

Neauglības diagnostika un ārstēšana.

Metodiskās rekomendācijas

Metodisko rekomendāciju 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.
- Profesore 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:

- Valerija 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.

Metodisko rekomendāciju 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.

Metodisko rekomendāciju uzdevumi

Sniegt informāciju par

- auglību ietekmējošiem faktoriem,
- savlaicīgu, uz pierādījumiem balstītu diagnostiku,
- tai sekojošu un mūsdienu medicīnas prasībām atbilstošu ārstēšanu.

Paredzamie metodisko rekomendāciju 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)

Ieguvumi, kas varētu rasties, ievērojot metodisko rekomendāciju ieteikumus

- Medicīniskie: savlaicīga un atbilstoša pierādījumiem neauglības diagnostika un ārstēšana.
- Sociālie: demogrāfiskās situācijas uzlabošana.
- Finansiālie: medicīniski pamatota, mērķtiecīga un produktīva naudas līdzekļu izlietošana.

Blakusefekti un riski, kas varētu rasties, ievērojot metodisko rekomendāciju ieteikumus

- Palielinoties olnīcu stimulācijas skaitam, var pieaugt medicīniskās apaugļošanas komplikāciju – stacionējamo pacientu skaits ar smagu olnīcas hiperstimulācijas sindromu, olnīcu ruptūru, sagriešanos, ekstrauterīnu grūtniecību, mazā iegurnā iekaisuma sindromu.
- Teorētiski, palielinoties donoru ģenētiskā materiāla izmantošanai, var palielināties bērnu skaits, kas piedzimuši no viena ģenētiskā materiāla donora, taču tas Latvijā liek leģitīmi kontrolēts līdz 3 dzīvi dzimušajiem vienā valstī no viena dzimumšūnu donora, izņemot gadījumus, kad beidzamā ir daudzaugļu grūtniecība.
- Pēc ovulācijas indukcijas ar medikamentiem dabiskas grūtniecības ieņemšanas gadījumā ir augstāks daudzaugļu grūtniecības risks.
- Salīdzinot ar vispārējo populāciju, pāriem pēc neauglības ārstēšanas neatkarīgi no ārstēšanas metodes ir augstāks preeklampsiju, eklampsiju, gestācijas cukura diabēta, maza gestācijas laikam, liela gestācijas laikam, placentas priekšlaikus atslāņošanās, dzemdību darbības indukcijas un ķeizargrieziema risks.
- Pāriem, kuriem ārstēšanā tiek izmantota medicīniskās apaugļošanas metode ICSI (intracitoplazmatiskā viena spermatozoīda injekcija olšūnas citoplazmā), ir augstāks hromosomālo patoloģiju risks, salīdzinot ar IVF grupu un vispārējo populāciju.

Metodisko rekomendāciju piemērošanas mērķa grupa

Pacienti ar sekojošiem diagnožu kodiem, saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas pieņemto Starptautiskās statistiskās slimību un veselības problēmu klasifikācijas 10.redakciju (SSK 10 klasifikators):

N46 Vīriešu neauglība

N97 Sievietes neauglība

N97.0 Sievietes neauglība anovulācijas dēļ

N97.1 Sievietes neauglība olvadu patoloģijas dēļ

N97.2 Sievietes neauglība dzemdes patoloģijas dēļ

N97.3 Sievietes neauglība dzemdes kakla patoloģijas dēļ

N97.4 Sievietes neauglība vīrišķo faktoru dēļ

N97.8 Sievietes neauglība citu cēloņu dēļ

N97.9 Neprecizēta sievietes neauglība

Z31 Prokreatīvi pasākumi

Z31.0 Olvada vai sēklvada plastika pēc iepriekšējas sterilizācijas

- Z31.1 Mākslīga apsēklošana
- Z31.2 In vitro apaugļošana
- Z31.3 Citas apaugļošanu veicinošas metodes
- Z31.4 Reproductīvo spēju izmeklēšana un pārbaude
- Z31.5 Ģenētiska konsultācija
- Z31.6 Vispārēja konsultācija par pēcnācēju radīšanu
- Z31.8 Citi prokreatīvi pasākumi
- Z31.9 Neprecizēti prokreatīvi pasākumi

Kritēriji

Pasaules un Eiropas vadošajās organizācijās izstrādātās un publicētās klīniskās vadlīnijas, rokasgrāmatas, uz pierādījumiem balstītu protokolu ieteikumi, kuru darba grupās piedalījušies vadošie pasaules un Eiropas speciālisti. Literatūras analīze.

Rekomendāciju gradācija:

Rekomendācijas ieteikumu spēks	Sintakse
Spēcīga rekomendācija/pārliecinoši pierādījumi	Nedrīkst/drīkst
Regulāri ieteikumi, pierādījumi ar vidēju ticamību.	Vajadzētu/ nevajadzētu
Atvērts ieteikums, nav saistošs	Varētu/drīkstētu nedarīt, neievērot.

Metodiskās rekomendācijas izstrādātas arī balstoties uz apzinātu vadošo Eiropas reproduktologu, ekspertu viedokli, ja pētījumi par konkrēto tēmu nav bijuši pietiekami – Good clinical practice vai klīniskā konsensus/vienošanās punkts.

Simbols	Vienošanās spēks	Vienošanās apjoms procentos
+++	Spēcīga vienošanās	>95% aptaujāto piekrīt
++	Ir vienošanās	75-95% aptaujāto piekrīt
+	Vairums piekrīt	50-75% aptaujāto piekrīt
-	Nav vienošanās.	<50% aptaujāto piekrīt

Medicīniskās apaugļošanas sadaļā katra rekomendācija apzīmēta kā spēcīgs vai nosacīts ieteikums. Un pamatojoties uz apstiprinošo pētījumu stiprumu/ ticamību, gradēts kā ++++ Augsts, +++ vidējs, ++, vājš, + ļoti vājš. Ja pierādījumi iztrūkst, tad ieteikums traktēts kā Good Practice point (GPP), balstoties uz klīsko pieredzi.

Ietekme uz	Spēcīga rekomendācija	Nosacīta rekomendācija
Pacientiem	Lielākā daļa cilvēku vēlētos šādus ieteikumus. Tikai daži nē.	Vairums šādu pieeju vēlētos, tomēr daudzi nē.
Klīnicistiem	Vairums no pacientiem ir tiesīgi saņemt šāda veida ārtēšanu . rekomendāciju ievērošana varētu būt kvalitātes kritērijs klīnicista darba vērtēšanai.	Rekomendācijas izmantojamas, apzinoties, ka dažāda, individualizēta pieeja pacientu ārtēšanai ir iespējama.
Politikājiem	Ieteikumi var tikt ietverti politisku lēmumu pieņemšanā vairumā gadījumu.	Nepieciešamas debates, vai politiskos lēmumus būtu jāpieņem.

Metodisko rekomendāciju izstrādes finansētājs

Brīvprātīga darba grupa bez finansiāla atbalsta.

Definīcija

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

Sievietēm pēc 35 gadu vecuma, ņemot vērā negatīvo vecuma ietekmi uz auglību, nepieciešama veselības, neauglības riska faktoru, neauglības iemeslu izvērtēšana pēc 6 mēnešu grūtniecības neiestāšanās.

Pāros, kuros sieviete vecāka par 40 gadiem vai gadījumos ar zināmu neauglības iemeslu, piemēram, olvadū ektomiju anamnēzē, diagnoze uzstādāma uzreiz un terapijas taktika izvēlāma uzreiz pēc diagnozes apzināšanas.

Problēmas aktualitāte.

Neauglība būtiski samazina gan sieviešu, gan vīriešu dzīves kvalitāti. Reprodukcija, jeb auglība ir viena no dzīves pamatvajadzībām. Nespēja radīt pēcnācēju var novest pie garīgās un fiziskās veselības problēmām dzīves garumā. Pāri, kam nākas saskarties ar neauglību, bieži tiek pakļauti ilglaicīgai, laikietilpīgai un mokošai ārstēšanai, dzīvojot starp cerību, bailēm un vilšanos.

Apmēram 80% pāru grūtniecība iestājas 12 mēnešu laikā, bet 5-15% ir nepieciešama padziļināta izmeklēšana. Pēc PVO statistikas datiem neauglība ierindojas piecu būtiskāko cilvēces problēmu vidū. Lai gan ir grūti apzināt neauglības biežumu, pēc PVO datiem 48 miljoni pāru un 186 miljoni indivīdu pasaulē varētu būt, ka cieš infertilitātes dēļ.

Medicīniskā apaugļošana (IVF/ICSI) attīstījusies, lai varētu palīdzēt pāriem ar olvadū saslimšanu, vīriešu faktora klātbūtni, anovulācijas izraisītas neauglības un pat idiopātiskas neauglības gadījumos. Indikācijas laika gaitā ir paplašinājušās. Kaut IVF/ICSI ir būtiski

uzlabojusi auglības traucējumu ārstēšanas efektivitāti, tomēr, pat to izmantojot, būs pāri, kuriem grūtniecība neiestāsies.

Ik gadu tiek veikti 2,4 miljoni IVF/ICSI ciklu, kā rezultātā ik gadu piedzimst, apmēram, 500000 bērniņu, kuri ieņemti IVF/ICSI ceļā. Domājams, šobrīd, kopš IVF ēras sākuma 1978.gadā, kad piedzima pirmais bērns, kas ieņemts IVF ceļā, dzimuši vairāk kā 9 miljonu bērnu, kuru vecāki ārstēti, izmantojot medicīnisko apaugļošanu.

Sakarā ar nelabvēlīgo demogrāfisko situāciju gan pasaulē, gan Latvijā, neauglības ārstēšana ir kļuvusi par svarīgu mūsdienu medicīnas aktualitāti. Pacientiem jābūt pieejamai informācijai par neauglības diagnostiku un ārstēšanu, kā arī jāpiedalās neauglības ārstēšanas taktikas izvēlē. Arī psiholoģiska rakstura problēmas, psihosomatika ietekmē auglību.

Neauglība rada fiziskas un emocionālas ciešanas ģimenēs, kuras ir gatavas, bet nespēj ieņemt grūtniecību dzimumakta ceļā. Tā kā šī tēma sabiedrībā vēl joprojām tiek uzskatīta par tabu, cilvēki, kuras tas skar, bieži jūtas sociāli izolēti un par savām ciešanām nerunā. Bieži viņi nokļūst reproduktīvajās klīnikās novēloti. Neauglības ārstēšanas ovulācijas indukcijas daļa var attiekties uz ambulatorajiem ginekologiem, operatīvā – uz stacionārā strādājošajiem. Apmēram, 1/3 no neauglības gadījumiem ir neskaidri. Jāatceras, ka **medicīniskā apaugļošana ir ne tikai terapeitiska, bet arī diagnostiska metode**, lai vizualizētu iedzimtus olšūnu defektus, pāra kopējo embriju dalīšanās īpatnības un likusakarības.

Metodiskās rekomendācijas izstrādātas, lai būtu labāka saikne starp ginekologiem, kas strādā vispārējās prakses ginekoloģiskajos kabinetos ar reproduktīvajām klīnikām, lai kopīgi palīdzētu mazināt pacientu ciešanas.

Neauglības profilakse

Efektīva un kvalitatīva iedzīvotāju reproduktīvās veselības aprūpe ir viens no galvenajiem priekšnoteikumiem dzimstības paaugstināšanai un veselas jaunās paaudzes radīšanai. Sekojošas, tai skaitā valstiski nozīmīgos līmeņos plānotas darbības ir būtiskas, nodrošinot neauglības profilaksi:

1. Reproduktīvās sistēmas slimību profilakse, savlaicīga diagnostika un ārstēšana.
2. Grūtniecības plānošana tās optimālajā laikā.
3. Izvairīšanās no auglību nelabvēlīgi ietekmējošiem faktoriem.
4. Seksuāli transmisīvo infekciju profilakse.
5. Nevēlamas grūtniecības profilakse.
6. Sabiedrības informēšana par reproduktīvās veselības apdraudējumiem un riskiem, kas palielina neauglību.
7. Jaunatnes izglītošana seksuālās un reproduktīvās veselības jautājumos, piemēram, skolu mācību programmā ieviešot mācību priekšmetu „Veselības mācība”, obligāti iekļaujot ne tikai informācijas sniegšanu par kontracepciju, bet arī pareizu koncepciju.
8. Reproduktīvās veselības pakalpojumu pieejamība iedzīvotājiem ar zemiem ienākumiem.

9. Demogrāfijas un ģimenes politikas veidošana.

Auglību ietekmējošie faktori.

Vecums

- Sievietēm, kuras vecāks par 35 gadiem, pieaug hromosomālo patoloģiju risks olšūnās. Neauglības biežums paaugstinās, palielinoties sievietes vecumam. 25 gadu vecumā 1% līdz 55% 40gados.
- Sievietēm 35 gados 20% grūtniecība izbeidzas ar spontāno abortu. Iespēja, ka grūtniecība iestāsies mēneša laikā samazinās no 17% 30gados, 12% 35 gados līdz 5% 40gadu vecumā.
- Sievietēm, pānojot grūtniecību pēc 40 gadu vecuma, jāreķinās ar palielinātu grūtniecības sarežģījumu, piemēram, gestācijas diabēta risku, preeklampsijas, placentas previa un ķeizargrieziena iespējamības risku.

Ķermeņa masas indekss

- Sieviete, kura plāno grūtniecību, jau pirmajā konsultācijā jānorāda, ka gan $\text{KMI} > 30 \text{ kg/m}^2$, gan $\text{KMI} < 18,5$ (19) kg/m^2 ir saistīts ar ovulācijas traucējumiem.
- Virssvars un aptaukošanās var palielināt iespējamus mātes un augļa/jaundzimušā nevēlamus notikumus, piemēram, grūtniecības hipertensijas, preeklampsijas, pēcdzemdību depresijas, augļa iedzimtu defektu un perinatālas mirstības riskus.
- Nefarmakoloģiskā pieeja ir pirmā izvēle aptaukošanās ārstēšanas gadījumā.

Folskābe

- Sievietēm, kuras plāno grūtniecību, rekomendē lietot 0,4 mg folskābes dienā augļa nervu caurulītes defektu profilaksei, kas var būt arī iekļauta kompleksā papildus ar 20μg D vitamīna.

Smēķēšana

- Smēķēšana ietekmē auglību un ir saistīta ar paaugstinātu spontāna aborta un ektoiskas grūtniecības risku.
- Sievietes smēķēšana paaugstina zema jaundzimušā svara un iedzimtu defektu attīstības risku.
- Sievietēm smēķētājām agrāk (1-4g.) iestājas menopauze, salīdzinot ar nesmēķētājām.
- Vīriešiem smēķētājiem ir zemāka spermas kvalitāte. Pierādīts, smēķēšana lielā daudzumā (20 cigaretes dienā un vairāk) grūtniecības plānošanas laikā paaugstina risku bērna vecumā leikēmijas attīstībai un samazina meitu reproduktīvā vecuma ilgumu.
- Nesmēķētājiem, kuri ir paaugstinātā tabakas dūmu pasīvā iedarbībā, reproduktīvās veselības ietekme var būt tikpat negatīva kā smēķētājiem.

Alkohola lietošana.

- Pierādīts, ka sievietes alkohola patēriņa daudzums samazina auglību.
- Lielas devas mātes alkohola patēriņa bīstami ietekmē vēl nedzimušo bērnu, bet nelielas devas ietekme saglabājas neskaidra.

Kofeīns

- kofeīnu saturošu dzērienu (kafijas, tējas, saldināto kofeīnu saturošo enerģijas dzērienu) lietošanai uzturā virs 300mg (≥ 3 krūzes) ir nepārliciecināmi pierādījumi par auglības ietekmi, bet ir paaugstināts spontāna aborta risks.

Stress, atkarības

- Plānojot grūtniecību, pāriem iesakāms sabalansēts darba/atpūtas režīms.
- Ja auglības traucējumi ir saistāmi ar pacienta uzvedību, jāiesaka atbilstošas konsultācijas vai psihoterapija (piemēram, psihoterapija par ēšanas traucējumiem, atkarību konsultācijas).

Vakcinācija

- Pilnvērtīga vakcinēšanās nodrošina potenciāli dzīvībai bīstamu slimību aizsardzību grūtniecības laikā, vertikālu transmisiju un intrauterīnās infekcijas attīstību, un nodrošina jaundzimušo pasīvo imunitāti pret jaundzimušo infekcijām.
- Pret masaliņām seronegatīvām sievietēm (negatīvs Rubella IgG) iesaka vakcinēties. Grūtniecību iesaka plānot ne ātrāk, kā vienu mēnesi pēc vakcinācijas.
- Vakcinācija pret masalām, cūciņām, masaliņām un vējbakām, ir kontrindicēta grūtniecības laikā. Risks ir vairāk teorētisks nekā reāls, un, ja gadījumā grūtniecība iestājusies neilgi pēc vakcinācijas uzsākšanas, nav iemesla grūtniecības pārtraukšanai.
- Inaktivētas vakcīnas, tadas kā pret difteriju, stingumkrampjiem, gripu, A un B hepatītu, garo klepu - var tikt nozīmētas pirms un grūtniecības laikā. Revakcinācija paredzēta ik pēc 10 gadiem.

