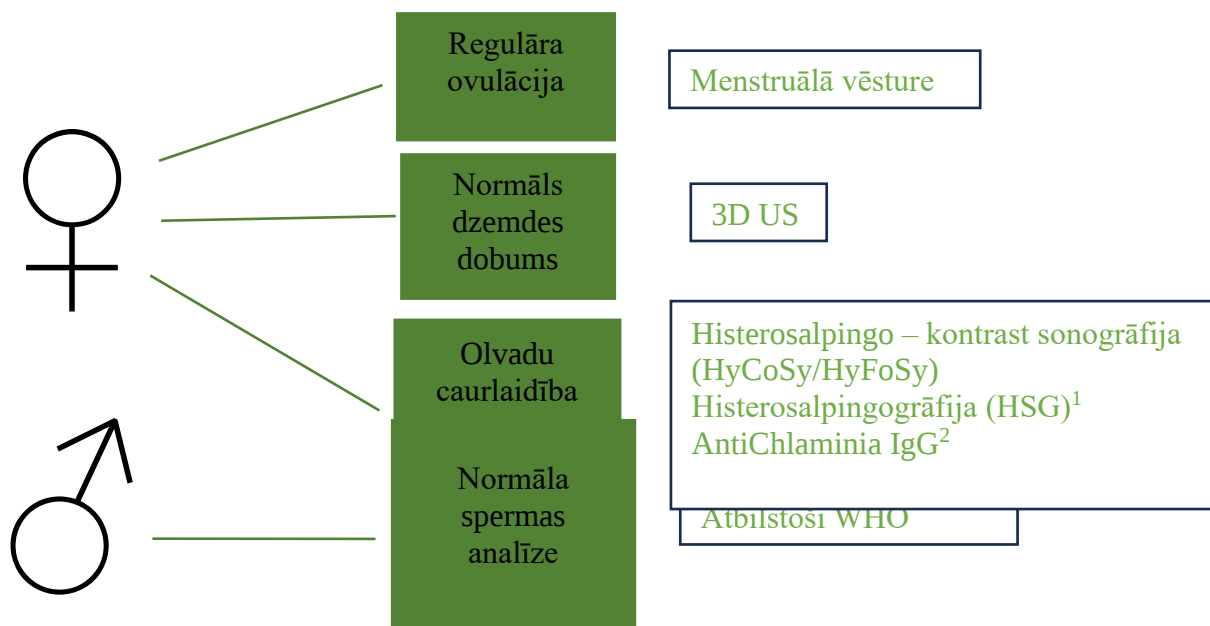
Kad jāuzsāk izmeklēt sievieti ar neauglību?

- Līdz 35 gadu vecumam, ja grūtniecība neiestājas 12 mēnešu laikā pie regulāras dzimumdzīves bez kontracepcijas vai, izmantojot donora spermu intrautrīnas inseminācijas gadījumā.
- Sievietēm, kuras vecākas par 35 gadiem, jāuzsāk izmeklēšanu jau pēc 6 grūtniecības neiestāšanās mēnešiem.
- Ja paciente vecāka par 40 gadiem vai ir stāvoklis/iemesls, kas var izraisīt neauglību, pacientes novērtēšanu un izmeklēšanu jāuzsāk uzreiz.

Indikācijas tūlītējai neauglības izmeklēšanai (izņemot pacientes vecumu):

- Oligo/amenoreja,
- Zināma (vai aizdomas par) dzemdes, olvadu vai viderplēves slimība,
- Endometrioze (III/IV stadija),
- Zināma vīriešu neauglība (vai aizdomas par vīriešu neauglību)

Izmeklējumi.



*Sievietēm ar zemu olvadu obstrukcijas risku un bez US *hidrosalpinx* pazīmēm.

¹ Labāk izvēlēties eļļu, nevis H₂O saturošu kontrastvielu.

² Nepieciešams diagnozi apstiprināt vai izslēgt ar PCR metodi.

- 85% gadījumos neauglību izraisa identificējamās novirzes no normālas fizioloģijas vai noteikta pamatslimība.

- Visbiežāk sastopamie neauglības cēloņi ir ovulācijas disfunkcija, vīriešu faktora neauglība un olvadu slimības. Atlikušajiem $\approx 15\%$ neauglīgo pāru ir nezināmas izcelsmes neauglība.
- Neauglības novērtēšanai jābūt savlaicīgai, efektīvai izmaksu ziņā (rentablai) un sākotnēji vērstai uz visbiežāk sastopamajiem neauglības iemesliem (ovulācijas noteikšanu un spermas analīzi (SA)).
- Ja pacientei ir zems olvadu obstrukcijas risks un nav *hydrosalpinx* pazīmes USG laikā, olvadu caurlaidības pārbaudi jāveic tikai pēc vīriešu neauglības izslēgšanas pēc SA rezultāta.

Neauglības primārā izmeklēšana.

Anamnēze un riska faktoru identifikācija.

- Pacientu vecums
- Neauglības ilgums (arī primāra vai sekundāra neauglība)
- Reproductīvā anamnēze (dzemdības, ab.leg., ab. spont./missed ab., ārpusdzemdes grūtniecības, pēd. grūtniecība)
- Menstruālā cikla raksturs (iespējama ovulatora disfunkcija, metrorrhagia, dysmenorrhea)
- Iepriekšējas seksuāli-transmisīvas sl-bas (STS) un/vai iegurņa iekaisuma sl-ba (IIS)
- Ķirurģiskā anamnēze
- Iepriekšēja kontracepcija (īpaši IUS)
- Jātrogēnie iemesli (t.s. medikamentu lietošana un smeķēšana)
- Svara izmaiņas un metaboliskie traucējumi
- Seksuālā anamnēze (arī dyspareunia)
- Kopējās veselības un ģimenes anamnēze
- Iepriekšējie neauglības izmeklēšanas un ārstēšanas rezultāti (t.s. dati par olnīcu rezervi un dzimumorgānu attīstības anomālijām)

Neauglības riska faktori.

No dzimuma neatkarīgi riska faktori	Riska faktori sievietēm	Riska faktori vīriešiem
Neauglība, kas identificēta ģimenes anamnēzē Neauglība iepriekšējās attiecībās Atkārtori grūtniecības zaudējumi Aptaukošanās, neveselīgs uzturs Dzīves veida, vides, profesionālie faktori (piem, smēķēšana, vides piesārņojums u.c.) Sistēmiskās un/vai endokrīnās slimības Jatrogēnie faktori, piem., anabolo hormonu lietošana Cistiskā fobroze STS anamnēzē	Vecums >35g.v. Samazinātas olnīcu rezerves Ovulatora disfunkcija Neauglība >3 gadiem Menstruālā cikla traucējumi Endometrioze POF ģimenē IIS (īpaši STS) anamnēzē	Kriptorhisms Sēklinieku hipotofija/atrofija Sēklinieku vēzis Zināmi ģenētiski iemesli Varikocēle Sēklinieku trauma vai torsija Traucējumi pubertātes laikā Vīrieša vecums >50g. Sēklinieku mikrolitiāze

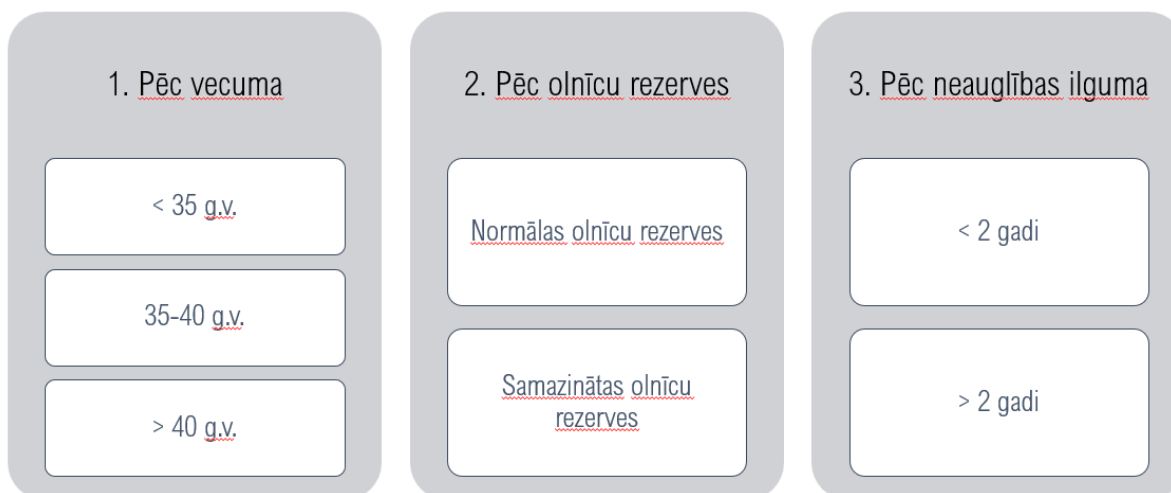
Neauglības primārās izmeklēšanas un ārstēšanas algoritms.



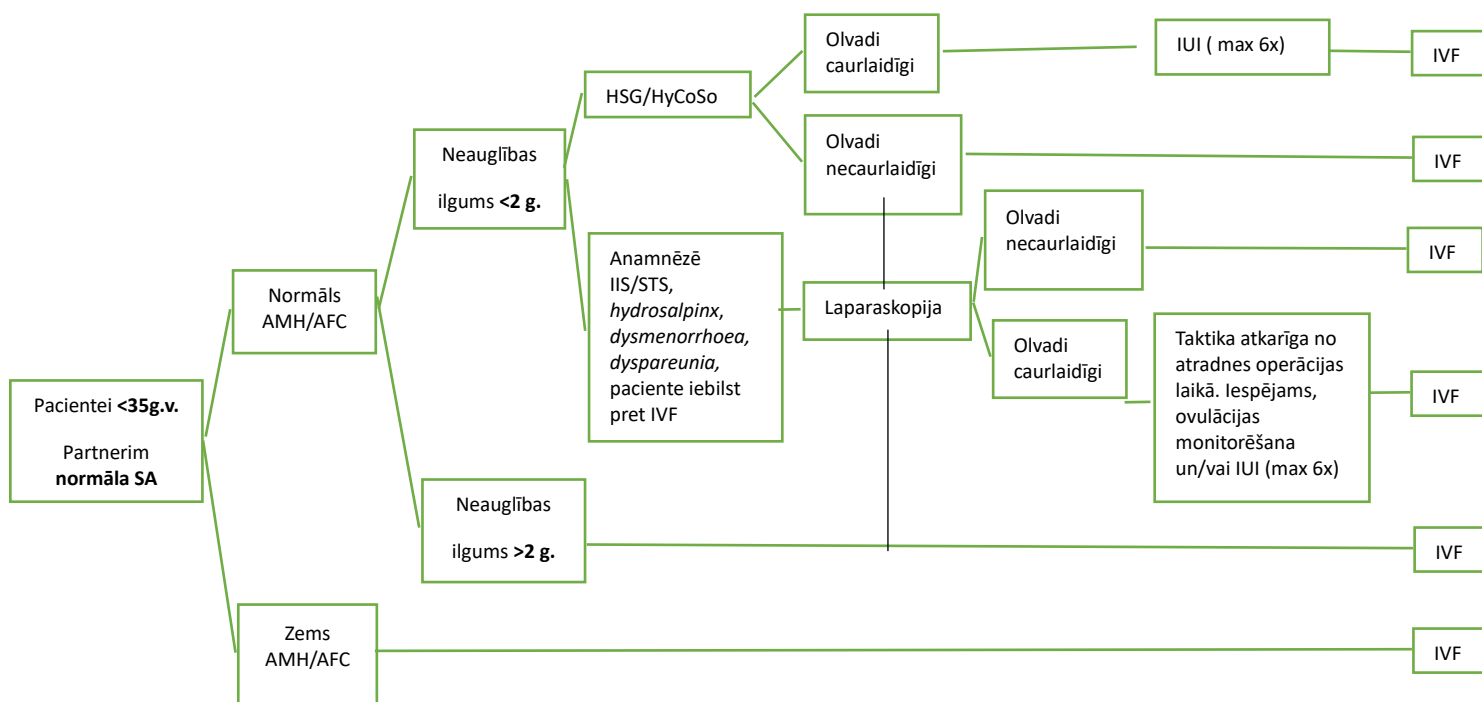
*Pēc nepieciešamības

¹ IUI - Intrauterīna spermatozoīdu inseminācija

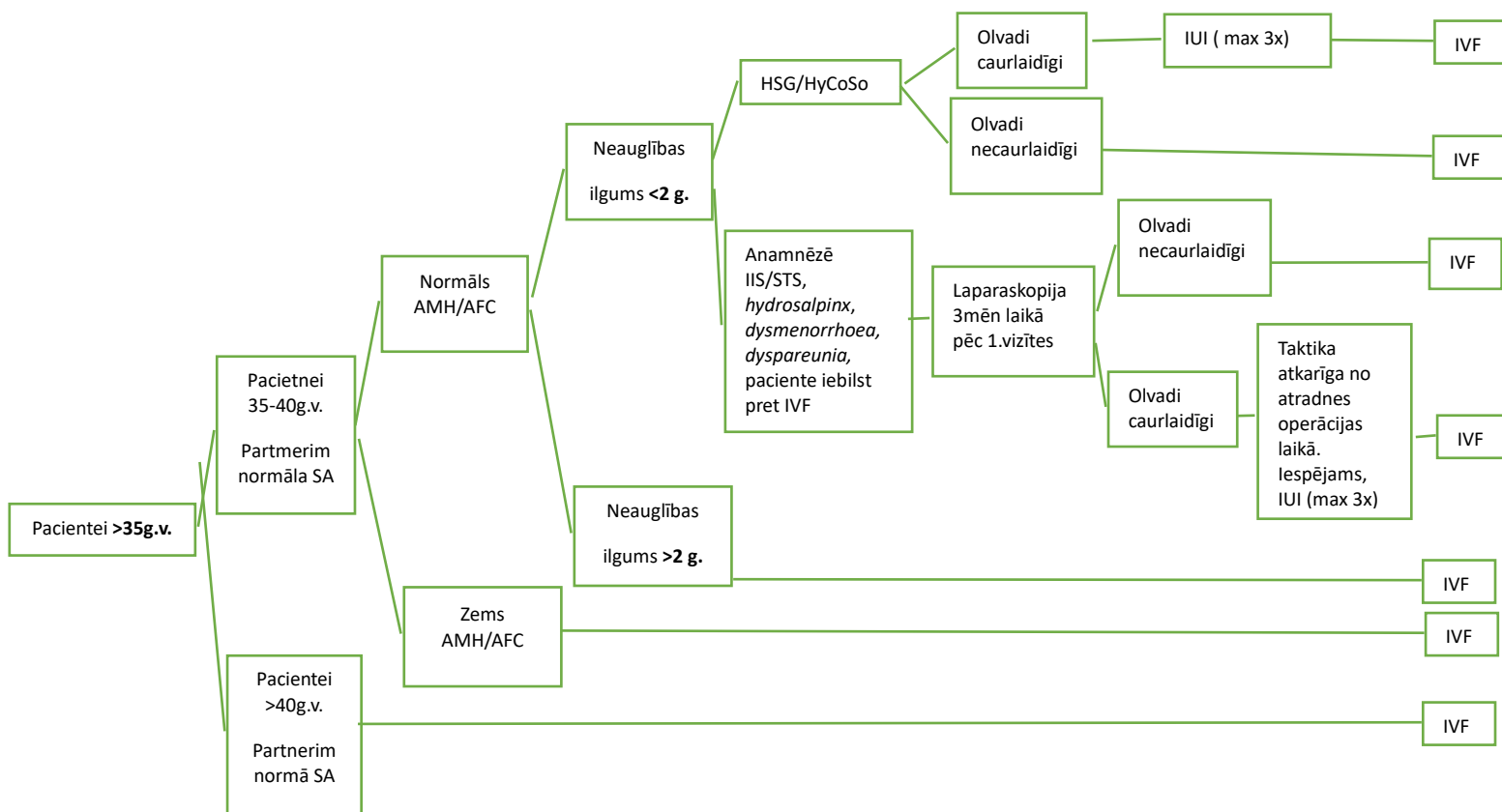
Neauglības izmeklēšanas un ārstēšanas algoritms pēc prioritātes.