Izvairšanās no toksīniem, kaitīgiem faktoriem.

- Toksīnu un kaitīgo vielu ietekme grūtniecības plānošanas, tās laikā un pēc tam bērna dzīvē palielina tādu riskus kā grūtnieču hipertensija, priekšlaicīgas dzemdības, augļa augšanas aizture, zems dzimšanas svars jaundzimušajiem, placentas nobriešana, sliktāku bērna motorā un valodas attīstība, zemāks IQ, audzēju attīstība bērna vecumā u.c.

Neauglības diagnostika

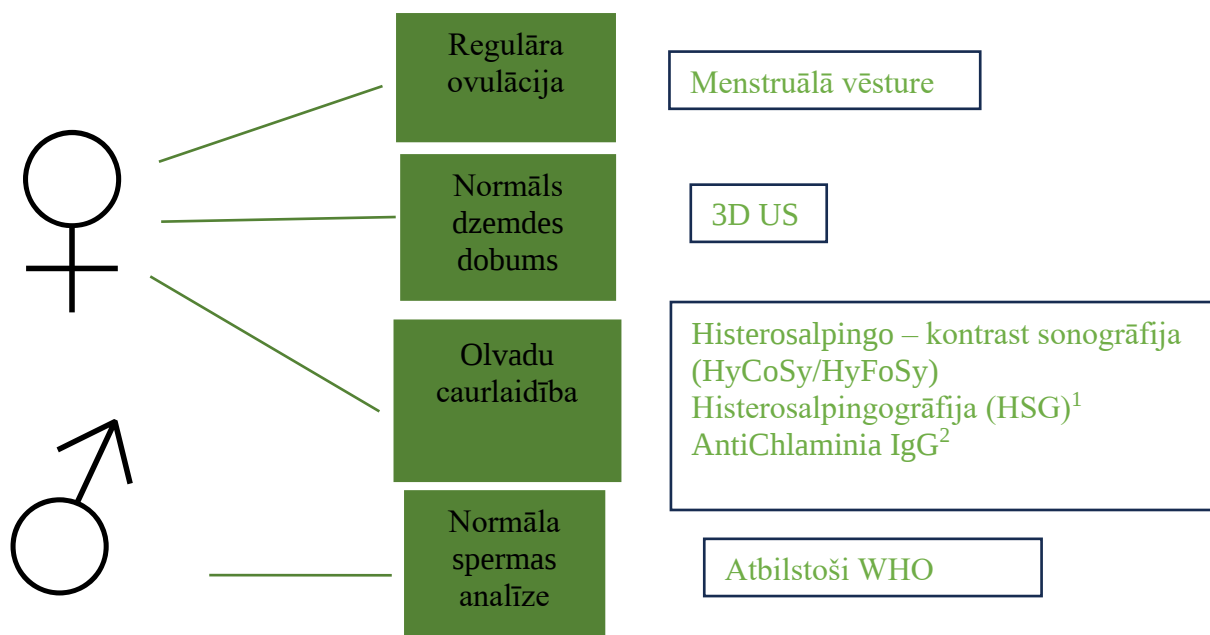
Tiek izšķirta **primāra un sekundāra** neauglība. Primāras neauglības gadījumā grūtniecība nekad nav iestājusies, sekundāras - šajās vai iepriekšējās attiecībās ir iestājusies grūtniecība neatkarīgi no grūtniecības lokalizācijas vai iznākuma.

- Diagnostikas pamatā ir abu partneru izmeklēšana, vienlaicīgi sievetei, to darot, pie ginekologa vai reproduktologa, vīrietim pie androloga vai urologa, kas specializējies androloģijā.
- Neauglības pacienti būtu mērķtiecīgi jāvirza izmeklēšanai pie reproduktologiem.
- Neauglības iemesla identificēšana sākas ar pilnvērtīgu anamnēzes ievākšanu, objektīvo, laboratorisko, attēldiagnostisko izmeklēšanu un, nepieciešamības gadījumā, ķirurģisku izmeklēšanu diagnostikos nolūkos.

Indikācijas tūlītējai neauglības izmeklēšanai:

- Sievietes vecums virs 40 gadiem.
- 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 *hydrosalpinx* 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 ≈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)
- Iepriekšējās seksuāli-transmisīvas sl-bas (STS) un/vai iegurņa iekaisuma sl-ba (IIS)
- Ķirurģiskā anamnēze
- Iepriekšēja kontracepcija (īpaši IUS)
- Jatrogēnie iemesli (t.s. medikamentu lietošana un smēķēšana)
- 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	Vecums >35g.v.	Kriptorhisms
Neauglība iepriekšējās attiecībās	Samazinātas olnīcu rezerves	Sēklinieku hipotofija/atrofija
Atkārtoti grūtniecības zaudējumi	Ovulatora disfunkcija	Sēklinieku vēzis
Aptaukošanās, neveselīgs uzturs	Neauglība >3 gadiem	Zināmi ģenētiski iemesli
Dzīves veida, vides, profesionālie faktori (piem, smēķēšana, vides piesārņojums u.c.)	Menstruālā cikla traucējumi	Varikocēle
Sistēmiskās un/vai endokrīnās slimības	Endometrioze	Sēklinieku trauma vai torsija
Jatrogēnie faktori, piem., anabolo hormonu lietošana	POF ģimenē	Traucējumi pubertātes laikā
Cistiskā fobroze	IIS (īpaši STS) anamnēzē	Vīrieša vecums >50g.
STS anamnēzē		Sēklinieku mikrolitiāze

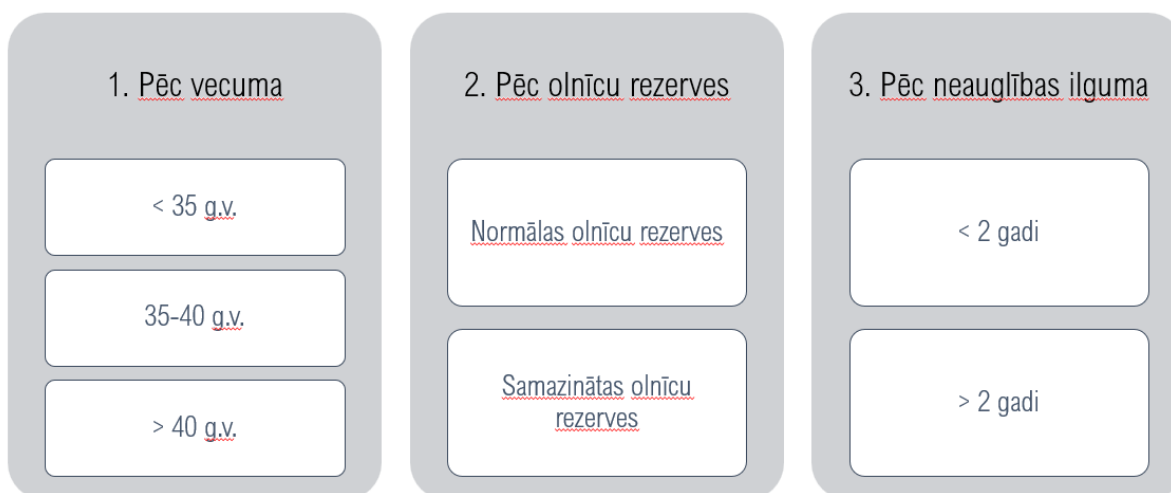
Neauglības primārās izmeklēšanas un ārstēšanas algoritms.



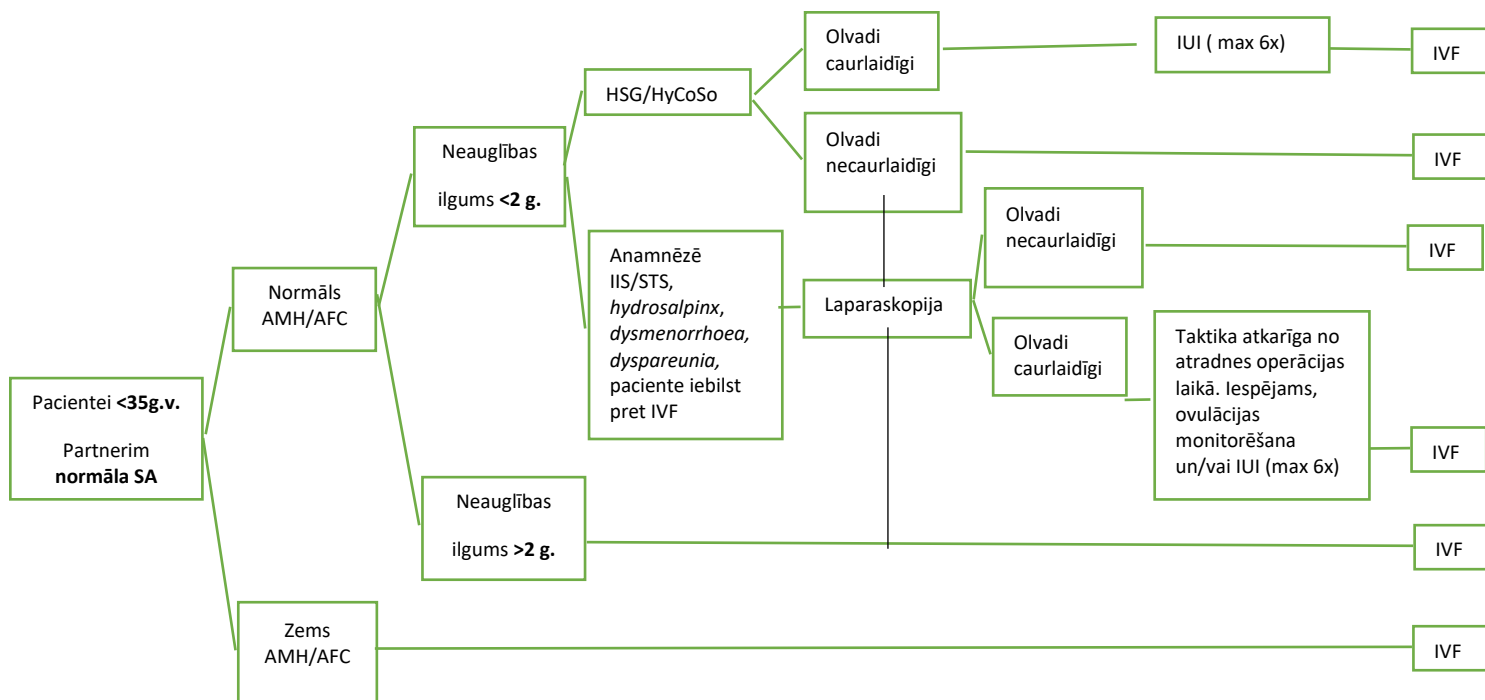
*Pēc nepieciešamības

¹ IUI - Intrauterīna spermatozoīdu inseminācija

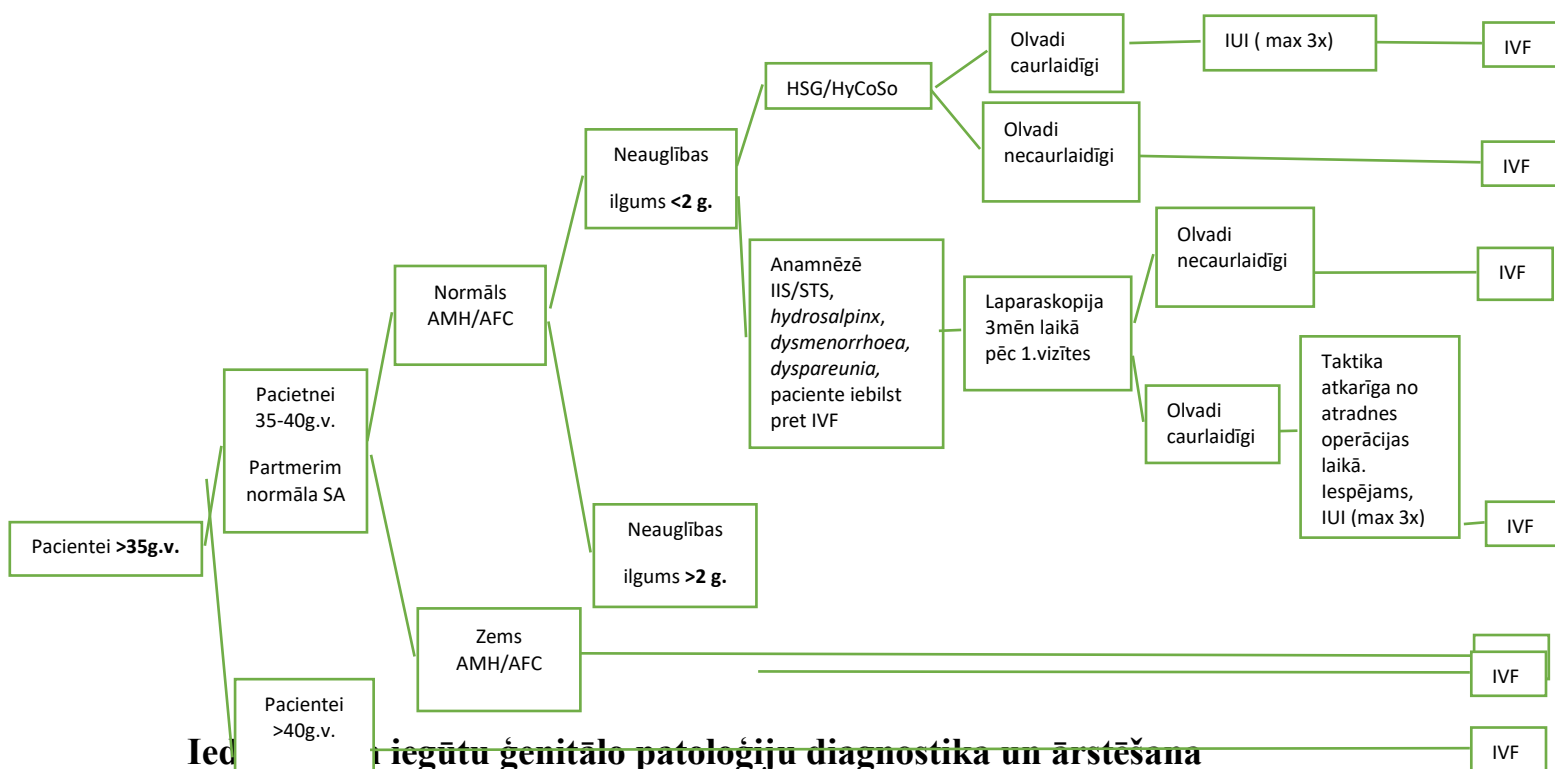
Neauglības izmeklēšanas un ārstēšanas algoritms pēc prioritātes.



Neauglības izmeklēšanas un ārstēšanas algoritms pacientei līdz 35 g.



Neauglības izmeklēšanas un ārstēšanas algoritms pacientei pēc 35 g.



Iedzīvotāju ģenitālo patoloģiju diagnostika un ārstēšana

Ģenitālās slimības diagnostika balstās uz detalizētu anamnēzi, ginekoloģisko izmeklēšanu (p.s. un ār. pārbaudi) attēla diagnostikas metodēm vai invazīvām ķirurģiskām manipulācijām.