Neauglības izmeklēšanas un ārstēšanas algoritms pacientei līdz 35 g.



Neauglības izmeklēšanas un ārstēšanas algoritms pacientei pēc 35 g.



Endokrīno faktoru detalizētāka diagnostika

Pamatdiagnostika

- 2.-7. menstruālā cikla dienā - **LH, FSH, prolaktīna, testosterona, DHEAS, estradiola un AMH**
- **Seruma progesterona mērījumu luteīnās fāzes vidū**, ja iespējams, 7 dienas pēc iespējamās ovulācijas.
- **TSH, TPO Av, Antivielas pret tireoglobulīnu.**
- Sievietēm ar cukura diabētu grūtniecību drīkst plānot, ja HbA1c < 6,5%.

Ovulācijas traucējumu klasifikācija

Ovulācijas traucējumu grupa	Analīžu rezultāti	Raksturīgākie sindromi
I GRUPA (hipotalāma-hipofīzes mazspēja)	↓ FSH, ↓ LH, amenoreja	Hipogonadotropais hipogonādisms: Kallmana sindroms, Šihina sindroms, anorexia nervosa
II GRUPA (hipotalāma-hipofīzes disfunkcija)	FSH, LH normas robežās	Normogonadotropa anovulācija: PCOS, iedzimta virsnieru hiperplāzija, virsnieru audzēji, androgens producējoši olnīcu audzēji
III GRUPA (olnīcu izaugsme)	↑ FSH, ↑ LH	Hipergonadotropais hipogonādisms: Priekšlaicīgs olnīcu izaugsme
	↑ prolaktīns	Hiperprolaktinēmija

Ovulācijas stimulācija.

I GRUPA (hipotalāma-hipofīzes mazspēja)

Pirmās grupas pacientēm olnīcu stimulācijai izmanto GnRH pumpjus vai gonadotropīnus.

II GRUPA (hipotalāma-hipofīzes disfunkcija)

- Sievietēm ar spontānu, ovulatoru menstruālo ciklu cikliskos progesteronus nenozīmē ar mērķi uzlabot auglību!!!!
- Sievietēm ar PCOS
 - Pirmās rindas terapija olnīcu stimulēšanai sastāv no letrozola vai klomifēna citrāta. Klomifēna citrātu, nav ieteicams terapiju izmantot ilgāk par 6 mēnešiem.
Metformīnu un inositolu var ordinēt sievietēm ar PCOS, lai palielinātu ovulācijas biežumu.
Gonadotropīnus var lietot kā otrās rindas farmakoloģiskos medikamentu grupu sievietēm ar PCOS, kurām nav bijusi efektīva ārstēšana ar pirmās rindas orālajiem ovulācijas stimulēšanas medikamentiem.
 - Gonadotropīnu kombinācija ar metformīnu varētu būt labāka izvēle nekā gonadotropīnu monoterapija anovulatorām sievietēm ar PCOS, kurām ir klomifēna citrāta rezistence un nav citu neauglības faktoru.
 - Laparoskopiska olnīcu fenestrācija varētu tikt apsvērta kā otrās rindas terapija sievietēm ar PCOS, kuras ir letrozola un klomifēna citrāta rezistentas, ar anovulatoru neauglību bez citiem neauglības faktoriem.

- Sievietēm ar PCOS bariatriskā ķirurģija kā neauglības ārstēšanas metode uzskatāma par eksperimentālu. Risku un ieguvumu attiecība pašlaik ir neskaidra, lai to uzskatītu par auglības terapiju.
- Iedzimtas virsnieru garozas hiperplāziju
 - Sievietes ar klasisku AGS jāārstē ar glikokortikoīdiem, kas nešķērso placentu. Izvēles preperāts šobrīd ir hidrokorizons.
 - Neklasiskās formas iedzimtai virsnieru garozas hiperplāzijas gadījumā hidrokortizonu jāpievieno plānojot grūtniecību un tās laikā.
- Vairogdziedzera disfunkcijas ārstēšana
 - Sievietēm, kuru TSH vērtība ir ≥ 2.5 mU/l, jālieto L-tiroksīnu (Levothyroxine), lai sasniegtu TSH vērtību < 2.5 mU/l Sievietēm pirms plānotas grūtniecības un tās laikā vidē, kurā Joda saturs ūdenī ir nepietiekams, jālieto 100-150μg joda dienā.
 - Sievietēm ar hipertireoīdismu jāpabeidz vairogdziedzera pamatārstēšanu (operācija, radioaktīvā joda terapija) pirms uzsāk grūtniecības plānošanu.

III GRUPA (olnīcu izsīkums)

Pacientēm ar jebkuras etioloģijas olnīcu izsīkumu iesaka IVF/ICSI, izmantojot olšūnu donēšanu.

Hiperprolaktinēmija.

Pacientes ar apstiprinātu hiperprolaktinēmiju jāārstē ar dopamīna agonistiem.

Endometrioze un neauglība

Endometriozi pēc Amerikas Reproductīvās medicīnas asociācijas (American Society for Reproductive Medicine- ASRM)) izstrādātās klasifikācijas iedala četrās stadijās: I stadija - minimāla, II stadija - viegla, III stadija - vidēja, IV stadija- izteikta.

- Ir pierādīts, ka sekojoša taktika ir iesakāma:
 - I/II stadijas endometriozes gadījumā terapijā izmantota laparoskopiska ārstēšana uzlabo dabiski ieņemtas grūtniecības biežumu.
 - Endometriozes pacientiem ar neauglību kā visefektīvāko ārstēšanu iesaka IVF/ICSI, jo sevišķi, ja ir arī olvadū caurlaidības traucējumi un vīriešu faktora klātbūtne.
 - Gados jaunajiem pacientiem, kuriem endometrioze neskar zarnas, urīnpūsli vai ureterus iesaka endometriozi perēkļu ekscīziju, jo tas uzlabo spontānas grūtniecības iespējamību.
 - Laparoskopiski ārstējot endometriozi pacientes, jāņem vērā sievietes vecums, jo operatīvā terapija ir efektīva tikai gados jaunajām sievietēm bez citiem neauglības faktoriem.
 - Endometriomu enukleācija pirms IVF/ICSI veicama ar mērķi mazināt saslimšanas radītas sāpes vai uzlabot folikulu pieejamību
 - Lai gan olnīcu abscesu veidošanās risks pēc folikula aspirācijas ir zems, sievietēm ar endometriomām olnīcu punkcijas laikā profilaktiskos nolūkos jāievada antibiotikas.

- Ir pierādīts, ka sekojoša darbība neuzlabo grūtniecības iestāšanos:
 - Rutīnā izrakstīta pēcoperatīva hormonus supresējoša terapija grūtniecības dabisku iestāšanos iespēju nākotnē nepalielina.
 - Ārpus ovulācijas indukcijas shēmām, lai uzlabotu dabisku grūtniecības ieņemšanu, nav mērķtiecīgi izrakstīt pretiekaisuma līdzekļus vai letrozolu (*Letrazole*) .
 - Pierādījumi neuzrāda ieguvumus ilgstošai KOK/progestogēnu lietošanai pirms IVF/ICSI.
 - Ultragarā GnRH agonistu protokola izmantošana nav pierādījusi pārliecinošu efektivitāti un vairs netiek rekomendēta.
 - Sievietēm ar I/II stadijas endometriozi neiesaka veikt operatīvu endometriozes stadiju reducējošu operāciju pirms IVF/ICSI, jo tā neuzlabo grūtniecības iestāšanās iespējamību.
 - Pirms IVF/ICSI pacientēm ar endometriomām rutīnā neiesaka operatīvu endometriomu enukleāciju, jo šīs manipulācijas samazina olnīcu rezervi. Operācija apsverama, ja endometriomu diametrs pārsniedz 3cm. Jāņem vērā sievietes ovariālās rezerves.
- Taktika apsverma:
 - I/II stadijas endometriozes gadījumā var apsvērt neauglību ārstēt ar IUI, ierosinot medikamentozu ovulāciju, bet tās efektivitāte ir apšaubāma.
 - Lai gan nav pārliecinošu pierādījumu tam, ka laparoskopija dziļās endometriozes gadījumā uzlabo auglību, tā var tikt piemērota simptomātiskām pacientēm.

Intrauterīnā inseminācija.

Intrauterīna inseminācija (IUI) ir sagatavotu spermatozoīdu ievadīšana dzemdes dobumā. Spermatozoīdu ievadīšana dzemdes dobumā atvieglo to kustību cauri dzemdes kakla kanāla bioloģiskajai barjerai. Oocīta apaugļošana notiek sievietes olvadā. IUI netiek traktēta kā medicīniskās apaugļošanas metode, jo apaugļošanas vieta un process neatšķiras.

Nosacījumi un ieteikumi.

Nosacījums IUI veikšanai ir caurlaidīgi olvadi. Rekomendē veikt maksimāli 3-6 IUI ciklus vājās efektivitātes dēļ (5-16%) .

IUI var veikt ar vai bez olnīcu stimulācijas.

IUI bez olnīcu stimulācijas parasti veic sievietēm ar ovulatoru menstruālo ciklu.

Indikācijas:

- vientuļa sieviete (izmanto donora spermu)
- Sieviete homoseksuālas attiecībās (izmanto donora spermu),
- Neskaidra iemesla neauglība,

- Viegla vai vidēji smaga endometrioze (labāks rezultāts ciklos, kad olnīcu stimulācija piemērota; rekomendācija apšaubāma),
- Viegla partnera spermas patoloģija (rekomendācija apšaubāma),
- Sievietēm, kurām nav iespējams dzimumakts.

Ieguvumi:

Mazāk invazīva ārstēšanas metode, salīdzinot ar IVF .

Riski:

Daudaugļu grūtecība, jo olnīcu stimulācija pirms IUI izmatota.

Medicīniskā apaugļošana

IVF

Medicīniskā *in vitro* apaugļošana apaugļošana ir vairāku oocītu iegūšana un apaugļošana traukā, apaugļoto oocītu kultivēšana speciālajā barotnē, embrija vai embriju ievadīšana dzemdē.

Indikācijas

- olvadu necaurlaidība;
- endometrioze;
- ovulācijas traucējumi, ja olnīcu stimulācija bijusi neveiksmīga;
- neskaidra iemesla neauglība, ja iepriekš pielietotā ārstēšana bijusi neefektīva;
- vīriešu neauglība, viegla, vidēji smaga OAT (oligoastenoteratozoospermija)
- embriju saldēšana sievietēm pirms staru vai ķīmijterapijas;
- olšūnu saldēšana ar mērķi atlikt grūtniecības plānošanu vēlākam laikam.
- primārs olnīcu izsīkums - oocītu donēšana;
- patoloģisks kariotips vai cita ģenētiska patoloģija, kad nepieciešama preimplantācijas ģenētiska embriju izmeklēšana.

ICSI

Intracitoplazmātiska viena spermatozoīda injekcija oocītā (ICSI - *intracytoplasmic sperm injection*) ir medicīniskās apaugļošanas tehnika, kuras laikā spermatozoīdu injicē tieši olšūnas citoplazmā. ICSI lieto kā palīgmetodi oocīta apaugļošanai

Indikācijas:

- Samga vīriešu neauglība,
- azoospermija (PESA, TESE, mikroTESE)
- iepriekš IVF bez fertilizācijas (apaugļošanās) vai ļoti zema fertilizācija (mazāk nekā 20-25%) .
- iegūto oocītu skaits ir ļoti mazs;
- Kriokonsevētu oocītu auagļošana.

Nosacījumi un ieteikumi.

- ICSI, salīdzinot ar IVF, uzlabo fertilizāciju.

- Gadījumos, kad pārim ir indicēta preimplantācijas ģenētiskā diagnostika (PGTA, PGTSR, PGTM)), to iesaka veikt kombinācijā ar ICSI. PGT ir embrija ģenētisko anomāliju noteikšana pirms tas implantējas dzemdes dobumā. To veic, lai savlaicīgi noteiktu ģenētiski pārmantojamu saslimšanu embrijam, kura ir vienam vai abiem vecākiem un izvairītos no tās nodošanas gaidāmajam bērnam.