USG

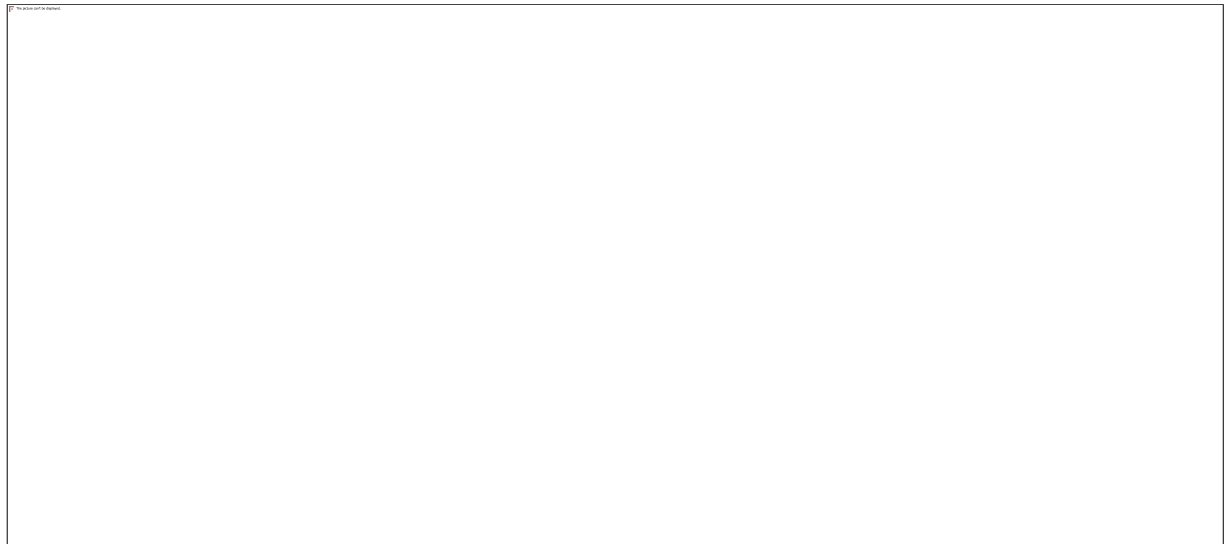
- 2D transvaginālā sonogrāfija ir uzticama izmeklēšanas metode dzemdes un olnīcu parametru izvērtēšanai. Salīdzinājumā ar 3D TV sonogrāfiju tā ir mazāk jutīga un specifiska metode dzemdes dobuma izmeklēšanai. (dzemdes starpsienas, miomas mezglu, polipu vizualizēšanai)
- Lai izslēgtu iespējamās iedzimtas malformācijas, tiek rekomendēts veikt transvaginālu sonogrāfiju. (+++)
- Ja aizdomas par iespējamu iedzimtu patoloģiju, jākombinē 3D sonogrāfija un/vai histeroskopija kombinācijā ar laparoskopiju. (+++)
- Transvaginālu sonogrāfiju izmanto miomas mezglu diagnosticēšanai. (+++)

Histerosonosalpingogrāfija (HyCoSy)

- HyCoSy ir neinvazīva metode, kuras laikā caur cervikālo kanālu ievada kontrastvielu un ko var izmantot papildus parastajai transvaginālai sonogrāfijai, lai apstiprinātu dzemdes kakla, dzemdes dobuma (starpsienas, polipa, miomas mezgla) un olvadu defektus. Metodes trūkums - tā ir atkarīga no izmeklējuma veicēja pieredzes un blakusfaktoru (zarnu cilpas, zarnu gāzes) iespējamām artefaktiem. Salīdzinājumā - histeroskopijas kombinācija kopā ar laparoskopiju un histerosalpingogrāfiju atsevišķi, tās jutīgums sasniedz 95,8% un specifitāte 97,4% (+++)

Histeroskopija/Histerorezektoskopija sniedz informāciju par cervikālā kanāla un dzemdes dobuma patoloģiju, kā arī tās laikā iespējams vizualizēt olvadu atveres. Priekšrocība metodei - tās laikā iespējams veikt arī ķirurģisku ārstēšanu. Trūkumi - nav iespējams izteikties par miometrija biezumu un ārējo dzemdes kontūru.

- Jāveic, ja aizdomas par polipu vai saaugumiem dzemdes dobumā. (+++)
- Pacientēm ar dzemdes starpsienas nepieciešama starpsienas pārdalīšana histeroskopiskā ceļā pirms neauglības ārstēšanas uzsākšanas. Divragu, dubultdzemdes un vienraga dzemdes ķirurģiska ārstēšana primāras neauglības gadījumā ir kontrindicēta. (+++)
- Submukozi miomas mezgli (FIGO 0 un 1. tips) jārezecē histeroskopiskā ceļā pirms neauglības ārstēšanas uzsākšanas.
- FIGO 2. un 3. tipa mezglu rezekcija/histerorezektoskopiska cilpas enukleācija, Oksitocīna ievades laikā rekomendējama pirms neauglības ārstēšanas uzsākšanas, ja to diametrs pārsniedz 30mm. (++)
- Dzemdes polipu noņemšana un saaugumu atdalīšana jāveic histeroskopijas laikā. Jāapsver pēcoperācijas profilakse pēc dzemdes dobuma saaugumu atdalīšanas. (+++)



Laparoskopija

Diagnosticiska laparoskopija kopā ar histeroskopiju ir zelta standarts neauglības pacienšu izmeklēšanā, bet tā kā metodes ir invazīvas, rūpīgi jāatlasa pacientes šo izmeklējumu veikšanai un kombinēšanai. (+++)

Ja ir nepieciešamība veikt olvadu caurlaidības pārbaudi, to vēlams darīt kopā ar diagnostisko laparoskopiju, kuras laikā veic hromotubāciju. (+++)Ja tiek veikta diagnostiska laparoskopija, tā var tikt kombinēta ar histeroskopijas izmeklējumu.

Pasaulē reproduktologi pēdējo gadu laikā ir ievērojami retāk izvēlas rentgenoloģisku olvadu caurlaidības pārbaudi radioloģiskā starojuma uz olnīcām dēļ !!!

Aprēķināts, ka 3% sieviešu ar primāru neauglību un 5-10%, kurām ir atkārtoti spontānas grūtniecības pārtraukšanās, iemesls ir iedzimtas dzimumorgānu patoloģijas. Ķirurģiska ārstēšana asimptomātiskām pacientēm ar diagnosticētu dzemdes patoloģiju nav galvenā ārstēšanas metode primāras neauglības gadījumā. Tomēr, ja ķirurģiska ārstēšana ir indicēta, galvenais ir atjaunot un nodrošināt dzemdes anatomiju un funkciju.

Intramurālu un subserozu mezglu ārstēšana iespējama laparoskopiskā veidā. (+++)

Laparoskopiska salpingektomija vai laparoskopiska proksimālā gala olvada oklūzija jāievieš pacientēm ar *hidrosalpinx* pirms medicīniskas apaugļošanas uzsākšanas. (+++)

Infekciozo faktoru diagnostika un ārstēšana.

Bakteriāla vaginoze

Maksts uztriepi, lai veiktu infekcijas slimību (bakteriālas vaginozes) skrīningu, nav nepieciešams veikt asimptomātiskām sievietēm.

Bakteriālās vaginozes ārstēšanai ieteicams lietot klindamicīnu vai metronidzolu.

Akūta hlamīdiju infekcija

Akūtas hlamīdiju infekcijas apstiprinošo diagnostiku nerekomendē veikt asimptomātiskām sievietēm.

Hroniska hlamīdiju infekcija

Hronisku hlamīdiju skrīnings (hlamīdiju seroloģija) ir jāveic visām pacientēm ar neauglību un nepierādītu šo infekciju anamnēzē.

Endokrīno faktoru loma sieviešu neauglības gadījumā

Endokrīnās sistēmas traucējumi ir biežākais neauglības iemesls sievišķā faktora dēļ. Endokrīnās sistēmas funkcionālie traucējumi, piemēram, hipotalāma-hipofīzes-virsnieru ass vai prolaktīna sintēzes traucējumi noved pie olšūnu nobriešanas, ovulācijas un implantācijas traucējumiem. Efektīva endokrīno faktoru diagnostika un korekcija var radīt spontānu ovulāciju un implantāciju. Endokrīno faktoru korekcijai jābūt veiktai pirms medicīniskās apaugļošanas uzsākšanas.

Endokrīno faktoru diagnostika

Pamatdiagnostika

Lai apstiprinātu hormonālos traucējumus, nepieciešams veikt sākotnējo pamata diagnostiskos izmeklējumus, ko pēc tam var paplašināt ar pakāpeniskām diagnostikas procedūrām aizdomīgas atrades gadījumā.

Papildus hormonālajai diagnostikai, tiek veikta transvaginālā USG izmeklēšana, lai izvērtētu olnīcas, antrālo folikulu skaitu (AFC) un dzemdi, pievēršot īpašu uzmanību endometrija biezumam.

Pamatdiagnostikas mērķis ir novērtēt menstruālā cikla hormonālo regulāciju un apstiprināt ovulāciju. Lai to izdarītu rekomendē

- 2.-7. menstruālā cikla dienā (ja dominātā folikuls diametrs nav lielāks par 10 mm). - **LH, FSH, prolaktīna, testosterona, DHEAS, estradiola un AMH** .(+++)
- **Seruma progesterona mērījumu luteīnās fāzes vidū**, ja iespējams, 7 dienas pēc iespējamās ovulācijas. (~ 21.cikla diena 28 dienu ciklā) (+++)
- **TSH, TPO Av, Antivielas pret tireoglobulīnu**. (+++)

Padziļināta specifiskā diagnostika

Specifiskā diagnostika ir nepieciešama, lai noteiktu neauglības pamatsaslimšanu, kā arī ja ir izmainīti pamatdiagnostikas rezultāti.

Pēc pamata endokrīnās diagnostikas, turpmāko diagnostiku izvēlas, balstoties uz simptomiem. (+++)

AMH, vecums un oocītu kvalitāte

AMH vienīgais patiesais olnīcu rezerves rādītājs. Tā vērtību nosaka, lai novērtētu pašreizējo olnīcu aktivitāti un paredzētu reakciju uz hormonu olnīcu stimulējošo terapiju. Tas nav marķieris auglības noteikšanai. (+++)

AMH producē agrīno folikulu granulozās šūans un tas nav atkarīgs no cikliskās FSH izdales, paliekot cikla laikā relatīvi nemainīgs. Tā līmenis var samazināties, sievietei izmantojot KOK. AMH ir krietni sensitīvāks olnīcas rezerves rādītājs un sāk samazināties krietni pirms FSH izmaiņām. AMH līmenis nenosaka laiku, kad iestāsies menopauze. Krietni zemi rādītāji ir saistīti ar nespēju ieņemt bērniņu, izmantojot savas dzimumšūnas. AMH nav mērķtiecīgi noteikti pacientēm, kurām nav auglības traucējumi, jo arī samazinātas vērtības ir saistītas ar tikpat biežu dabiskas grūtniecības iestāšanos, cik normālas.

AMH nosaka paredzamo olnīcu atbildes reakciju uz olnīcu stimulāciju medicīniskās apaugļošanas laikā. Tas nosakāms sievietēm ar neauglību pēc 35 gadu vecuma, un noteikti tuvojoties 40 gadu sliekšni un pacientēm ar aizdomām par samazinātu olnīcu rezervi.

Cukura diabēts

Sievietēm ar cukura diabētu pirms grūtniecības plānošanas ir jānosaka HbA1c. Grūtniecību drīkst plānot, ja cukura līmenis asinīs ir tuvu normai ($HbA1c < 6,5\%$) (+++)

Vairogdziedzera disfunkcija

TSH līmenis ir jānosaka visām sievietēm, kuras plāno grūtniecību.

Ja TSH vērtība ir $> 2,5$ mU/L, vajadzētu noteikt vairogdziedzera antivielu līmeni (TPO Av un antivielas pret Tireoglobulīnu). (+++)

Vairogdziedzera funkcijas normalizēšana ar mērķa TSH sasniegšanu rekomendējama vismaz 4 nedēļas pirms olnīcu stimulācijas, jo sevišķi, ja plānots IVF. Fertilizācija un embiju kvalitāte ar TSH līmeni $> 4,0$ ir samazināta. Ja ir atklātas autoantivielas, rekomendē medicīniskās apaugļošanas procesa ietvaros veikt ICSI, tāpēc visiem subfertiliem pāriem rutīnā ir jānosaka augstāk minētie izmeklējumi.

Vairogdziedzera hormonu receptori atrodas arī reproduktīvajos orgānos, tāpēc tā izmaiņas ietekmē menstruāto un ovulatoro funkciju. Vēl vairāk - vairogdziedzera disfunkcija var būt tieši saistīta ar GnRH sekrēciju un citiem hormoniem, piem, prolaktīnu.

Par Eiropā biežākajiem idiopātiskās neauglības iemesliem uzskata subklīnisku hipotireozi un PCOS. Pacientiem ar vairogdziedzera autoantivielām biežāk ir samazināta olnīcu rezerve. TSH līmenis apgriezti proporcionāli korelē ar AMH līmeni.

Hašimoto tireoidīts sastopams 37% pacientēm ar Ternera sindromu, 15% primāras olnīcu insuficiences ar kariotipu 46XX.

Pacientēm ar pozitīvām autoantivielām ir lielāks spontāna aborta un zemāks dzīvi dzimuši risks.

Ovulācijas traucējumi, anovulācija, amenoreja.

Ovulācijas traucējumus pēc PVO klasifikācijas iedala tījās grupās un atsevišķi tiek izdalīta hiperprolaktinēmija.

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

Olnīcu stimulācija

Olnīcu stimulācija ir farmakoloģiska ārstēšana, lai ierosinātu folikulu attīstīšanos. To dara divu mērķu dēļ:

1. Lai noteiktu laiku aptuvenajam dzimumaktam vai intrauterīnai inseminācijai (IUI).
2. Medicīniskajā apaugļošanā, lai multiplu folikulu aspirācijas rezultātā iegūtu multiplus oocītus, kas būtu izmantojami IVF/ICSI procesā.

Šajā vadlīniju sadaļā olnīcu stimulācija piemērojama pirmajam punktam.

Pirms olnīcu stimulācijas paciente ir jābrīdina par olnīcu hiperstimulācijas sindroma un daudzaugļu grūtniecības risku.

I GRUPA (hipotalāma-hipofīzes mazspēja)

Pirmās grupas pacientēm olnīcu stimulācijai izmanto GnRH pumpjus vai gonadotropīnus.

II GRUPA (hipotalāma-hipofīzes disfunkcija)

Otrās grupas pacientēm ārstēšana sākas ar vielmaiņas kontroli, mainot dzīvesveidu, tostarp diētas maiņu, fizisko slodzi sievietēm ar augstu KMI.

Anovulatorā cikla un luteālās fāzes nepietiekamības ārstēšana

- Sievietēm ar spontānu menstruālo ciklu nedrīkst nozīmēt cikliskos progestogēnus ar mērķi uzlabot auglību!!!!

- Sievietēm ar PCOS

- Ja pastāv aizdomas par policistisko olnīcu sindromu, jāskā ar klīniskajiem PCOS diagnostiskajiem kritērijiem (Roterdamas kritēriji), kas ietver abnormālus oligoovulācijas vai anovulācija periodus, klīniski un/vai laboratoriski apstiprinātu hiperandrogēnēmiju, kā arī tipisku PCOS sonomorfoloģiju. (+++)
- Pirmās rindas terapija olnīcu stimulēšanai jāsatāv 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.
- Gonadotropīnus 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

- Ja ir aizdomas par AGS (detalizētu endokrīnās sistēmas diagnostika vai AKTH tests), iesakāma ģenētiskā izmeklēšana. Ja arī partnerim tiek apstiprināts AGS, ir nepieciešama ģenētiķa konsultācija. (+++)
- 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. Šī klasifikācija ir atzīta arī Latvijā.

- Ir pierādīts, ka sekojoša taktika ir iesakāma:
 - I/II stadijas endometriozes gadījumā terapijā izmantota laparoskopiska ārstēšana uzlabo dabiski ieņemtās grūtniecības biežumu. (++)
 - Endometriozes pacientiem ar neauglību kā visefektīvāko ārstēšanu iesaka IVF/ICSI, jo sevišķi, ja ir arī olvadu caurlaidības traucējumi un vīriešu faktora klātbūtne. (++)
 - Pacientiem, kuriem endometrioze neskar zarnas, urīnpūsli vai ureterus iesaka endometriozo perēkļu ekscīziju, jo tas uzlabo spontānas grūtniecības iespējamību. (+)
 - Laparoskopiski ārstējot endometriozes pacientnes, jāņem vērā sievietes vecums, jo operatīvā terapija ir efektīva tikai 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 abscesa 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 (*Letrozole*) . (+)
 - 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. (+)

Sievietēm, kuras tūlīt pēc operācijas nedrīkst vai nevēlas ieņemt grūtniecību, jāpiedāvā perorālo kontracepciju, jo tā samazina sāpes un neietekmē auglību nākotnē. (++)

Intrauterīnā inseminācija.

Intrauterīnā inseminācija (IUI) ir sagatavotu spermatozoīdu ievadīšana dzemdes dobumā. Šo metodi neauglības ārstēšanai ārsti pazīst jau kopš 18. gadsimta. Spermatozoīdu ievadīšana dzemdes dobumā atvieglo to kustību cauri dzemdes kakla kanāla bioloģiskajai barjerai. Savukārt 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 grūtniecība, jo olnīcu stimulācija pirms IUI izmatota.

Taktika ar niecīgu efektu.