Oocītu donēšana

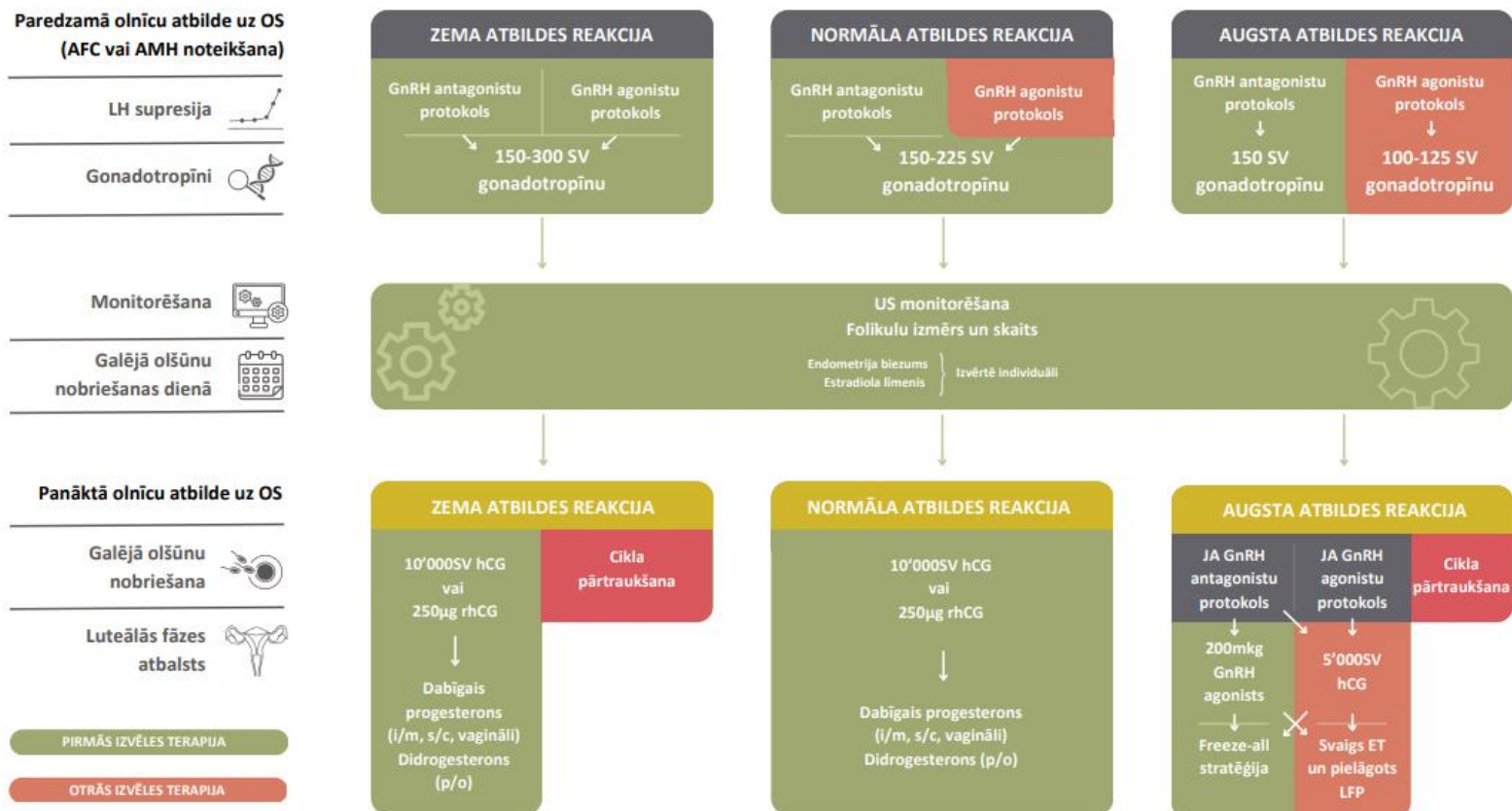
Indikācijas

- priekšlaicīgs olnīcu izsīkums;
- gonādu disģenēzija (ieskaitot Ternera sindromu);
- abpusēja ooforektomija;
- olnīcu izsīkums pēc ķīmijterapijas vai staru terapijas;
- neveiksmīga IVF/ICSI anamnēzē;
- liels risks, ka bērns pārmantos no mātes ģenētisku slimību (patoloģisks kariotips vai cita ģenētiska patoloģija pēc ģenētiķa rekomendācijas).

Nosacījumi un ieteikumi.

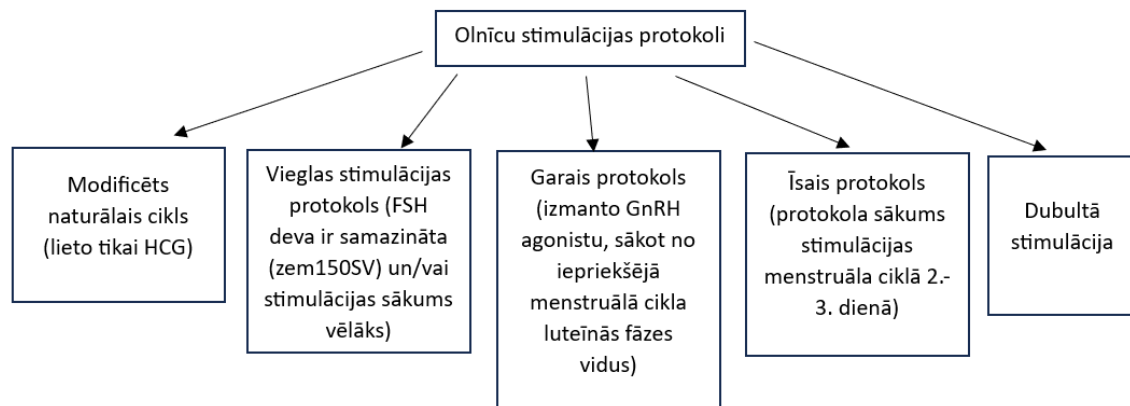
- Oocītu donora izmeklēšanu veic saskaņā ar Latvijas Republikas Ministru kabineta noteikumiem Nr. 261 „Neauglības diagnosticēšanas un potenciālā dzimumšūnu 34 donora medicīniskās izmeklēšanas kārtība”

Shematisks pārsakts olnīcu stimulāciju vadlinijām pacientiem IVF/ICSI ietvaros

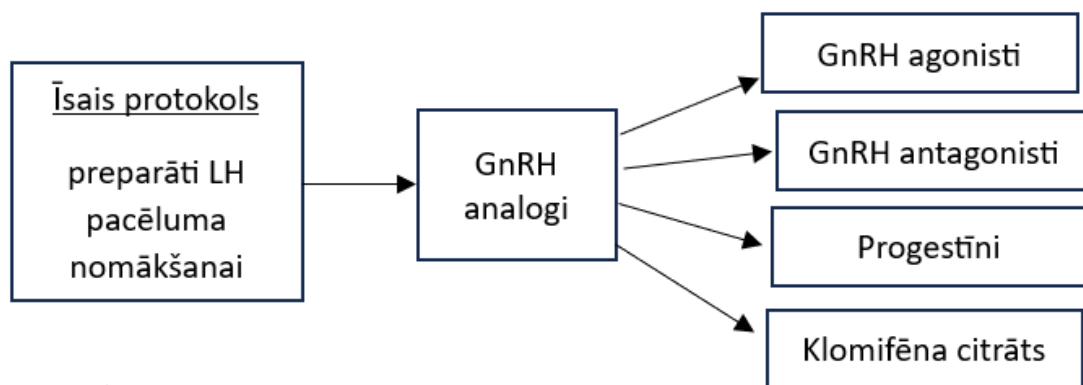


AMH – antimillera hormons,
 AFC- antrālo folikulu skaits.
 rFSH rekombinētie FSH,
 p/hp FSH – purificētie/augsti purificētie FSH
 LFA – luteālās fāzes atbalsts
 ET - embriotransfērs.