IUI izmantošana, salīdzinot ar 10 -20 gadus senām rekomendācijām, apšaubāma pacientiem ar neskaidru neauglību, vieglu vai vidēji smagu endometiozi un vieglu vīrišķā faktora klātbūtni, jo sevišķi, ja pārim ir regulāra dzimumdzīve bez kontracepcijas un sperma nokļūst ejakulācijas

rezultātā makstī. Randomizēti kontrolēti klīniskie pētījumi IUI neuzrāda savādāku efektivitāti kā nogaidoša taktika.

Tā vietā kā pirmās izvēles terapija ir jāapsver IVF, jo sevišķi ja neauglība ir ilgāka kā 2 gadi.

Medicīniskā apaugļošana

IVF

Medicīniskā *in vitro* apaugļošana apaugļošana ir vairāku oocītu iegūšana un apaugļošana traukā, apaugļoto oocītu kultivēšana speciālajā barotnē, embrija vai embriju ievadīšana, jeb transfērs dzemdes dobumā, luteīnās fāzes atbalsts un rezultāta novērtēšana.

In vitro fertilisation (IVF) burtiski nozīmē „apaugļošanu mēģenē”, tas ir, ārpus organisma. Šīs metodes būtība ir tā, ka oocīti laboratorijas apstākļos savienojas ar spermatozoīdiem īpašā laboratorijas traukā. Embrija attīstība inkubatoros sakrīt ar tā attīstību olvadā. Laikā, kad arī dabā embrijs nonāk dzemdē (5.-6.attīstības dienā), pirms izšķilšanās no tā sargājošās caurspīdīgās zonas (*zona pellucida*) tam būtu jānonāk dzemdē embriotransfēra rezultātā vai jātiek vitrificētam, apstādinot dzīvības procesus uz laiku.

Indikācijas

- olvadu necaurlaidība;
- endometrioze;
- ovulācijas traucējumi, ja olnīcu stimulācija bijusi neveiksmīga;
- neskaidra iemesla neauglība, ja iepriekš pielietotā ārstēšana bijusi neefektīva;
- vīriešu neauglība, viegla, viedēji 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 pēc ģenētiķa rekomendācijas oocītu donēšana.

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;
- **Kriokonservētu oocītu apaugļošana.**

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 implantēšanas 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;
- neveiksmīgi 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”
- Pirms olnīcu stimulācijas oocītu donore ir jāinformē par iespējamiem olnīcu stimulācijas un olnīcu punkcijas sarežģījumiem. Oocītu donore jābrīdina par olnīcu hiperstimulācijas sindroma attīstības risku. IVF/ICSI veic, izmantojot donores oocītus, recipientei parasti ordinē tikai preparātus, kas nepieciešami, lai nodrošinātu sekmīgu embriju implantāciju.

Ievads

Šajā metodisko rekomendāciju sadaļā olnīcu stimulācija piemērojama IVF/ICSI mērķiem.

Olnīcu stimulācijas laikā tiek nozīmēti medikamenti, kas spēj stimulēt olnīcas, producējot **optimāli 8 līdz 17 nobriedušas olšūnas**, salīdzinot ar vienu nobriedušu olšūnu normāla menstruāla cikla rezultātā. Nobriedušās olšūnas pēcāk tiek iegūtas olnīcu punkcijas (OPU) laikā, aspirējot folikulus un apaugļotas laboratorijas apstākļos. Iegūtās apaugļotās olšūnas, turpmāk – embriji, tiek transfēra procesā ievietoti pacientes dzemdē un rezultējas ar grūtniecību, ja process noritējis veiksmīgi.

Ir pieejamas vairākas variācijas olnīcu stimulācijai, kas katra ietver dažādu medikamentu kombinācijas vairāku dienu/nedēļu terapijā. Šīs variācijas tiek dēvētas par stimulācijas protokoliem. Neviena no šiem protokoliem nav universāls – katrai sievietei atbilstošo protokolu jāizvēlas individuāli. Dažām pacientēm iespējams producēt tikai dažas nobriedušas olšūnas (šādā gadījumā stimulācijas procesu jāatkārto), kamēr citām pacientēm stimulācijas process var nopietni kļūst par olnīcu hiperstimulācijas sindromu (OHSS).

Būtiski sniegt padomu reproduktologiem par to, kuri no olnīcu stimulācijas protokoliem ir droši un efektīvi. Tāpat rekomendācijas sniedz padomu par to, vai speciālistam ir iespējams noteikt pacientes paredzamo atbildes reakciju uz stimulāciju un kā to pielāgot, lai izvairītos no nevēlama iznākuma/komplikācijām. Materiālaā atrodama informācija par papildus terapiju.

Olnīcu stimulācija IVF/ICSI mērķiem aprakstīta arī 2019.gadā iznākušajās *ESHRE* (European Society of Human Reproductology and Embriologist) vadlīnijās. Tās ir papildinātas un modificētas jau 2021.gadā – DELPHI Consensus. Abi dokumenti, izstrādājot Latvijas metodiskās rekomendācijas, ņemti vērā.

Pamatprocesa apraksts

Drīz pēc medicīniskās apaugļošanas rašanās, IVF veikšanu dabiskā menstruālā cikla ietvaros kā izvēles metodi, aizstāja olnīcu stimulācija ar mērķi iegūt vairākas olšūnas. Šāda pieeja samazina risku neiegūt olšūnas vispār un uzlabo procedūras efektivitāti, jo īsā laika posmā, protams, apzinoties dabiskās atlases klātbūtni, iespējams iegūt vairākus embrijus, no kuriem embriju transfēram izvēlas kvalitatīvāko ar mērķi uzlabot grūtniecības iestāšanos iespējamību.

Olnīcu stimulācija kļuvusi par IVF stūrakmeni, līdz ar gametu un embriju *in vitro* nobriešanu. Grūti novērtēt olnīcu stimulācijas relatīvo pienesumu IVF izdošanās gadījumā, tomēr pētījumi vairāku gadu garumā ir veidoti ar mērķi optimizēt tieši šo specifisko fāzi. Ir pievērsta īpaša uzmanība vairākiem ar to saistītiem jautājumiem, kā urinālā vai rekombinantā FSH lietošana, FSH augstu vai zemu devu lietošana, galējās olšūnu nobriešanas panākšana ar urinālo vai rekombinanto hCG, hCG augstu vai zemu devu lietošana, LH pievienošana FSH kā pamata medikamentam, zemas un augstas atbildes reakcijas menedžments, papildterapijas lietošana folikulu pieejamības uzlabošanai u.tml. Vienlaikus pētnieki debatējuši par to, vai “jo vairāk (olšūnu), jo labāk”, “mazāk (viegla stimulācija) ir vairāk (kvalitatīvāk)”, “norma (8-17 olšūnu) ir labākais variants” un “mums vajag olšūnas, nevis VISAS olšūnas”. Šķiet, ka kopīga viedokļa par to, kāda ir optimālā pieeja olnīcu stimulācijai, tik drīz nebūs!

Medicīniskā apaugļošanas procesa posmu fizioloģiskais pamatojums.

Folikuli no primordiālo folikulu baseina attīstās vairāku fāžu laikā, sasniedzot antrālo fāzi pēc, apmēram, 200 dienām. Šajā brīdī tie kļūst jūtīgi pret FSH. Bez FSH izdales tie saglabātos izmēros 2-3mm, pēc tam notiktu atrēzija. Bez FSH izsviedes, šis process varētu ilgt apmēram 50 gadus. FSH paaugstināšanās hipofīzē ierosina antrālo folikulu augšanu cikliski.

Olnīcu stimulācijas endokrīnā puse ir diezgan pašsaprotama. FSH līmenim jākļūst augstākam par to, kas normā būtu nepieciešams FSH cikla sākumā noritošā hipofīzes izsviedes viļņa laikā, lai no antrālo folikulu grupas tikai viens sāktu attīstīties. Šajā laika periodā FSH līmenis pārsniedz noteiktu robežu, folikulu granulozās šūnas kļūst atbildīgas par proliferācijas procesiem, kā rezultātā granulozo šūnu masa un folikulu šķidruma apjoms pieaug - parasti tas notiek tikai ar vienu folikulu, kamēr pārējie uz atbildes reakciju potenciālie folikuli tiek pakļauti atrēzijai. Olnīcu stimulācijas laikā šī FSH līmeņa robeža tiek pārkāpta tik spēcīgi un tik ilgstoši, ka vairāk nekā viens folikuls kļūst spējīgs uzsākt pārejas fāzi par dominanto folikulu. FSH līmeņa celšanai pieejami vairāki paņēmieni, taču visi principiāli iekļauj medikamentus, kas satur FSH. FSH avots var būt urinālais vai rekombinanta FSH. Daži medikamenti izmanto FSH kombinācijā ar LH. Lielākā daļa medikamentu devu norāda starptautiskajās vienībās (SV). Tikai viena medikamenta devu norāda mikrogramos.

Vai ar antrālo folikulu skaitu iespējams variēt?

Tiek meklētas iespējas, kā paaugstināt FSH receptivitāti zemas olnīcu atbildes reakcijas gadījumā un samazināt pārmērīgas.

Izmantojot FSH devas, iespējams manipulēt ar iegūto oocītu skaitu. 50IU pielietojot, iespējams iegūt ap 2 oocītiem, 300IU – maksimālo iespējamo daudzumu. Par optimālu šobrīd uzskata devu 150-225 IU. Šāda deva tiek vairumā gadījumu uztverta kā standarta.

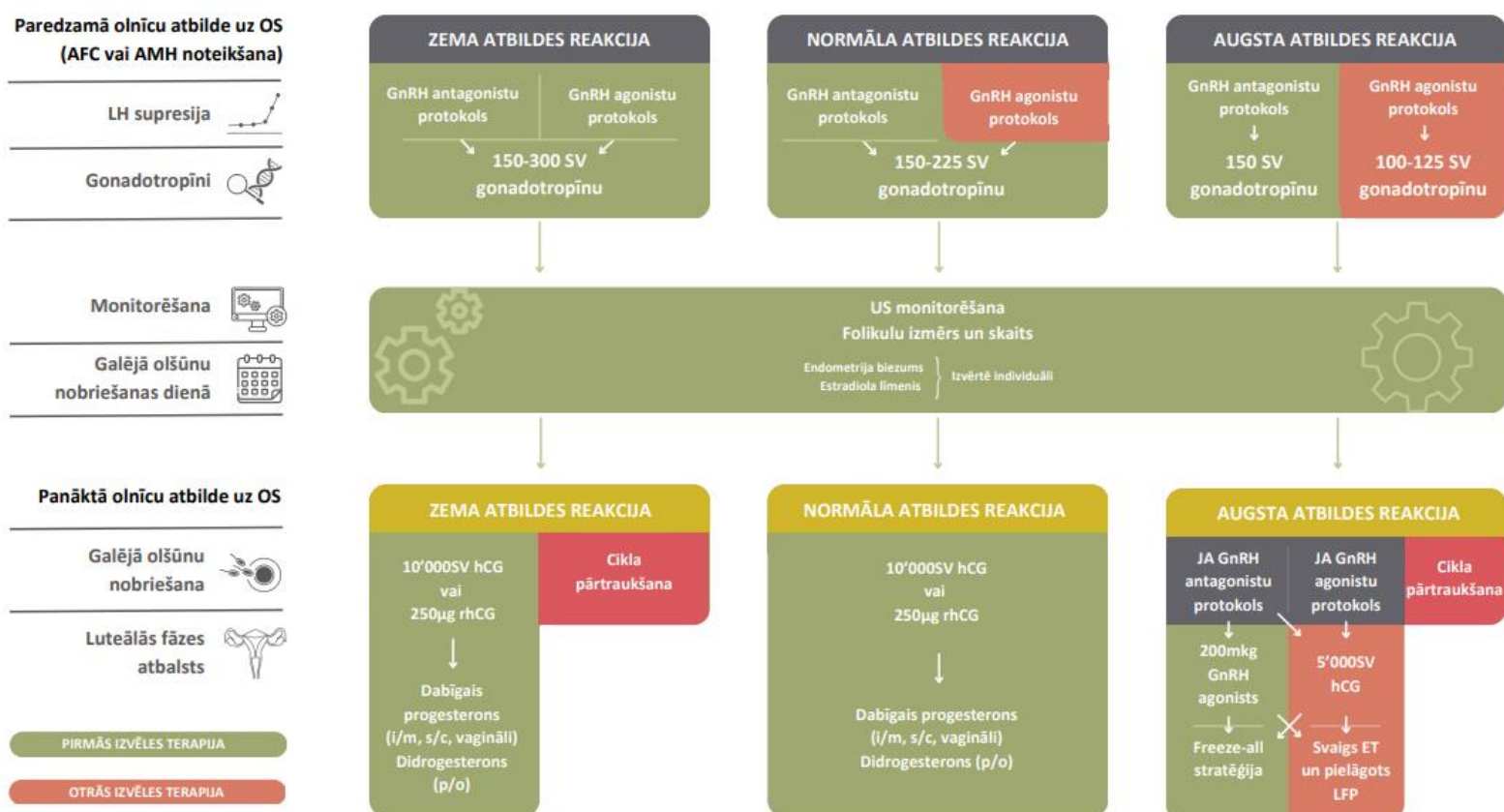
Ovulācijas kontrole:

Ovulācijas stimulācijas laikā notiek multiofolikulāra attīstība, kā rezultātā notiek ļoti strauja estradiola paaugstināšanās. Sasniedzot noteiktu estradiola līmeni asinīs, hipotalamā tiek kairināti estradiola recetori, izdalās pulsējoša GnRH izdale, reaģē hipofīze un notiek LH strauja izsviede, kā rezultātā seko ovulācija. Olnīcu stimulācijas laikā nepieciešams novērst priekšlaikus LH izdali. Tas izdarāms, izmantojot aģentu, kas nomāc GnRH pulsa ģeneratorus hipotalamā – GnRH agonistus, GnRH antagonistus un progestīnus.

Lai gan primārais mērķis ir iegūt multipus oocītus, ne mazāk svarīgi ir paralēli sagatavot dzemdi – radīt korektu endometrija attīstību, lai endometrija cikliskā fāze atbilstu embrija vecumam. Implantācija ir atkarīga no endokrīnas ietekmes. Nepieciešama estrogēnu ietekme, lai prioliferētu endometrijs un progesterona izdale vai ievade, lai endometrijs pārveidoties receptīvā stadijā. Stimulācija *per se* garantē estradiola rašanos. LH pīķi iespējams aizstāt ar strukturāli ļoti līdzīgo HCG, kas izrasa granulozo šūnu diferencēšanos progesteronu producējošā sistēmā. Tas normālā, nestimulētā ciklā notiktu pulsējošas LH izdales, pulsa maiņas rezultātā. HCG pārņem LH funkciju un nodrošina luteālo funkciju 7-9 dienas. Pēcāk to var un bieži vajag turpināt ar eksogēnu progesteronu ievadi, ko visbiežāk uzsāk folikulu aspirācijas dienā (pieļaujams uzsākt līdz 3. dienai pēc olnīcu punkcijas). Tomēr, brīdī, kad HCG darbība krītas, luteālā fāze kļūst nepietiekama, dažkārt, pat ar eksogēno progesteronu klātbūtni. Luteālās fāzes nepietiekamības profilakse ir būtiska IVF cikla daļa, lai sasniegtu bioķīmiskas un klīniskas grūtniecības attīstību.

Lai novērtētu procedūras efektivitāti, vairums pētījumu analizē LBR (live birth rate) uz ciklu, ar ko pasaule saprot vienu olnīcu stimulāciju ar tai sekojošu olnīcu punkciju, apaugļošanu un visus tai sekojošus embriju transfērus.

Shematiskais pārsaksts olnīcu stimulāciju vadlīnijām pacientiem IVF/ICSI ietvaros



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

Rīcība pirms olnīcu stimulācijas Olnīcu atbildes reakcijas paredzēšana

Pirms olnīcu stimulācijas ir būtiski paredzēt olnīcu atbildes reakciju, vispirms izvērtējot tādu riska faktorus kā vecumu, KMI, pēc tam apzinot laboratoros rādītājus.

Atbildes reakcija uz olnīcu stimulāciju tiek klasificēta kā **nepietiekama, normāla vai pārmērīga**, taču, šāda terminoloģija var potenciāli būt stigmatizējoša/traumatizējoša pacientiem. Tādēļ *GDG* piedāvā izmantot terminus “zema”, “normāla” un “augsta” atbildes reakcija, lai kategorizētu paredzamo atbildes reakciju uz olnīcu stimulāciju.

Augsta olnīcu atbildes reakcija: olnīcu atbilde reakcija uz konvencionālu stimulāciju (FSH deva 150-220SV), ko raksturo lielāks folikulu un/vai olšūnu skaits nekā paredzēts. Augstu atbildes reakciju raksturo vairāk kā 18 folikuli izmērā 11mm vai lielāki olšūnu nobriešanas triggerēšanas dienā un/vai 18 nobriedušu olšūnu iegūšana OPU laikā.