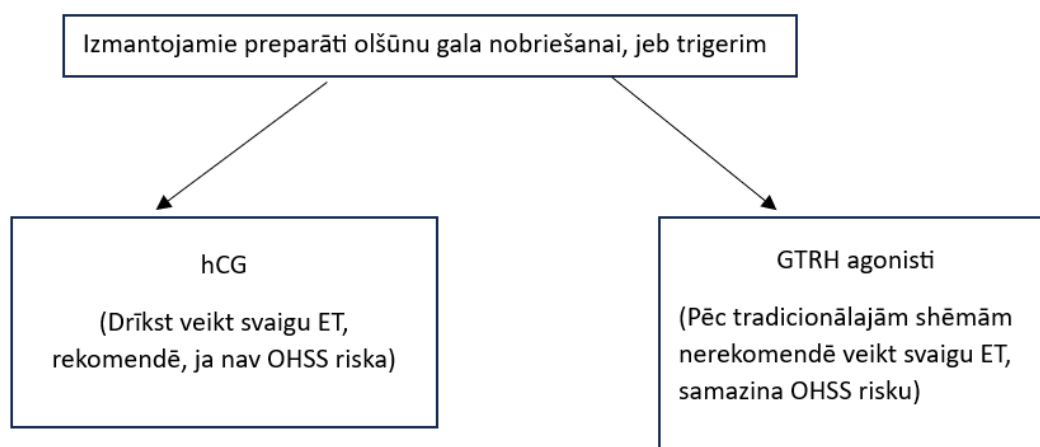
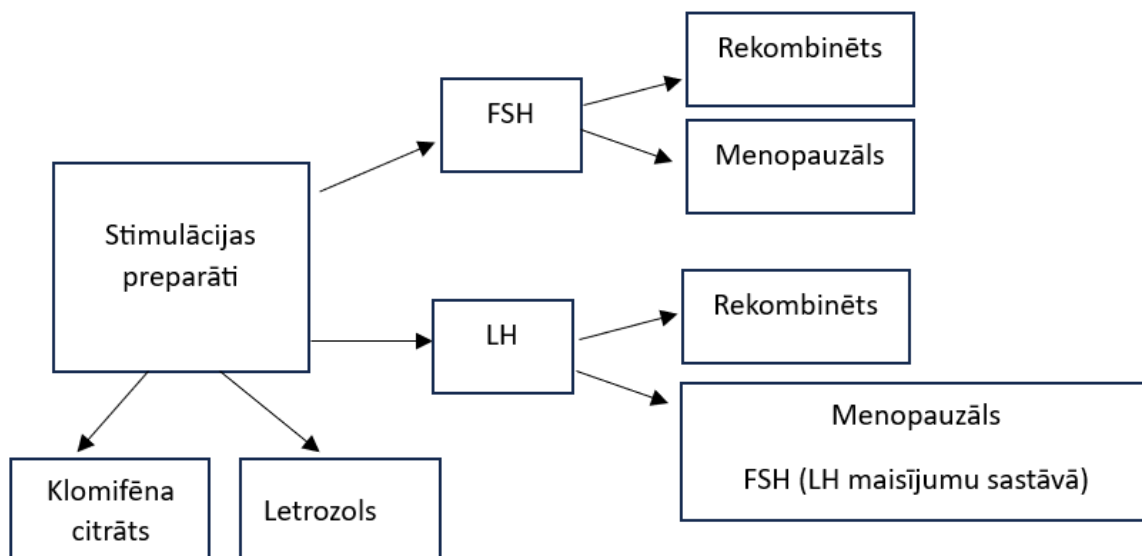
Olnīcu stimulācijas protokoli



Medikamenti, kas īsā protokola gadījumā izmantojami priekšlaikus LH pacēluma nomākšanai:



Medikamentu grupas, kas izmantojamas olnīcu stimulācijai.



Dažādu stimulāciju medikamentu ietekme (efektivitāte un drošība)

- Rekombinantā FSH (rFSH) un menotropīna (hMG) izmantošana olnīcu stimulācijai ir vienlīdz efektīva visu parametru ziņā. Spēcīga rekomendācija +++
- Agonistu olnīcu stimulācijas protokolos ir vienlīdz rekomendēta rFSH un purificētā/attīrītā FSH (p-FSH) izmantošana. Spēcīga rekomendācija ++
- GnRH agonistu protokolos vienlīdz rekomendēta ir rFSH un augsti purificētā/attīrītā FSH (hp-FSH) pielietošana. Spēcīga rekomendācija ++
- GnRH agonistu protokolos hp-FSH un hMG izmantošana ir vienlīdz rekomendēta. Nosacīta rekomendācija ++

- GnRH antagonistu ciklos rLH + rFSH kombinācija neuzlabo stimulācijas drošību, salīdzinot ar HMG. Nosacīta rekomendācija +
- Netiek rekomendēts pielienot GTH kopā ar letrozolu ar mērķi palielināt stimuācijas efektivitāti pacientēm ar paredzamu vāju/nepietiekamu atbildes reakciju uz olnīcu stimulāciju. Nosacīta rekomendācija +
- GnRH antagonistu ciklos pacientēm ar paredzamu normālu atbildes reakciju uz olnīcu stimulāciju ir vienlīdz rekomendēta ilgstošas darbības rFSH un ikdienas rFSH izmantošana. Nosacīta rekomendācija ++
- Nav pierādījumu, kas ieteiktu FSH aizstāšanu ar klomifēna citrātu olnīcu stimulācijas procesā.

Gonadotropīnu devas korekcija izmantošanas laikā (efektivitāte un drošība).

- Gonadotropīna devas pielāgošana (palielinājums vai samazinājums) olnīcu stimulācijas vidusfāzē, nav iesakāma ar mērķi palielināt stimulācijas efektivitāti, jo, kaut iegūstamo ooocītu skaitu ir iespējams modificēt, pētījumi neuzrāda ietekmi uz klīniskās grūtniecības un dzīvi dzimušo skaitu. .*Nosacīta rekomendācija* +

Nekonvencionāls ovariālas stimulācijas sākums salīdzinājumā ar agrīnās folikulārās fāzes stimulāciju.

- Folikulārās fāzes stimulācija ir visdrošākā un efektīvākā, taču ir pacientu grupa, kurai trūkst laika, tāpēc luteīnās fāzes stimulācija ir attaisnojama.
- Olnīcu stimulācija, kuru uzsāk jebkurā cikla dienā ir iespējama, taču visticamāk, nav ieteicama vispārīgajā IVF/ICSI pacientu populācijā. .*Nosacīta rekomendācija* +
- Gonadotropīnu terapijas uzsākšana vēlīnā luteālajā fāzē netiek rekomendēta pacientēm ar vāju/nepietiekamu atbildes reakciju uz stimulāciju.. .*Nosacīta rekomendācija* +
- Gonadotropīnu terapijas uzsākšana agrīnā luteālajā fāzē, visticamāk arī netiek rekomendēta pacientēm ar normālu vai vāju/nepietiekamu atbildes reakciju uz stimulāciju. .*Nosacīta rekomendācija* +
- Luteālās fāzes stimulācija var tikt izmantota ciklos bez transfēra. *GPP*
- Divkāršā, dubultā stimulācija pacientēm ar vāju/nepietiekamu atbildes reakciju uz stimulāciju būtu jāizmanto tikai klīnisko pētījumu kontekstā. *GPP*
- Divkāršu stimulāciju var apsvērt steidzamiem auglības saglabāšanas cikliem. *GPP*

Izvēles protokoli auglības saglabāšanai.

- Veicot olnīcu stimulāciju sievietēm, kas vēlas saglabāt auglību medicīnisku iemeslu dēļ, ieteicamāks ir GnRH antagonistu protokols. .*Nosacīta rekomendācija* +
- Onkoloģijas pacientiem, steidzamos gadījumos, kriokonservācijas nolūkos stimulācija ir sākama jebkurā cikla dienā .*Nosacīta rekomendācija* ++
- Pacientēm ar estrogēna jutīgu ļaundabīgu saslimšanu, olnīcu stimulācijas laikā var apsvērt antiestrogēnu, piemēram, letrozola vai tamoksifēna, pievienošanu. *GPP*

Luteālās fāzes atbalsts

Dēļ luteīnās fāzes paredzamā defekta Progesterons vienmēr ir ieteicams luteālās fāzes atbalstam pēc IVF/ICSI.