Normāla olnīcu atbildes reakcija –veidojas un tiek iegūtas 8-17 olšūnas.

Zema atbildes reakcija: olnīcu stimulācijas atbildes reakcija uz konvencionālu olnīcu stimulāciju, ko raksturo zems folikulu un/vai olšūnu skaits. Zemu atbildes reakciju raksturo mazāk kā 3 folikuli trigerā dienā un/vai 3 vai mazāk olšūnu iegūtas OPU laikā. Paredzama vāja olnīcu atbildes reakcija balstās uz Boloņas kritēriju klātbūtni.

Boloņas kritēriji zelai olnīcu atbildei (POR) uz stimulāciju

1. Mātes vecums ≥ 40 gadi vai jebkurš cits POR riska faktors
2. Iepriekšēja zema olnīcu atbilde uz stimulāciju
 - 2.1. Pārtraukts cikls vai
 - 2.2. Iegūtas ≤ 3 olšūnas konvencionālā stimulācijas protokola ietvaros
3. Zema olnīcu rezerve
 - 3.1. AFC $< 5-7$ vai
 - 3.2. AMH $< 0.5-1.1 \text{ ng/mL}$

Lai diagnosticētu zemu olnīcu atbildi uz stimulāciju, jāizpildās vismaz diviem no šiem kritērijiem.

Ja pacientei ir bijušas divas iepriekšējas POR epizodes pēc maksimālas iespējamās stimulācijas, tas ir pietiekami diagnozes uzstādīšanai pat, ja neizpildās neviena no kritērijiem.

Antrālo folikulu skaits (AFC) ir abu olnīcu antrālo folikulu (2-10mm diametrā) summa agrīnajā folikulārajā fāzē. AFC mērījums un **anti-Millera hormona (AMH)** līmeņa noteikšana ir izkristalizējušās kā galvenās un pārākas par citiem laboratorajiem marķieriem metodes paredzamās atbildes reakcijas (augstas/normālas/nepietiekamas) uz olnīcu stimulāciju noteikšanai. Spēcīga rekomendācija +

Bazālais FSH varētu norādīt uz aptuvenu olnīcu iespējamu atbildes reakcijas marķieri, taču viens bez AMH un AFC ir nepietiekams.

Tāpat **Inhibīns B** norāda un aptuvenu iespējamu olnīcu atbildes reakcijas reakciju, bet viens ir ar nepietiekamu ticamību.

Ir pētīta arī cikla sākuma **Esterdiola** loma šim mērķim, taču tā paredzamība variē pētījumos no 3-83%, specifitāte 13-98%, pierādījumu trūkums.

Palicis paaugstināts **progesterons** no iepriekšējā cikla luteīnās fāzes varētu būt saistīts samazinātu iespēju ieņemt grūtniecību stimulācijas ciklā, bet šim apgalvojumam nav pierādījumu, tāpēc progesterona noteikšana noteikšana otrajā dienā pēc stimulācijas uzsākšanas nav ieteicama Nosacīta rekomendācija +

Trūkst pierādījumu par estrogēna bāzes līmeņa noteikšanas prognostisko lomu olnīcu stimulācijas procesā pirms IVF/ICSI.

Tomēr, ir pacientu grupa, kurai ir normāls AFC un AMH un olnīcu stimulācijā iegūst negaidīti vāju atbildes reakciju. Šos pacientus pirms nākamās olnīcu stimulācijas, lai paredzētu prognozi un izlemtu taktiku daļā atkarībā no vecuma, identificētās olnīcu rezerves, stimulācijā iegūto olšūnu skaita (POSEIDON klasifikācijas) Ir izstrādāts FOI (Folikulu- oocītu indekss), kas tiek kalkulēts kopējo iegūto oocītu skaits/AFC stimulācijas sākumā.

POSEIDON klasifikācija



Terapija pirms olnīcu stimulācijas:

Terapija ar estrogēnu pirms olnīcu stimulācijas, ko plāno GnRH antagonistu protokolā, iespējams, nav iesakāma, jo pētījumos uzrādās, tā kā neuzlabo efektivitāti un/vai drošību. Nosacīta rekomendācija + Tā varētu būt nepieciešama pacietnēm, kurām paredzama vāja olnīcu atbildes reakcija. Tomēr, kaut gan olšūnu skaits vairumā gadījumu tiek iegūts lielāks, klīnisko grūtniecību skaits nē.

Terapija ar progesteronu pirms olnīcu stimulācijas, iespējams, nav iesakāma, jo tā neuzlabo efektivitāti un/vai drošību. Nosacīta rekomendācija ++ Tā izmantošana pēc klīnicistu domāma palīdz vairumā gadījumu iegūt vairāk olšūnas, bet nav pietiekamu ticamu pierādījumu šim apgalvojumam ne GnRH agonostu, ne antagonistu ciklos.

Speciālsiti izmanto šāda veida shēmas un tās ir attaisnojamas ar mērķi plānot stimulācijas laiku. GPP.

Terapija ar kombinēto orālo kontracepciju (KOK) 12-28 dienas pirms olnīcu stimulācijas, plānojot GnRH antagonistu protokolu, tiek izmantotas ar mērķi plānot olnīcu stimulācijas laiku, bet tā nav ieteicama, jo samazina olnīcu stimulācijas efektivitāti, nesamazina olnīcu hiperstimulācijas sindromu biežumu, samazina klīnisko grūtniecību un dzīvi dzimušo saiktu. Specīga rekomendācija ++

GnRH antagonistu terapija pirms olnīcu stimulācijas pētīta normogonadotropām sievietēm uzrādīja pat zemākus klīnisko grūtniecību un dzīvi dzimušo rādītājus, salīdzinot ar pacientu grupu, kurām to nepielietoja. Pēc Boloņas kritērijiem paredzamas vājas olnīcu atbildes reakcijas pacientēm rezultāti konfliktējoši it kā palielinot klīnisko grūtniecību skaitu, taču

analīze tika veikta, salīdzinot pacientes, kuras pirms stimulācijas bija saņēmušas KOK un estradiolu. Jaunāki pētījumi nepierāda šādas taktikas lietderību

Tātad, domājams, nav iesakāma terapija ar GnRH antagonistiem pirms olnīcu stimulācijas pēc atlikta starta gonadotropīnu protokola. Nosacīta rekomendācija +

Olnīcu stimulācijas protokoli

Paredzot olnīcu stimulācijas atbildes reakciju, nepieciešams izvēlēties efektīvāko un drošāko protokola veidu

Augsta atbildes reakcija

Pacientēm ar policistisko olnīcu sindromu (PCOS) pārliecināši pētījumos pierādīts, ka tiek rekomendēts pielietot GnRH antagonistu protokolu, nevis agonistu. Specīga rekomendācija ++

Izmantojot antagonistu protokolu, nemainās iegūto olšūnu skaits, klīnisko grūtniecību skaits, bet pārliecinoši samazinās OHSS risks.

GnRH antagonistu protokols ir ieteicams pacientēm ar prognozētiem augstas atbildes rādītājiem. GPP

Vieglas stimulācijas protokola izvēle.

Viegls stimulācijas protokols ir definēts, kad olnīcas tiek stimulētas ar GTH un/vai citiem medikamentiem ar mērķi iegūt nelielu daudzumu folikulu. Konvencionāla stimulācijas deva ir 150-225IU, kamēr vieglas gadījumā izmantojama mazāka un ir atlikts stimulācijas starts.

Klomifēna citrātu var izmantot stimulācijas sākumā, visbiežāk devā 100mg no 2. dienas 5 dienai, tad tiek pievienots GTH, visbiežāk devā ne augstāka par 150 IU.LH pīķa nomākšanai izmanto GnRH antagonistus. Izmantojot šādu terapiju, pētījumos vienādi bieži rodas OHSS, iestājas klīnikā grūtniecības un nav starpības dzīvi dzimušo skaita ziņā.

Tātad, Klomifēna citrāta pievienošana GTH stimulācijas protokolos, visticamāk, nav ieteicama pacientēm ar paredzamu augstu/pārmērīgu atbildes reakciju. Nosacīta rekomendācija ++
Aromatāzes inhibitori, jeb letrozols arī ir izmantojami stimulācijas protokolu shēmās. Pētīti rezultāti GnRHagonistu protokolos, salīdzinot grupu, kurai pievienoja un kurai nebija pievienots letrozols. Rezultāti neatšķīrās nevienā no parametriem.

Trūkst pierādījumu letrozola pievienošanai gonadotropīnu terapijā stimulācijas protokolos pacientēm ar paredzamu augstu/pārmērīgu atbildes reakciju. Nosacīta rekomendācija +

Samazinātas FSH devas protokoli. Vieglas stimulācijas deva ir 100IU, konvencionālas – sākot no 150IU, izmantojot vai GnRH agonistu vai antagonistu protokolus. Samazinātas devas stimulāciju gadījumā pierādīts ievērojami zemāks OHSS skaits.

GnRH antagonistu protokols ir rekomendēts pacientēm ar paredzamu augstu/pārmērīgu atbildes reakciju. Ja tomēr tiek izmantoti GnRH agonistu protokoli, ieteicams lietot zemu gonadotropīnu devu ar mērķi samazināt OHSS risku. Nosacīta rekomendācija ++

Nav pierādījumu, kas dotu priekšroku dabīgajam/modificētam dabīgajam ciklam olnīcu stimulācijas nolūkos.

Normāla olnīcu stimulācijas atbilde

GnRH antagonistu vai GnRH agonistu protokoli.

Pētījumi neuzrāda starpību ieguvumu ziņā starp protokoliem, drīkst izmatot abus. Tomēr, neparedzēta OHSS sindroma profilakses nolūkos, ja iespējams, vēlams GnRH antagonistu protokola izvēle. Specīga rekomendācija ++

Viegla stimulācijas protokola izvēle.

Letrozola pievienošana gonadotropīnu terapijai, visticamāk, stimulācijas protokolos nav ieteicama pacientēm ar paredzamu normālu atbildes reakciju, jo neuzrāda ieguvumu. Nosacīta rekomendācija +

Klomifēna citrāta pievienošanai nav klīniska pamatojuma.

Nav pamatojuma lietot samazinātu gonadotropīnu devu pacientēm ar paredzamu normālu atbildes reakciju. Nosacīta rekomendācija ++

Vāja olnīcu stimulācijas atbilde

Pacientēm ar paredzamu vāju atbildes reakciju uz olnīcu stimulāciju vienlīdz ieteicami gan GnRH antagonisti, gan agonisti. Nosacīta rekomendācija ++ Izmantojot vienu vai otru protokolu pētījumu sagaidāmajos ieguvumos sarpības nav.

Pacientēm ar paredzamu vāju atbildes reakciju uz olnīcu stimulāciju vienlīdz ieteicama gonadotropīnu stimulācija, gonadotropīnu un klomifēna citrāta stimulācija un stimulācija tikai ar klomifēna citrātu. Specīga rekomendācija ++

Letrozola pievienošana gonadotropīnu terapijai stimulācijas protokolos visticamāk nav rekomendēta pacientēm ar paredzamu vāju atbildes reakciju uz olnīcu stimulāciju, jo neuzlabo rezultātus. Specīga rekomendācija ++

Samazinātas devas protokoli šai pacientu grupai nav pētīti un, domājams, nav klīniski pamatoti.

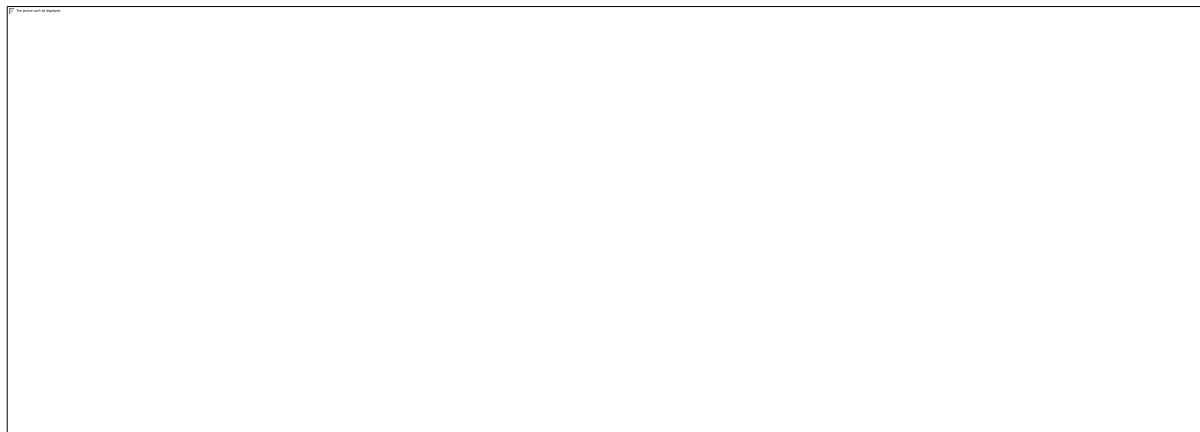
Paaugstinātas gonadotropīnu devas protokoli.

Stimulāciju protokoli, kuros FSH līmenis saniedz un pārsniedz 300IU dienā, literatūrā aprakstīts pat līdz 600IU dienā. Ir salīdzināta stimuācija ar 150IU un 300/450IU devām šai paredzamajai olnīcu atbildes reakcijas grupai. Nevienā no grupām netika novērots OHSS. Vairāk oocītus ieguva palielinātas devas stimulācijas gadījumos. Salīdzinot 300 un 400/450 statistiski ticami ieguvumi netika novēroti. Salīdzinot 300IU ar 600IU devu ieguvumu starpība netika atklāta.

Tāpēc šobrīd, balstoties uz pierādījumiem, stimulācijas laikā ieteicams saglabāt maksimālo gonadotropīnu devu ne vairāk kā 300IU dienā. Specīga rekomendācija ++

Pacientēm ar paredzamu vāju atbildes reakciju uz stimulāciju neiesaka izvēlēties modificētā dabiskā cikla pieeju, salīdzinot ar konvencionālo olnīcu stimulāciju. Tam nav klīniska un zinātniska pamatojuma. Nosacīta rekomendācija ++

Olnīcu stimulācijas protokoli



LH pīķa rašanās nomāksana - LH supresijas režīmi.

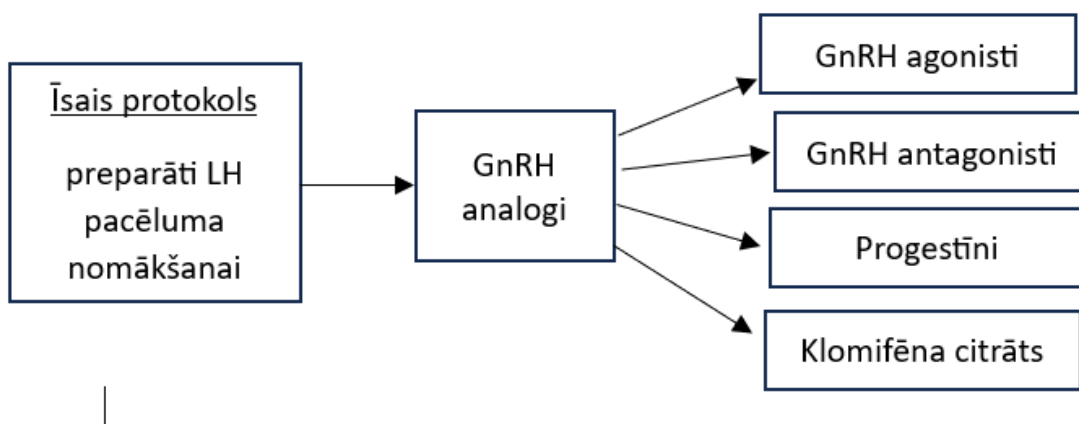
Ja tiek izmantoti GnRH agonistu stimulācijas protokols, pētījumu dati izceļ garo GnRH protokolu ar vairāk ieguvumiem, salīdzinot ar īso vai ultraīso protokolu. Nosacīta rekomendācija ++

GnRH antagonistu protokols tiek rekomendēts kā protokols, kura gadījumā ir mazāk pacientu sūdzības, tam ir iespējams izmantot olnīcu gala nobriešanai citu trigeri, nevis pierasto, visbiežāk lietoto HCG, līdz ar to piemērot efektīvu OHSS profilaksi. Pētījumi neuzrāda starpību nobriedušo oocītu skaita, klīnisko grūtniecību vai dzīvi dzimušo skaita ziņā pat endometriozes un adenomiozes pacientiem ar GnRH agonistu protokolu, salīdzinot to efektivitāti un drošību. Antagonistus tradicionāli pielieto vai nu no cikla sākumā, vai 6. stimulācijas dienas, vai no brīža, kad lielākie folikuli sasniedz 14 mm diametrā.