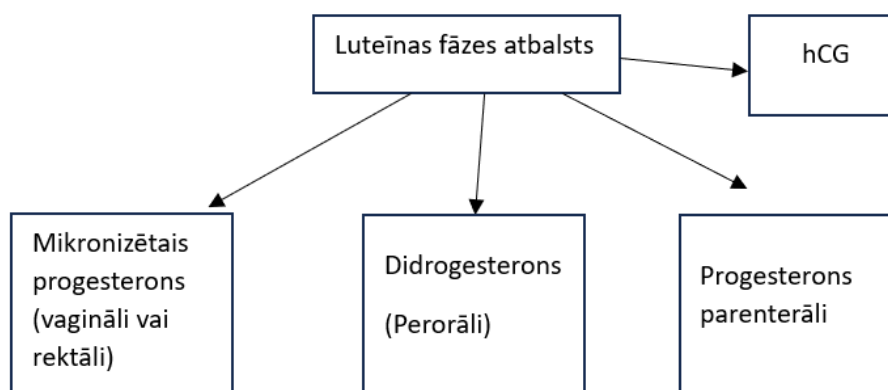
Var izmantot jebkuru no iepriekšminētajiem dabiskā progesterona ievadīšanas ceļiem (ne orāliem).

Parasti progesterona lietotās devas ietver:

- 50mg vienu reizi dienā intramuskulāri,
- 25mg vienu reizi dienā subkutāni,
- 90mg vienu reizi dienā vagināli gēla veidā,
- 200mg trīs reizes dienā vagināli kapsulu veidā,
- 100mg divas vai trīs reizes dienā vagināli supozitoriju veidā,
- 400mg divas reizes dienā vagināli pesāriju veidā.

Progesterona terapijas uzsākšanai luteālās fāzes atbalstam jānotiek laika posmā starp OPU veikšanas dienas vakaru un trešo dienu pēc OPU.

Progesteronu luteālās fāzes atbalstam rekomendēts lietot vismaz līdz *beta* hCG noteikšanas dienai.



Embriotransfērs

- Izmantot eSET – (*elective single embryo transfer*) - tas samazina daudzaugļu grūtniecības un ar to saistīto patoloģiju risku.
- ET– embrija/embriju ievade sievietes dzemdes dobumā caur dzemdes kakla kanālu, izmantojot ET katerteru notiek 2., 3., 5. vai 6. dienā.

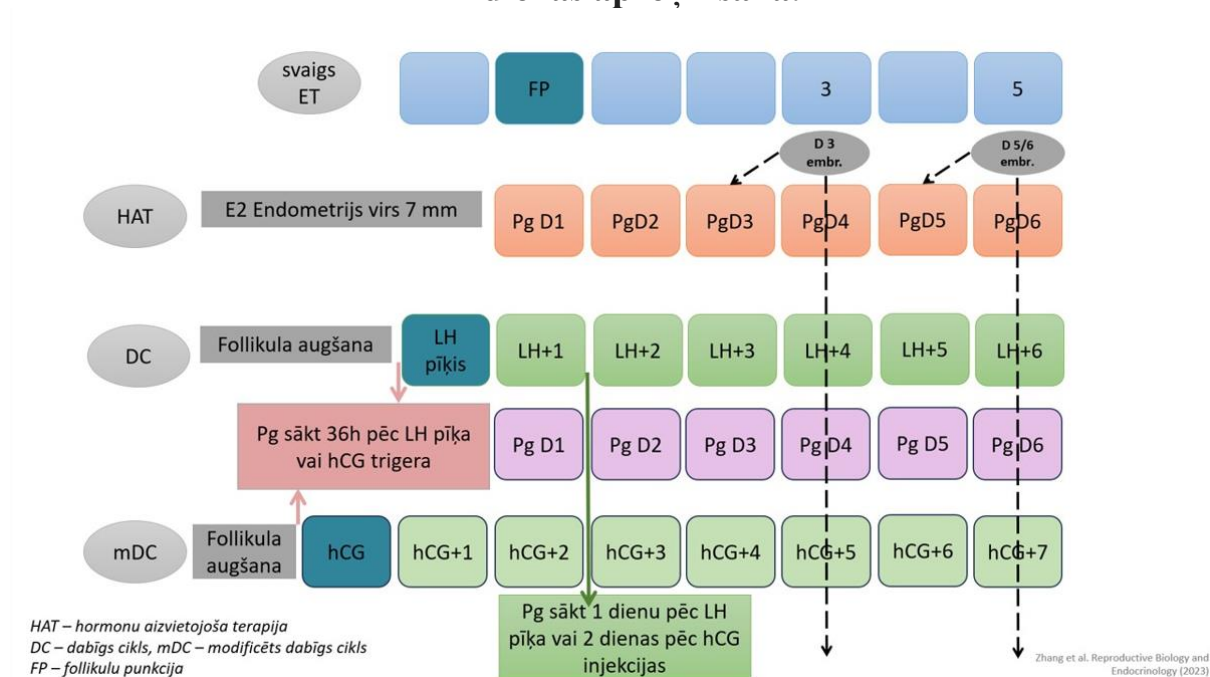
Zelta standarts to darīt ir USG kontrolē.

Optimālais dzemdes endometrija biezums svaigu embriju transfēram ir 10-12 mm, atkausētu embriju transfēram - 7-10 mm.

Endometrija biezums < 6 mm samazina veiksmīgas grūtniecības iestāšanās iespējamību.

Dzemes endometrija sagatavošanas principi atkausētu embriju transferam.
Svarīgi sinhronizēt implantācijas logu jeb receptīvu endometriju ar ievadītā embrija blastocistas stadiju.

ET dienas aprēķinšana:



Sagatavot endometriju atkausētam ET var:

- dabiskā ciklā, nosakot LH pīķi vai progesterona pacēlumu;
- dabiskā modificētā ciklā, inducējot ovulāciju ar HCG pirms dabiskā LH pacēluma pie preovulatora folīkuļa un adekvāta endometrija, ar vai bez luteālās fāzes atbalsta;
- hormonu aizstājterapijas ciklā, ar E2 izaudzējot endometriju un ar Pg imitējot luteīno fāzi, ar (parasti pie īsa/normāla cikla) vai bez (parasti normāla/gara cikla) GnRH agonistu pielietošanu.

Ar IVF/ICSI sasītie riski:

- Agrīnie:
 - Stimulācijas laikā un no tās atkarīgie
 - Olnīcu punkcijas laikā iespējamie riski
- Attālinātie.

OHSS (Olnīcu hiperstimulācijas sindroms) – pārmērīga olnīcu atbildes reakcija uz stimulāciju. *Incidence – 0,7-1,7% (smags)*

Olnīcu punkcijas laikā iegūstamie riski:

- Iegurņa infekcija (3%),
 - olnīcu, iegurņa abscess,
 - aprakstīti daži gadījumi ar histerektomiju,
 - Endometriomu aspirācija – riska faktors – pie olnīcu punkcijas, skarot un aspirējot endometriomu rekomendē profilaktisku antibiotiku lietošanu.
- Riski, kas retāki kā $\leq 1\%$:
 - Hemorāģija
 - Zarnu, ureteru ievainojums.
 - Olnīcu ruptūra.
 - Olnīcu sagriešanās.

OHSS

(Olnīcu hiperstimulācijas sindroms) – pārmērīga olnīcu atbildes reakcija uz stimulāciju.

OHSS iedalījums:

- Atkarībā no simptomu sākuma:
 - **Agrīns** – sākas 7 dienu laikā no hCG injekcijas brīža, saistāma ar intensīvu olnīcu atbildes reakciju, smagāks.
 - **Vēlīns** – sākas 10.dienā un vēlāk, saistāma ar augļa hCG sekrēciju, vieglāks, taču ilgāks.