Tātad, GnRH antagoistu protokols tiek rekomendēts kā izvēles ar salīdzināmu ieguvumu un augstāku drošību vispārējai IVF/ICSI populācijai. Spēcīga rekomendācija +++

Progestīna lietošana LH pīķa nomāksanai nav rekomendējama, ja plānots veikt svaigu embriotransfēru, jo progestīni izmaina endometrija receptivitāti. Ja tomēr progestīnus pielieto, to dara no pirmās stimulācijas cikla dienas, un drīkst darīt tikai ciklos bez transfēra. Nosacīta rekomendācija +

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



Gonadotropīnu veidu izvēle

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 +

Folikulu attīstībai un stimulācijai rFSH ir pietiekams folikuloģenēzei normogonadotropām sievietēm, kas jaunākas par 35 gadiem. Oocītu skaits un dzīvi dzimušo skaits korelē. Nav pozitīvas lineāras korelācijas ar kumulatīvo dzīvi dzimušo skaitu.

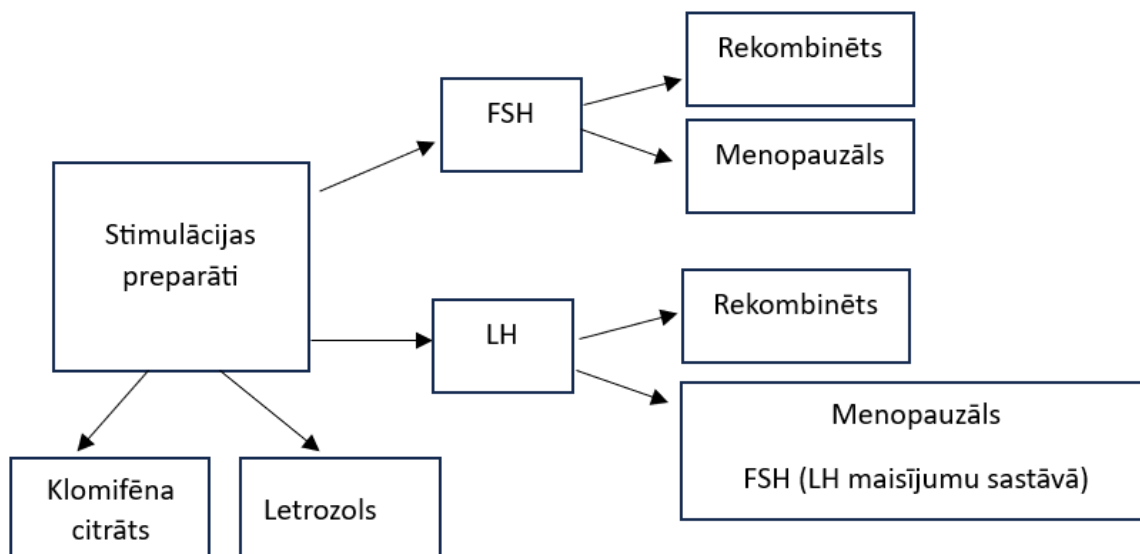
rFSH kombinācijā ar rLH (rFSH:rLH) palielina klīnisko grūtniecību skaitu, salīdzinot ar hMG pacientiem ar samgu FSH/LH deficītu. Palielinās gan iegūto oocītu skaits, gan implantāciju skaits, gan klīnisko grūtniecību skaits, gan LBR.

Netiek rekomendēts pielienot GTH kopā ar letrozolu ar mērķi palielināt stimulācijas 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.

Medikamentu grupas, kas izmantojamas olnīcu stimulācijai.



Gonadotropīnu devas mainīšana / pielāgošana stimulācijas fāzes laikā.

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

Adjuvantu terapija

Sievietēm ar PCOS olnīcu stimulācijas laikā, izmantojot GnRH antagonistu protokolu, pirms, tās laikā netiek rekomendēts papildus terapijā izmantot **metformīnu** kā obligāts. Nav pierādīts, ka tas uzlabotu dzīvi dzimušo skaitu. Spēcīga rekomendācija ++ Tiesa, sievietēm ar PCOS un pierādītu insulīna rezistenci metformīna pielietošana samazina OHSS risku.

Līdzīgas rekomendācijas ir attiecībā uz **inositola** izmantošanu.

Papildus terapija ar **somatotropīnu** (Augšanas hormonu) pirms un/vai olnīcu stimulācijas laikā netiek rekomendēta pacientēm ar vāju/nepietiekamu atbildes reakciju, jo neuzrāda ieguvumus. .Nosacīta rekomendācija ++

Trasndermāla testosterona terapija pirms olnīcu stimulācijas 12,5mg vismaz 15-21.d, parasti izmantojot pēc GnRH garās agonistu protokola shēmas vai antagonista protokola gadījumā vismaz 3-4 nedēļas uzlabo olnīcu atbildes reakciju, palielinot FSH receptivitāti, palielina iegūto olšūnu skaitu, bet nav pierādījumu, ka šāda taktika palielinātu dzīvi dzimušo skaitu, tādēļ iespējams nav rutīnā iekļaut pacientēm ar paredzami vāju atbildes reakciju uz olnīcu stimulāciju. .Nosacīta rekomendācija ++

Dehidroepiandrosterona 75mg/d, ko tradicionāli izmanto 6/8/12 nedēļas pirms olnīcu stimulācijas, nepārliecinoši palielina gaidāmos efektus. Pētījumu analīzēs iztrūkst kvalitātes. Tāpēc, DHEA lietošana pirms un/vai olnīcu stimulācijas laikā, iespējams, nav ieteicama pacientēm ar vāju/nepietiekamu atbildes reakciju uz olnīcu stimulāciju. .*Nosacīta rekomendācija* +++

Aspirīna lietošana pirms un/vai olnīcu stimulācijas laikā nav ieteicama vispārējā IVF/ICSI populācijā un pacientēm ar vāju/nepietiekamu atbildes reakciju uz stimulāciju. *Spēcīga rekomendācija* +++ Aspirīna deva variē 75mg/80mg/100mg/d To mēdz lietot līdz 12.grūtiecības nedēļām. Kohrana datu bāzes analīze neuzrāda jēlkādu šādas shēmas labumu. Sildenafil lietošana pirms un/vai olnīcu stimulācijas laikā nav ieteicama pacientēm ar vāju/nepietiekamu atbildes reakciju uz olnīcu stimulāciju. *Spēcīga rekomendācija* + Nav pierādījumu, t.i., kontrolētu pētījumu vai randomizētu kontrolētu pētījumu (RKP), kas izceltu indometacīna lietošanas efektivitāti un drošību papildus terapijā, lai pamatotu tā izmantošanu olnīcu stimulācijas laikā.

Nekonvencionāla stimulācijas sākuma izvēle.

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, jo izskatās, ka oocītu skaits ir zemāks. .*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.

Divkāršu stimulāciju var apsvērt steidzamiem auglības saglabāšanas cikliem. *GPP*

Kāds ir vēlamais stimulācijas protokols auglības saglabāšanai un ģenētiskā materiāla saldēšanai sociālo iemeslu dēļ?

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*

Monitroings

Estradiola līmeņa noteikšana papildus ultrasonogrāfijas kontrolei nav rutīnā iesakāma.

Nosacīta rekomendācija ++

Estradiola, progesterona un LH līmeņa kombinēta noteikšana papildus ultrasonogrāfijas kontrolei, visticamāk, nav ieteicama. *Nosacīta rekomendācija* +

Endometrija biezuma rutīnas mērījumi nav ieteicami olnīcu stimulācijas laikā. *Nosacīta rekomendācija* + Kaur gan endometrija biezums zem 7 mm ir pētījumos apstiprināts kā

tāds, zem kura grūtniecība iestājas ievērojami retāk. Tomēr, ir gadījumi, kuros pat endometrijam esot tikai 3,7 un 5,6mm, grūtniecība rezultējās ar dzīvi dzimušiem bērniem. Vadlīniju vadības grupa iesaka veikt vienu endometrija biezuma mērījumu ultrasonogrāfijas kontroles laikā *oocītu nobriešanas triggera* dienā/OPU dienā, lai spētu konsultēt pacientus par potenciālo grūtniecības iestāšanās varbūtību/iznākumu. *GPP*

Kritēriji oocītu nobriešanas triggerēšanai

Folikulu izmērs kā faktors olnīcu stimulācijas iznākumam nav pietiekami pētīts. Speciālistiem ļauts individuāli izvērtēt to folikulu izmēru, pie kura tiek sasniegta galējais olšūnu briedums.

Nosacīta rekomendācija ++

Lēmums par triggera laiku atkarībā no folikulu izmēra ir daudzfaktoriāls, ņemot vērā visu augošo folikulu izmērus, hormonālos rādītājus vēlamās triggerēšanas dienā, stimulācijas ilgumu, pacienta pašsajūtu, finansiālās izmaksas, pieredzi iepriekšējos stimulācijas ciklos un klīniskās prakses organizatoriskās spējas. Visbiežāk galējais olšūnu briedums tiek sasniegts, kad vairāki folikuli sasnieguši izmērus no **16 līdz 22mm**. *GPP*

Neiesaka galējo olšūnu nobriešanas laiku balstīt tikai uz estradiola līmeni. *GPP*

LH un hCG darbojas uz vieniem receptoriem, tomēr rLG ir īsāks pusizvades laiks (apmēram 10 stundas) nekā hCG (28-31 stundu) , tāpēc triggerim izcēlas garākas darbības molekulu, kas funkcionāli hipotalamā un hipofīzē veic vienas funkcijas.

Cikla atcelšanas kritēriji

Vāja/Nepietiekama atbildes reakcija uz olnīcu stimulāciju nav pietiekams iemesls pārtraukt stimulācijas ciklu. *Spēcīga rekomendācija +*

Vājas/Nepietiekamas atbildes reakcijas gadījumā, speciālistam jākonsultējas ar konkrēto pacientu par grūtniecības iestāšanās izredzēm un individuāli jālemj par šī un turpmāko ciklu turpināšanu/uzsākšanu. *GPP*

GnRH agonistu ciklos ar olnīcu atbildes reakciju ≥ 18 folikulu, ir paaugstināts OHSS risks, un ir ieteicami profilaktiski pasākumi, kas varētu ietvert arī stimulācijas cikla pārtraukšanu.

Spēcīga rekomendācija +

Oocītu gala nobriešanas triggerēšana

Rekombinantā hCG un urinālā hCG lietošana ir vienlīdz ieteicams kā triggeris olšūnu nobriešanas izraisīšanai stimulācijas procesā. *Spēcīga rekomendācija ++*

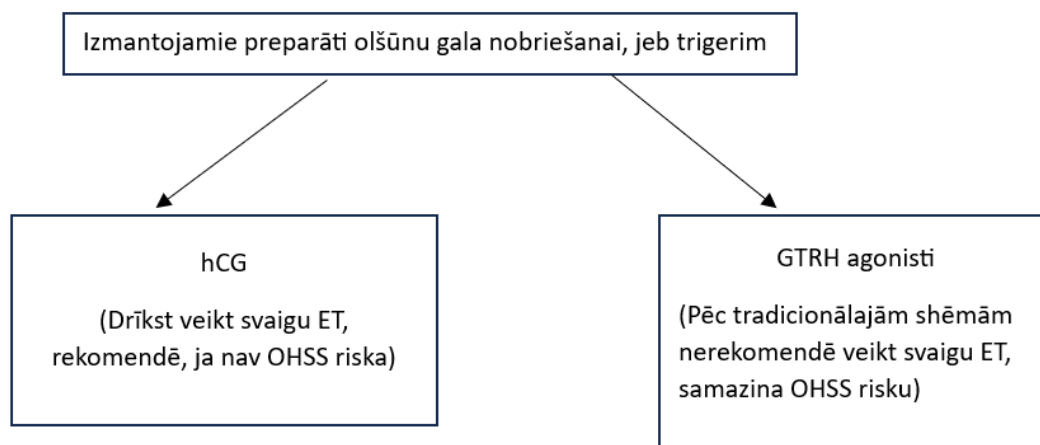
OHSS riska grupā GnRH agonistu protokolos urinālā hCG samazinātas devas (5000SV) izmantošana ir drošāka nekā 10 000SV *Nosacīta rekomendācija ++*

Nav ieteicams izmantot rLH lai radītu olšūnu nobriešanu. *Spēcīga rekomendācija ++* Pētījumu rezultātos ļoti liela heterogenitāte.

Pacientēm ar paredzamu normālu atbildes reakciju uz olnīcu stimulāciju nav ieteicams izmantot GnRH agonistus olšūnu nobriešanai. *Spēcīga rekomendācija ++*

Ja tiek izmantots triptorelīns, iespējams izvēlēties starp devām no 0.1 līdz 0.4mg. *GPP*

Salīdzinot vienkāršo hCG triggeri ar **dubulto triggeri** (GnRH agonists 40stundas pirms paredzamās olnīcu punkcijas, kam papildus 35 stundas pirms OPU injicē hCG), dubultais nesenā metaanalīzē uzrādīja statistiski ticamu augstāku grūtniecību biežumu !!! Tas jo sevišķi tiek rekomendēts pacientēm ar vāju olnīcu atbildes reakciju un augstu nenobriedušu olšūnu skaitu iepriekšējos olnīcu stimulācijas ciklos



Luteālās fāzes atbalsts

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

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

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. *GPP*

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

Didrogesterons arī iespējams ir rekomendēts luteālās fāzes atbalstam. Nosacīta rekomendācija ++

Estradiola pievienošana progesterona terapijai luteālās fāzes atbalstam visticamāk nav rekomendēta. Nosacīta rekomendācija ++

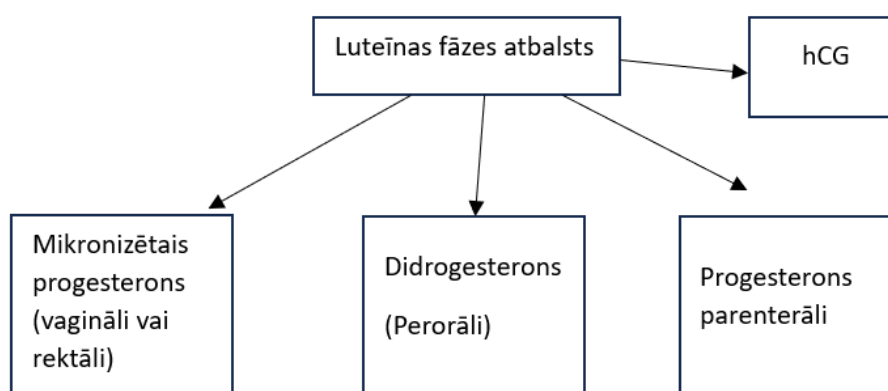
Olnīcu stimulācijas ciklos, kur izmantota hCG terapija, nav ieteicams izmantot hCG kā luteālās fāzes atbalsta medikamentu. Nosacīta rekomendācija ++

To mēdz darīt, izmantojot 1500SV standarta devu.

GnRH agonists bolusā papildus progesteronam luteālās fāzes atbalstam hCG triggerētos ciklos drīkst tikt izmantots ne tikai klīnisko pētījumu kontekstā. To veic 6.dienā pēc OPU 0,1 mg triptorelīna vai 1mg leuprolida.

Arī atkārtotas GnRH agonistu injekcijas, izolēti vai papildus progesteronam luteālās fāzes atbalstam hCG triggerētos ciklos, drīkst tikt izmantotas ne tikai klīnisko pētījumu kontekstā. Pagaidām atkārotas devas šķiet neuzlabo rezultātu.

GnRH antagonistu ciklos, kuros trigeris veikts ar GnRH agonistu vai zemas devas hCG 1500 IU 3.dienā pēc OPU nodrošina pietiekamu progesterona izdali, lai nodrošinātu veiksmīgu implantāciju. To var izmantot pacientiem ar augstu risku attīstīties OHSS. LH pievienošana progesterona terapijai luteālās fāzes atbalstam drīkst tikt izmantota ne tikai klīnisko pētījumu kontekstā. Tā arī uzlabo grūtniecības rezultātus ciklos, kuros pēc GnRH agonistu triggera veikts svaigs ET.



OHSS riska profilakse

Multifolikulārām un PCOS sievietēm tiek rekomendēts izvēlēties GnRH antagonistu stimulācijas protokolu. Spēcīga rekomendācija ++

GnRH agonistu protokolā, jāsamazina stimulācijas medikamenta deva. Nosacīta rekomendācija ++

GnRHagonistu triggeris GnRH antagonistu protokolos ir rekomendēts galējās olšūnu nobriešanas radīšanai pacientēm ar OHSS attīstības risku. Spēcīga rekomendācija +

Lai izslēgtu vēlīna OHSS attīstības risku pacientiem ar augstu olšūnu atbildes reakciju konkrētajā stimulācijā gan GnRH antagonistu, gan GnRH agonistu protokolos, rekomendēta *freeze-all* stratēģija. *GPP*

Ja pacientēm ar augstu OHSS attīstības risku netiek izmantots GnRH agonista triggers ar *freeze-all* stratēģiju, nav skaidrs, vai hCG triggera izmantošana 5000SV devā ir ieteicama labāk nekā GnRH agonista triggeris. Ja tiek izmantots GnRH agonista triggeris, sekojoši jāpievieno luteālās fāzes atbalsta terapija ar LH-aktivitāti. Nosacīta rekomendācija +

Pacientēm ar OHSS attīstības risku kā triggeri labāk lietot GnRH agonistu nevis hCG gadījumos, kad paredzēts veikt sveiga embriju transферу. Nosacīta rekomendācija +

Pacientēm, kurām ir OHSS attīstības risks, priekšroka tiek dota GnRH agonista triggerim ar vai bez *freeze-all* stratēģijas. *GPP*

Kabergolīna vai albumīna profilaktiska terapija ar mērķi samazināt OHSS attīstību nav ieteicama. *GPP*.

Freeze-all stratēģija ir ieteicama, lai pilnīgi izslēgtu vēlīnu OHSS attīstību. Spēcīga rekomendācija +++. Bet, tāda stratēģija palielina citus riskus, kas saistīti ar FET attiecībā uz grūtniecības un bērna patoloģijām.

OHSS riska attīstības, tātad arī augstas atbildes reakcijas uz stimulāciju riska izvērtēšana ir ieteicama pirms olnīcu stimulācijas uzsākšanas. *GPP*

Embriotransfērs

Šobrīd, pateicoties labi attīstītai embriju vitrifikācijai, kas nodrošina gandrīz visu iesaldēto embriju izdzīvošanu pēc atkausēšanas, pasaules tendence ir izmantot **eSET** – (elective single embryo transfer) – tikai vienu vislabākā embrija ievadzīšanu dzemdes dobumā. Viena embrija transfērs ievērojami 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 darīt ir transabdominālās USG kontrolē. Efektivitāte ir atkarīga gan no endometrija biezuma un struktūras, gan embrija kvalitātes, gan, protams, ārsta, kurš veic manipulāciju, kvalifikācijas un pieredzes.

ET ir nepieciešama dzemdes endometrija slāņa sagatavošana.

Optimālais dzemdes endometrija biezums svaigu embriju transfēram ir 10-12 mm, savukārt atkausētu embriju transfēram 7-10 mm. Endometrija biezums < 6 mm samazina veiksmīgas grūtniecības iestāšanās iespējamību un grūtniecības iznēsāšanu.

Dzemdes endometrija sagatavošanas principi atkausētu embriju transfēram.

Svarīgi sinhronizēt implantācijas logu jeb receptīvu endometriju ar ievadītā embrija blastocistas stadiju. Progesterons ir faktors, kas 5. dienā pēc tā iedarbības sākuma nodrošinās receptīvu endometriju, ja nav konstatēta implantācijas loga nobīde. Tādējādi ET laika sinhronizācijas aprēķins ir sekojošs: **dabiskā ovulatorā ciklā**, nosakot LH pīķi vai **dabiski modificētā ciklā** to imitējot ar HCG ovulācijas indukciju, atkausējot 5. vai 6. dienas blastocistu ET veic-LH vai HCG + 7 dienas. Ja atkausē un veic ET 2. vai 3. dienas saldētiem embrijiem, attiecīgi LH vai HCG + 4 un +5 dienas.

Otrs sinhronizācijas veids ET laika noteikšanai ir no eksogēnā progesterona uzsākšanas **hormonu aizvietojošā ciklā** vai endogēnā progesterona pacēluma dabiskā vai stimulētā ciklā. Aprēķins: ET atkausētām 5.vai 6. dienas blastocistām - Pg+ 5 dienas, 2. vai 3. dienas embrijiem attiecīgi Pg+2 vai Pg + 3 dienas.

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 folikula un adekvāta endometrija, ar vai bez luteālās fāzes atbalsta;

-Dabiskā cikla priekšrocība- *corpus luteum* profilaktiski samazina ar hipertenzīvajiem stāvokļiem saistītu vēlīnu grūtniecības patoloģiju biežumu.

- stimulētā ciklā. Parasti pie anovulatora cikla, veicot monofollikulāru stimulāciju;

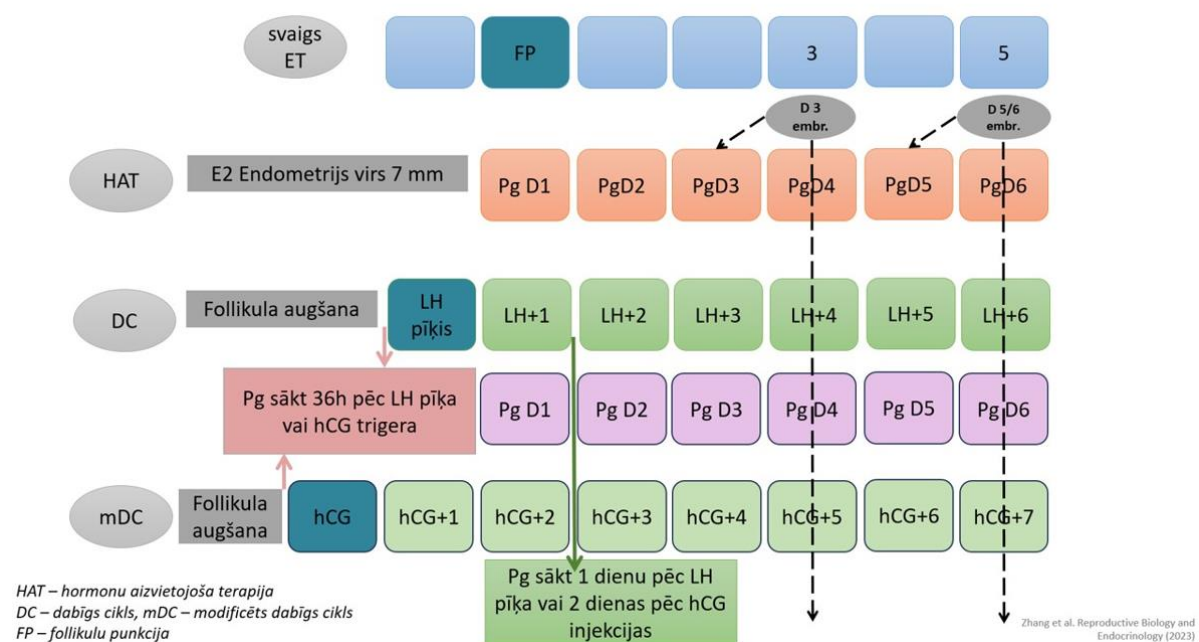
- hormonu aizstājterapijas ciklā, ar E2 izaudzējot endometriju un ar Pg imitējot luteīno fāzi, ar (parasti pie īsa/normāla cikla) vai bez (parasti normāla/gara cikla) GnRH agonistu pielietošanu.

Sekojošas pētījumos balstītas stratēģijas uzlabo grūtniecības iestāšanās iespējamību pēc ET:

- veikt ET abdominālās ultraskaņas kontrolē ;
- lietot mīkstu ET katetru ;
- pirms katetra ievadīšanas likvidēt gļotas dzemdes kakla kanālā;
- katetra gala novietojums, embrija/embriju ievadīšanas brīdī, dzemdes dobuma vidusdaļā vai augšdaļā (vairāk kā 1 cm no fundus).

Sekojoši pasākumi, balstoties uz pētījumiem, neuzlabo grūtniecības iestāšanās varbūtību:

- akupunktūra;
- jebkāda veida atsāpināšana, masāža, tradicionālā Ķīnas medicīna;
- antibiotiķu profilaktiska lietošana;
- ET katetra novēlota izvadīšana no dzemdes dobuma pēc embrija/embriju ievadīšanas;
- gultas režīma ievērošana pēc ET.



Grūtniecības vadīšana

Ātrākais, kad iespējama bioķīmiskās grūtniecības (beta-hCH serumā) noteikšana ir 8.dienā pēc BC embriotransfēra.

Tradicionāli to nosaka 14. dienā pēc embriotransfēra.

Ja paciente sagatavota ET ar eksogēno E2, to lieto līdz 8.-10. grūtniecības nedēļai. Luteīnās fāzes atbalstu ar Pg līdz 8.-12.-14. grūtniecības nedēļai.

Transvaginālo USG klīnikās grūtniecības apstiprināšanai veic 6-7 grūtniecības nedēļā.

Grūtniecība, kas iestājusies pēc ICSI, ir saistīta ar augstāku *de novo* hromosomālo ģenētisko patoloģiju attīstības risku. Tāpēc tikai riska grupām ir nepieciešams veikt pirmsimplantācijas ģenētisko testēšanu.

Antenatālās aprūpes laikā iesakāma detalizēta eksperta līmeņa USG izmeklēšana ar detalizētu augļa placentas izmeklēšanu (atrašanās vieta, forma, nabassaites piestiprināšanās vieta).

Tā kā medicīniskās apaugļošanas ceļā radītajiem bēniem it kā ir augstāks iedzimto sirdskaišu biežums, iesakāma augļa ehokardiogrāfija.

Grūtniecības aprūpi veic saskaņā ar Latvijas Republikas Ministru kabineta noteikumiem Nr. 611 „Dzemdību palīdzības nodrošināšanas kārtība”
Apsver dzemdību indukciju 39+0 gestācijas nedēļā.

Ar IVF/ICSI saistīto sarežģījumu iedalījums.

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

Ar olnīcu stimulāciju saistītie un no tās atkarīgie IVF/ICSI riski:

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

Incidence – 0,7-1,7% (smags)

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 ($>10000\text{pmol/l}$)
- HCG injekcija triggerim.

OHSS patoģenēzē iesaistītie faktori:

- Estradiols
 - Tā līmenis korelē ar OHSS attīstīšanās iespējamību.
 - OHSS var attīstīties arī pie zema estradiola līmeņa.
 - Tomēr augsta estradiola koncentrācija nav pietiekama, lai izraisītu OHSS, jābūt arī citiem faktoriem.
 - Pašlaik tiek uzskatīts tikai par granulozo šūnu aktivitātes marķieri.
- hCG
 - OHSS attīstās pēc hCG parādīšanās organismā.
 - Tomēr sr hCG vien nepietiek, lai rastos OHSS.
- Interleikīni
 - Ir saistīti ar OHSS attīstīšanos. To paaugstināta koncentrācija izrasisa palielinātu asinsvadu caurlaidību, hemokoncentrāciju, paaugstinātu estradiola koncentrāciju plazmā un aknu albumīna ražošanas aizturi.
- Renīna-angiotenzīna sistēma
 - Pastāv tieša korelācija starp plazmas renīna aktivitāti un OHSS smagumu.
 - Visi hipovolēmiskie stāvokļi ir saistīti ar sekundāru reaktīvu hiperaldosteronismu renīna-angiotenzīna kaskādes aktivācijas rezultātā.
 - Renīna-angiotenzīna sistēmas aktivācija, iespējams, ir OHSS sekas, nevis cēlonis sidromam.
- VEGF
 - VEGF ekspresija ir saistīta ar OHSS palielinātu asinsvadu caurlaidību
 - VEGF līmenis ir paaugstināts olnīcu stimulācijas laikā ar eksogēnu FSH, kas palielinās pēc hCG ievadīšanas.

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
Kritiska	Anūrija/akūta nieru mazspēja Aritmija Trombembolija Perikarda izvīdums Masīvs hidrotorakss Arteriālā tromboze RDS Sepsis	

OHSS profilakse

- stimulācijas uzsākšana ar mazām FSH devām,
- dabisko ciklu izmantošana, viegla olnīcu stimulācija.
- ja ir ↑ risks uz OHSS, neizvēlēties prologēto FSH preperātu.
- Izvēlēties GnRH antagonistu protokolu, pirms OPU GnRHagonista trigeri.
- 2 mēnešus pirms stimulācijas PCOS pacietnēm Metformīns

OHSS var novērst vai samazināt samguma pakāpi

- atceļot ciklu,
- samazinot FSH devu stimulācijas laikā,
- agrīni aspirējot folikulus, IVM.
- HCG deva nevis 10000DV, bet **5000DV**, ja sievietes svars ≤80kg.
- HCG vietā kā triggeru injicējot 0,1-0,3g GnRH agonistu (Triptorelīna acetātu), tam sekojoši sasaldējot visus embrijus un ET neveicot, ja antagonistu protokols.
- Luteālajā fāzē nedodot HCG; luteālās fāzes atbalstu nodrošinot tikai ar progesterona preperātiem vai vispār bez tiem, ja atceļ ET.
- Cabergolin 0,5 8 dienas **pēc olnīcu puncijas.**

Taktika pie OHSS

- Paciente stacionējama ja:
 - Nav iespējams pānākt sāpju mazināšanos,
 - Nav iespējama šķidruma perorāla uzņemšana dēļ slikas dūšas,
 - Simptomi pasliktinās, kaut tiek piemērota ambulatora ārstēšana,
 - Nav iespējams apmeklēt ārstu ik 2-3 dienas.
 - Atsevišķos smaga, visos kritiska OHSS gadījumos.

Diferenciāldiagnoze

- Izteiktu sāpju vai pireksijas gadījumā jāizvērtē iegurņa abscesa olnīcu torsijas, zarnu perforācijas, HCG + ektopiskas grūtniecības, apendicīta iespējamību.
 - Paa (hemokoncentrācija PVC >0,38, Lei >16)
 - Urea, elektrolīti, aknu funkcionālie testi.
 - Koagulācijas profils (fibrinogēns, D-dimēri, ↓ Atitrombīns III.)
 - US ar dopleru pie aizdomāma par olnīcu torsiju.
 - Krūšu rtg.
 - Ja aizdomas par pulmonāru embolismu (rtg thoracis, EKG, arteriālās gāzes)

Taktika pie viegla/vidēji smaga OHSS.

- Palielināt p.o./d (2 l šķidruma).
- Diētā pievienot lielāku OBV daudzumu, apsvērt antiagregantu pievienošanu.
- Izglītošana par OHSS simptomiem, par to, kad jāvērsas pēc palīdzības.
 - Abdominālā apkārtmēra palielināšanās, vēdera uzpūšanās, sāpēm kājās.
 - Slikta dūša, vemšana, diareja.
 - Elpas trūkums, klepus.
 - Samazināta uzrinācijas apjoma.
- Nodrošināt vizītes ik 2-3 dienas, telefona numuru, pa kuru zvanīt, simptomiem pasliktinoties.
- Izvairīties no dzimumakta, fiziskām aktivitātēm ar slodzi, tomēr pārliecināt par kustību lietderību.
- Apsvērt tromboprofilaksi ar MMH.

Smaga OHSS ārstēšanas pamatprincipi:

- Izvērtēt ik 4 stundas **T, pulsu, TA, elpošanas frekvenci, O2 saturāciju.**
- Ik dienu **vēdera apkārtmēra** un **svara** kontrole.
- Ik dienu izmeklējumi:
 - Elpošanas auskultācija (pleirālā izsvīduma noteikšanai).
 - Abdomināla palpācija (ascīta izvērtēšanai)
- Ik dienu analīzes
 - **Paa, urea, elektrolīti, aknu testi, +/- kaagulācija.**
- Tromboprofilakse
 - **Kompresijas zeķes, MMH profilaktiskā devā, mobilizēt**, ja spēj kustēties +/- Antiagreganti.
- Antiemētiķi.
- Atsāpināšana
 - Paracetamols vai opioīdi.
 - Izvairīties no NSPL.
- Ja sāpes unilaterālas, atkārtoti izvērtēt olnīcu torsijas iespējamību (+US ar dopleru, apsvērt operāciju)
- Strikts volēmijas balanss.
 - Ierobežot šķidruma uzņemšanu (i/v+ p.o) 2,0-2,5 l/d
 - Orālie šķidrumi labāk nekā i.v.
 - Izvairīties no K ievades.
- Diurēzes nodrošināšana:
 - Censties panākt urīna izdali 30-50 ml/h
 - Ja oligūrija, kateterizēt un apsvērt pārvest uz IT nodaļu.
 - Nav mērķtiecīgi rutīnā dot diurētiķus.
- **IV šķidrumi**
 - Ja ir klīniska dehidratācija, nepieciešams NaCl 0,9%
- 4% **Albumīna** ievade (100ml/stundā), ja urīna izdala <30 ml/h > 4 stundas.
- Ja ir nepieciešama albumīna ievade, pārvest uz IT.
- **Paracentēze** US kontrolē, ja pārliecinošs smags **ascīts ar sēpēm, respiratoru iesaisti** un albumīna ievade nepalīdz, turpinoties **oligūrijai**.