OHSS stadija	Klīniskās izpausmes	Laboratorā atrade
Viegla	Abdomināls iestiepums, diskomforts, Slikta dūša, vemšana Paldielinātas olnīcas 5-12cm	Nav nozīmīgu izmaiņu
Vidēja	Viegla OHSS simptomi + US vizualizējas ascīts	Ht >41% Lei >15000
Smaga	Vidēja OHSS simptomi + Klīniska ne tikai US ascīta aina Hidotorax, Dispnoja Oligūrija/anūrija Nepārtraukta šķebšanās, slikta dūša, vemšana ↓ TA Straujš svara pieaugums >1 kg/dn Sinkope Izteiktas sāpes vēderā Venozā tromboze	Ht >55% Lei >25000 Kreatinīna klirens <50ml/min. Kreatinīns >1,6 Na <135 K >5 Paaugstināti aknu enzīmi Koagulācijas izmaiņas
Krītiska	Anūrija/akūta nieru mazspēja Aritmija Trombembolija Perikarda izsvīdums Masīvs hidrotorakss Arteriālā tromboze RDS Sepsis	

OHSS riska faktori:

- PCOS, AFC (2-10 mm) >17
- AMH >3,5 ng/ml
- Hipogonadotrops hipogonādisms.
- Jauna sieviete
- $\text{KMI} < 18,5$
- OHSS iepriekšējā stimulācijā
- GnRHagonista stimulācijas protokls
- Lielas FSH devas.
- Ātri palielināts Estrogēna līmenis (>10000pmol/l)
- HCG injekcija triggerim.

Attālinātie riski sievietei

- Neviens no pētījumiem nenorāda saistību starp priekšlaikus menopauzes iestāšanos un IVF/ICSI.
- Ar IVF/ICSI ārstētām sievietēm:
 - Nepieaug invazīvas olnīcu vēža, melanomas, endometrija, krūts, dzemdes kakla, vairogdziedzera un taisnās zarnas risks pēc IVF.
 - Ja sieviete ir BRCA gēnu nesēja, invazīva olnīcu vēža risks ↑ pēc konservatīvas neauglību koriģējošas terapijas vai IVF/ICSI.

IVF/ICSI papildmetodes

Nav pietiekamu pierādījumu, lai tās rekomendētu rutīnā.

- **Preimplantācijas ģenētiskā testēšana:**

Izšķir:

- **PGT-A** jeb preimplantācijas (pirmsimplantācijas) hromosomu aneiploīdiju (izmainīta hromosomu skaits) ģenētiskā testēšana.

Sievietēm virs 35 gadu vecumam pieaug hromosomālo patoloģiju risks olšūnās. Tomēr nepietiek pierādījumu, lai preimplantācijas ģenētisko testēšanu rekomendētu rutīnā visām pacientēm ar vecumu virs 35. To veicot, ieguvums ir īsāks laiks līdz grūtniecības sasniegšanai.

PGT-A, balstoties uz pierādījumu datiem, nepalielina dzīvi dzimušo sakītu šajā vecuma grupā.

PGT-A ir apsverama pie atkārtotām implantācijas neveiksmēm.

- **PGT-SR** jeb preimplantācijas (pirmsimplantācijas) sīku hromosomālu fragmentu (izmēros līdz 40%) testēšanas metodi.

- PGT-SR indikācijas: vienam vai abiem partneriem konstatēta līdzsvarota hromosomālā aberācija.

- **PGT-M** jeb preimplantācijas monogēnu (ar viena gēna izmaiņām saistītu) saslimšanu ģenētisko testēšanu, kas ir DNS identificētu slimību izraisīša/-u, patogēna/-u varianta/-u izcelsmes noteikšana vienas ģimenes ietvaros, kas ļauj pēc medicīniskās apaugļošanas veikšanas veikt embriju ar zināmu analizējamā gēna genotipu transfēru dzemdē. PGT-M testēšanu var veikt jau iepriekš diagnosticētu pārmantotu ģenētisku patoloģiju gadījumā, ja ir zināms, ka patoloģiju klātbūtne ievērojami ietekmēs dzīvildzi vai dzīves kvalitāti, izpaužoties prenatali, dzemdību laikā, bērnībā vai jau pieaugušam indivīdam.

- PGT-M indikācijas:
 - Ģimenē ir diagnosticēta monogēna saslimšana bērnam, un/vai, veicot ģenētisku testēšanu, ir konstatēts augsts risks slima pēcmācēja piedzimšanai.
 - Konstatēta zināma ģenētiska patoloģija, kuras testēšana ir tehniski iespējama.
- PGT-M cikla ietvaros iespējams iekļaut arī PGT-A analīzi, kas nodrošina, ka embrijs ir vesels ne tikai pēc analizējamā gēna saslimšanas, bet viņam nav arī kāda hromosomāla patoloģija.

- **Time lapse inkubatori** – jaunākās paaudzes inkubatori ar embriju attīstības monitorēšanas iespējām un attīstības nemainīguma nodrošināšanu.
- **Endometrija receptivitātes tests** – Ģenētisks tests, kas nosaka endometrija gēnu ekspresivitāti receptivitātes, jeb implantācijas loga brīdī.
- **Reproduktīvie imunoloģiskie testi**, kas ietver asins un endometrija NK šūnu, killer šūnu imunoglobulīnu līdzīgo receptoru (KIR) un HLA noteikšanu – nav pierādījumu to lietošanai.

- **Imunomodulējošā ārstēšana** ar Intralipid, intravenozo Ig, rh-LIOF, PBMCs un anti TNF.
- **Oocītu aktivācija** – nerekomendē to izmantot visiem pacientiem, bet ir pietiekami daudz un ticami pētījumi, lai to rekomendētu pacientiem, kuriem iepriekšējās ārstēšanās reizēs novērtota nepareizu vai nepietiemau olšūnu apaugļošanas vai novēroti defekti embriju attīstībā.
- **Mithondriju aizstājterapija.**
- **Spermas aktivācija** – Tiek rekomēdnēta pacientiem ar primāru vai sekundāru totālu astenozoospermiju, kuras iemesls nav strukturāli defekti.
- **PICSI** – spermas hialuronskābes saistītspējas noteikšana, spermas selekcijas tests pirms ICSI.
- **Spermas magnētiskās aktivācija** labākai spermas selekcijai.
- **Microfluidics** var tikt apsvērta labākai spermas selekcijai.
- **Augšanas faktoru pievienošana embriju vides kultūrās.**
- **Assited hatching** – metode, kas ļauj atvieglot embriju izkļūšanu no *zona pellucida*.
- **Intrauterīna PRP plāna/refraktora endometrija gadījumā.**
- **Intraovariāla PRP** - olnīvu rezerves aktivācijai.
- **Duostim** – dubultā stimulācija. Tā apasverama pie vājas olnīcu atbildes reakcijas un olšūnu vitrifikācijas nolūkos laika trūkmes gadījumā, piemēram, onkoloģiskajiem pacientiem.
- **Intravagināas vai intrauterīnas hialuronaskābes kultūras.**
- **Endometrija bojājuma radišana (*endometrial scratching*)** ar mērķi uzlabot implantāciju.
- **Intrauterīna HCG** ievadīšana ar mērķi uzlabot implantāciju.
- **Intrauterīna Granulozo koloniju stimulējošo faktoru ievadīšana.**
- **Freez all** stratēģija.
- **Akupunktūra, Ķīnas medicīna, homeopātija** netiek rekomēdnēta kombinācijā ar IVF/ICSI.