- Drenēt 2 l/24 stundu laikā (nav skaidrs, cik liels apjoms, cik ilgā laika posmā ir drošs)
- Pēc atkārtotas ascīta drenāžas, var būt nepieciešamība atkārtot albumīna ievadi.
- Apsvērt antibiotikas, ja ilgstoša urīnpūšļa kateterizācija (risku faktors infekcijai)
- Nodrošināt respiratoro funkciju
 - O₂
 - Arteriālās asins gāzes
 - Apsvērt ascīta drenāžu/ torakocentēzi.
 - Novērtēt pulmonāra embolisma un infekcijas pievienošanos.
 - Fizioterapija.

Grūtniecības vadīšana pie OHSS

- HCG līmenis var nedubultoties ik 48 st.dēļ intravaskulārām izmaiņām.
- Izvairīties no HCG injekcijām.
- Progesterona pesāriji ir atļauti.
- Izvairīties no grūtniecībai bīstamu medikamentu lietošanas.
- Grūtniecības pārtraukšana pie kritiska OHSS.
- Spontānā aborta risks nepalielinās pēc smaga OHSS, tomēr lielāks risks uz **preeklampsijas/eklampsijas** attīstīšanos; **priekšlaikus dzemdībām**.

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 ≤1%:
 - Hemorāģija
 - Zarnu, ureteru ievainojums.
 - Olnīcu ruptūra.
 - Olnīcu sagriešanās.

Attālinātie riski sievietei

- Nevienas 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.

Adds – on, jeb biežākās IVF/ICSI palildmetodes:

Nav pietiekamu pierādījumu, lai tās rekomendētu rutīnā.

- **Preimplantācijas ģenētiskā testēšana:**

Izšķir:

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

Sievietēm virs 35 gadu vecumam pēc literatūras datiem 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 skaitu šajā vecuma grupā.

PGT-A ir apsverama pie atkārtotas implantācijas neveiksmes.

- **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 embrija ar zināmu analizējamā gēna genotipu transfēru dzemdē. PGT-M testēšanu var veikt jau iepriekš diagnosticētu pārmantotu ģenētisku patoloģiju gadījumā, ja ir zināms, ka patoloģijas 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 pēcnācēja piedzimšanai.
 - Konstatēta, zināma ģenētiskā patoloģija, kuras testēšana ir tehniski iespējama.

- **PGT-M cikla ietvaros iespējams iekļaut arī PGT-A analīzi, kas nodrošina, ka bērns ir vesels ne tikai pēc analizētā 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 pacietniem, bet ir pietiekami daudz un ticami pētījumi, lai to rekomendētu pacientiem, kuriem iepriekšējās ārstēšanās reizēs novērtota nepareizu vai nepietiecienu olšūnu apaugļošanas vai novēroti defekti embriju attīstībā.
- **Mitochondriju aizstājterapija.**
- **Spermas aktivācija** – Tiek rekomendēta 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.**
- **Assisted hatching** – metode, kas ļauj atvieglot embriju izklūšanu 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 trūkuma gadījumā, piemēram, onkoloģiskajiem pacientiem.
- **Intravaginālas vai intrauterīnas hialuronaskābes kultūras.**
- **Endometrija bojājuma radīšana (*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 rekomendēta kombinācijā ar IVF/ICSI.

Nobeigums.

Metodiskās rekomendācijas ir veidotas pēc literatūrā pieejamo pierādījumu izvērtēšanas un vadošo pasaules un Latvijas reproduktologu diskusijas, vērā ņemot ieguvumu un risku savstarpējo līdzsvaru, pacientu izvēli, speciālistu kompetenci un resursu izmantošanu. Neviena rekomendācija olnīcu stimulācijas sadaļā nav balstīta augstas kvalitātes pierādījumos.

Ierobežoto pierādījumu pieejamības viena no būtiskākajām sekām ir sekojošs pierādījumu trūkums, lai spētu uzlabot olnīcu stimulācijas procesu pacientēm ar paredzamu zemu/nepietiekamu atbildes reakciju. Lielākajai daļai uzlabojumu, piemēram, papildus terapija ar kādu medikamentu, ir ierobežoti un bieži vien arī zemas kvalitātes pamatojošie pierādījumu dati. Tomēr, neskatoties uz pierādījumu trūkumu, vairākums šo papildterapiju tiek pielietotas praksē. Tāpat, ir ļoti ierobežots pierādījumu apjoms par gonadotropīnu dozēšanu pacientēm ar zemu/nepietiekamu atbildes reakciju, tomēr šīs augstās gonadotropīnu devas tiek bieži izmantotas praksē pat bez pierādījumos balstītām rekomendācijām.

Pierādījumu informācijas avoti

1. Ovarian stimulation for IVF/ICSI, Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology, OCTOBER 2019, ESHRE Reproductive Endocrinology Guideline Group, https://drive.google.com/drive/folders/1nrg4bL3Enu4Vg_fyA30GkezvuoRhXct0
2. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of Infertility and Recurrent Pregnancy Loss: A Committee Opinion. *Fertil Steril* (2020) 113(3):533–5. doi:
3. Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, World Health Organization. World Report on Disability (2011). Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70670/WHO_NMH_VIP_11.01_eng.pdf;jsessionid=BEA4F8A359F5142D6DA005DD6C32981A?sequence=1 (Accessed 27 May 2020). 2017. *Hum Reprod* (Oxford England) (2017) 32(9):1786–801. doi: 10.1093/humrep/dex23410.1016/j.fertnstert.2019.11.025
4. Neaiglības diagnostika un ārstēšana. Klīniskās vadlīnijas, 2012.
5. European Society of Human Reproduction and Embryology. ART Fact Sheet (2020). Available at: <https://www.eshre.eu/Press-Room/Resources> (Accessed
6. Pre-Conception Health Special Interest Group, The fertility society of Australia. Age, fertility and assisted reproductive technology. <https://www.fertilitysociety.com.au/wp-content/uploads/FSANZ-Age-fertility-and-reproductive-technology-April-2021.pdf>
7. [S.Yun Kim](#), [Eun-Sun Park](#), and [Hae Won Kim](#), Effectiveness of Non-Pharmacological Interventions for Overweight or Obese Infertile Women: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Oct; 17(20): 7438. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7650570/>
8. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome, ESHRE, 2018 https://www.monash.edu/_data/assets/pdf_file/0004/1412644/PCOS_Evidence-Based-Guidelines_20181009.pdf
9. Toth, B. *et al.* (2019) “Diagnosis and therapy before assisted reproductive treatments. guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2K level, AWMF register number 015-085, February 2019) – part 1, Basic assessment of the woman,” *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 79(12), pp. 1278–1292. Pieejams: <https://doi.org/10.1055/a-1017-3389>
10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31875858/>
11. Pre-Conception Health Special Interest Group, The fertility society of Australia. Effects of caffeine, alcohol and smoking on fertility and reproductive outcomes. <https://www.fertilitysociety.com.au/wp-content/uploads/FSANZ-Effects-of-caffeine-alcohol-and-smoking-on-fertility-April-2021.pdf>,
12. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/chapter/Recommendations#viral-transmission>
13. [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(19\)31989-2/pdf](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(19)31989-2/pdf)

14. B.Toth,
[DM.Büst](#), [H.M.Behre](#), [A.Bielfeld](#), [M.Bohlmann](#), [K.Bühling](#), [R.Dittrich](#), [M.Goeckenja](#)
[n](#), [K.Hancke](#), et all. [Diagnosis and Therapy Before Assisted Reproductive Treatments.](#)
[Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG \(S2k Level, AWMF Register Number](#)
[015-085, February 2019\) – Part 1, Basic Assessment of the Woman,](#)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6924329/>
15. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine American
 Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama, Testing and interpreting
 measures of ovarian reserve: a committee opinion, *Fertil Steril* 2020;114:1151–7.,
[https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-](https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-publications/practice-guidelines/for-non-members/testing_and_interpreting_measures_of_ovarian_reserve.pdf)
[publications/practice-guidelines/for-non-](https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-publications/practice-guidelines/for-non-members/testing_and_interpreting_measures_of_ovarian_reserve.pdf)
[members/testing and interpreting measures of ovarian reserve.pdf](https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-publications/practice-guidelines/for-non-members/testing_and_interpreting_measures_of_ovarian_reserve.pdf)
16. [K.Poppe](#), [P.Bisschop](#), [L.Fugazzola](#), [G.Minziori](#), et all. European Thyroid Association
 Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. [Eur](#)
[Thyroid J.](#) 2021 Feb; 9(6): 281–295.,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7923920/>
17. Management of women with premature ovarian insufficiency Guideline of the
 European Society of Human Reproduction and Embryology POI Guideline
 Development Group December 2015 [https://www.eshre.eu/Guidelines-and-](https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Management-of-premature-ovarian-insufficiency)
[Legal/Guidelines/Management-of-premature-ovarian-insufficiency.](https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Management-of-premature-ovarian-insufficiency)
18. Lee, S.-Y., Koo, Y.-J. and Lee, D.-H. (2021) “Classification of endometriosis,”
Yeungnam University Journal of Medicine, 38(1), pp. 10–18.
 Pieejams: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7787892/>
19. ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline
 Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of
 endometriosis, 2022 Pieejams: <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac00956>
20. [https://www.nice.org.uk/guidance/ng73/resources/endometriosis-diagnosis-and-](https://www.nice.org.uk/guidance/ng73/resources/endometriosis-diagnosis-and-management-pdf-1837632548293)
[management-pdf-1837632548293](https://www.nice.org.uk/guidance/ng73/resources/endometriosis-diagnosis-and-management-pdf-1837632548293)
21. [Dongah Kim](#), [Tim Child](#) and [Cynthia Farquhar](#) Intrauterine insemination: a UK survey
 on the adherence to NICE clinical guidelines by fertility clinics. [BMJ Open.](#) 2015; 5(5):
 e007588., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4442173/>
22. [R.Orvieto](#), [Christos A. Venetis](#), [Human M. Fatemi](#), et all. Optimising Follicular
 Development, Pituitary Suppression, Triggering and Luteal Phase Support During
 Assisted Reproductive Technology: A Delphi Consensus.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8142593/>
23. [A.P. Ferraretti](#), [A. La Marca](#), [B.C.J.M. Fauser](#), et all, [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, *Human*
Reproduction, Volume 26, Issue 7, 1 July 2011, Pages 1616–1624,
<https://academic.oup.com/humrep/article/26/7/1616/2913872>,

24. [Sandro C. Esteves](#), [Alessandro Conforti](#), [Sesh K. Sunkara](#), [Luigi Carbone](#), [Laura Rienzi](#) et al., Improving Reporting of Clinical Studies Using the POSEIDON Criteria: POSORT Guidelines. [Front Endocrinol \(Lausanne\)](#). 2021; 12: 587051.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8017440/>
25. [R.Wang](#), [NA Danhof](#), [RI Tjon-Kon-Fat](#), et al. Cochrane Gynaecology and Fertility Group, Interventions for unexplained infertility: a systematic review and network meta-analysis. [Cochrane Database Syst Rev](#). 2019; 2019(9): CD012692.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6727181/>,
26. Mahutte N., et al. Optimal endometrial thickness in fresh and frozen-thaw in vitro fertilization cycles: an analysis of live birth rates from 96,000 autologous embryo transfers. *Fertility and Sterility*. Volume 117, Issue 4. 30.01.2022. Iegūts no: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(21\)02318-9/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(21)02318-9/fulltext) [29.03.23.]
27. Liu X., et al. Comparison of endometrial preparation protocols (natural cycle versus hormone replacement cycle) for frozen embryo transfer (COMPETE): a study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*. Volume 12, Issue 10. 14.10.2022. Iegūts no: <https://bmjopen.bmj.com/content/12/10/e063981> [29.03.23.]
28. PN. Schlegel, M.Sigman, B. Collura at all. Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ ASRM Guideline, <https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-publications/practice-guidelines/for-non-members/diagnosis-and-treatment-of-infertility-in-men-aua-asrm.pdf>
29. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Performing the embryo transfer: a guideline. *Fertility and Sterility*. Volume 107, Issue 4. 30.01.2022. Iegūts no: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(17\)30229-7/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(17)30229-7/fulltext) [29.03.23.]
30. Orvieto R., et al. Optimising Follicular Development, Pituitary Suppression, Triggering and Luteal Phase Support During Assisted Reproductive Technology: A Delphi Consensus. *Frontiers in Endocrinology*. Volume 12. 20.05.2021. Iegūts no: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.675670/full> [28.03.23]
31. Ghidini A., et al. Management of pregnancies resulting from IVF. The Society for Maternal-Fetal Medicine. 01.04.2022. Iegūts no: <https://www.contemporaryobgyn.net/view/smfm-consult-series-60-management-of-pregnancies-resulting-from-ivf> [29.03.23.]
32. [Jacqueline C. Lee](#), [Martina L. Badell](#), [Jennifer F. Kawwass](#), The impact of endometrial preparation for frozen embryo transfer on maternal and neonatal outcomes: a review, *Reproductive Biology and Endocrinology* volume 20, Article number: 40 (2022), <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-021-00869-z>
33. [D.Glujovsky](#), [R.Pesce](#), [C.Sueldo](#), [AM. Quinteiro Retamar](#), et all., Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes, Version published: 28 October 2020 ,
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD006359.pub3>

34. [Z.Kalem](#), [M.Namlı Kalem](#), T.[Gürgen](#), Methods for endometrial preparation in frozen-thawed embryo transfer cycles, [J Turk Ger Gynecol,Assoc.](#) 2016; 17(3): 168–172., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5019835>
35. Rossi, B.V., Abusief, M. and Missmer, S.A. (2016) “Modifiable risk factors and infertility,” *American Journal of Lifestyle Medicine*, 10(4), pp. 220–231.
Pieejams: <https://doi.org/10.1177/1559827614558020>
36. Brown J., Buckingham K.,Buckett W., Abou-Setta A.M. **Ultrasound versus 'clinical touch' for catheter guidance during embryo transfer in women.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; (Level III): CD006107
37. McDonald J.A. , Norman R.J. **A randomized controlled trial of a soft double lumen embryo transfer catheter versus a firm single lumen catheter: significant improvements in pregnancy rates.** *Hum Reprod.* 2002; 17 (Level I): 1502-1506
38. Van Weering H.G., Schats R., McDonnell J. Et all. **The impact of the embryo transfer catheter on the pregnancy rate in IVF.** *Hum Reprod.* 2002; 17 (Level I): 666-670
39. Ghazzawi I.M.,Al-Hasani S., Karaki R., Sousa S. **Transfer technique and catheter choice influence the incidence of transcervical embryo expulsion and the outcome of IVF.** *Hum Reprod.* 1999; 14 (Level I): 677-682
40. Eskandar M.A., Abou-Setta A.M., El-Amin M., Almushait M.A., Sobande A.A. **Removal of cervical mucus prior to embryo transfer improves pregnancy rates in women undergoing assisted reproduction.** *Reprod Biomed Online.* 2007; 14 (Level II-1): 308-313.
41. Cheong Y.C., Dix S. , Hung Yu Ng E., Ledger W.L. , Farquhar C. **Acupuncture and assisted reproductive technology.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (Level III): Cd006920
42. Hullender Rubin L.E., Opsahl M.S., Wiemer K.E., Mist S.D., Caughey A.B. **Impact of whole systems traditional Chinese medicine on in-vitro fertilization outcomes.** *Reprod Biomed Online.* 2015; 30 (Level II-2): 602-612
43. Kroon B., Hart R.J., Wong B.M., Ford E. , Yazdani A.**Antibiotics prior to embryo transfer in ART.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; (Level III): Cd008995
44. Martinez F., Coroleu B., Parriego M.et al. **Ultrasound-guided embryo transfer: immediate withdrawal of the catheter versus a 30 second wait.** *Hum Reprod.* 2001; 16 (Level I): 871-874
45. Sroga J.M., Montville C.P., Aubuchon M., Williams D.B, Thomas M.A. **Effect of delayed versus immediate embryo transfer catheter removal on pregnancy outcomes during fresh cycles.** *Fertil Steril.* 2010; 93 (Level II-2): 2088-2090
46. RCOG , *Green Top gGuidelines No5*, 2016;
47. *South Australian Perinatal Practice Guidelines 2022*

48. ESHRE Adds-on working group. Good practice recommendations on add-ons in reproductive medicine. *Human Reproduction*, 2023,00(0), 1-43.
49. A.Favilli, I.Mazzon, A.Etrusco, et al. The challenge of FIGO type 3 leiomyomas and infertility: Exploring therapeutic alternatives amidst limited scientific certainties. 27 November 2023, *International Journal of Obstetric and Gynecology*.
<https://doi.org/10.1002/ijgo.15260>