

Odporúčané postupy v liečbe neplodnosti

Peter Harbulák, Miroslav Borovský, Martin Petrenko, Zuzana Behúňová, Silvester Galo, Iveta Švecová, Katarína Bergendiová, Katarína Melišová

Neplodnosť je podľa WHO problémom páru. Príčiny sú multifaktoriálne, často sa vzájomne prelínajú. Na ich diagnostiku a liečbu sa podieľa viacero klinických disciplín, ktorých úzka spolupráca je zásadným spôsobom prospešná v úspešnosti liečby.

S rastúcim počtom dnes objasnených faktorov sterility je nevyhnutná ich účinná koordinácia, ktorá zvýši efektivitu manažmentu liečby a v neposlednom rade racionalizuje náklady na liečbu.

Sekcia asistovanej reprodukcie Slovenskej gynekologicko-pôrodnicej spoločnosti podľa vzoru viacerých odborných spoločností na liečbu neplodnosti vypracovala dokument, ktorý zahŕňa odporúčanie na diagnostiku a liečbu najčastejšie sa vyskytujúcich príčin ženskej neplodnosti v našich podmienkach.

Kľúčové slová: sterilita, ovariálna rezerva, tubárna patológia, endometrióza, myómy, predimplantačná diagnostika

Recommended practices in the treatment of infertility in slovakia

According to WHO, infertility is a problem of the whole couple. The causes are multifactorial, often intersecting each other. Their diagnosis and treatment are involved in several clinical disciplines, whose close cooperation is fundamentally beneficial to a success rate of treatment.

Regarding an increasing number of today clarified factors of infertility, their effective coordination is essential as it enhances the efficiency of management treatment, and last but not least reduces treatment costs.

The Section of Assisted Reproduction in Slovakia, following the example of several professional societies for the treatment of infertility, has prepared a document comprising the diagnosis and treatment of the most frequent causes of infertility in women in our country on the basis of "evidence-based medicine" and recommended "clinical guidelines" in clinical practice.

Keywords: ovarian reserve, tubal pathology, endometriosis, fibroids, immunologic factor of infertility, pre-implantation genetic testing of embryos

Gynekol. prax 2017; 15 (4): 221-227

Úvod

Dokument obsahuje odporúčenia pre manažment diagnostiky a liečby nasledujúcich príčin ženskej neplodnosti:

1. Vek a ovariálna rezerva
2. Najčastejšie patologické stavy ženského genitálu a ich vplyv na fertilitu
 - 2.1 Tubárna patológia
 - 2.2 Endometrióza
 - 2.3 Myómy
3. Imunologický faktor sterility
4. Genetický faktor sterility a odporúčania na predimplantačné genetické vyšetrenie embryí.

1. Vek a ovariálna rezerva

Na Slovensku za posledných 20 rokov poklesla úhrnná plodnosť na jednu ženu vo fertílno-m veku z 1,9 dieťaťa na 1,34. Priemerný vek prvoroďičiek stúpol z 21 na 27 rokov.

Vekový faktor zohráva v liečbe neplodnosti čoraz významnejšiu úlohu. Plodnosť ženy začína klesať po 27. roku jej života, a výrazne klesá po 35. roku. Pokročilý materský vek má nepriaznivý vplyv na kvalitu oocytov, čím sa znižuje šanca na otehotnenie. Viaceré štúdie opisujú dobrú úspešnosť pri fertilizácii oocytov aj vo vyššom veku, ale nižšiu úspešnosť implantácie embryí a zvýšenú incidenciu potratov vo včasnej tehotnosti. U mladých žien sa aneuploidia oocytov vyskytuje v 20 %, u starších dosahuje 50 % a naďalej progresívne stúpa.

V liečbe neplodnosti sa stretávame s čoraz početnejšou skupinou žien starších ako 35 rokov. So stúpajúcim vekom dochádza aj k zhoršovaniu ostatných markerov ovariálnej rezervy.

Ovariálna rezerva je funkčný potenciál vaječnika, ktorý odzrkadľuje počet a kvalitu v ňom obsiahnutých oocytov.

Z veľkého množstva markerov ovariálnej rezervy sa v súčasnosti za najvýpovednejšie a najpresnejšie považuje hormonálny marker – AMH a sonografický marker – AFC.

AMH (Anti-Müllerian hormón) predstavuje zásobu preantrálnych a drobných antrálnych folikulov v ováriách. V súčasnosti sa považuje za marker najvyššej validity a významný prediktor starnutia ovárií. Hladina AMH v sére hodnotí ovariálnu rezervu a súčasne pravdepodobnosť otehotnenia. Veľkou výhodou pre prax je možnosť jeho stanovenia v rôznych fázach menštruačného cyklu.

AFC (antral follicle count), t. j. počet antrálnych folikulov sa stanovuje pomocou transvaginálnej ultrasonografie. Hodnotí sa počet folikulov veľkosti 2 – 10 mm v oboch ováriách. V kombinácii s AMH poskytuje komplexnú informáciu o ovariálnej rezerve.

Predikcia nízkej ovariálnej rezervy je podstatná pre diagnostiku a manažment liečebných postupov v klinickej praxi.

Z pohľadu reprodukčnej prognózy sa pre AMH a AFC stanovila „hraničná hodnota nízkej ovariálnej rezervy“ (cut-off values), ktorá umožňuje pomerne presne predpokladať horšiu prognózu v reaktivite ovárií na stimuláciu.

Pre AMH bola za hraničnú hodnotu nízkej ovariálnej rezervy z pohľadu reprodukčnej prognózy u žien mladších ako 30 rokov stanovená hladina 1,5 ng/ml. U žien starších ako 30 rokov hladina 1 ng/ml.

Pre AFC sa v súlade so široko akceptovanými a najčastejšie citovanými publikáciami za hraničnú hodnotu v predikcii nízkej ovariálnej rezervy určila hodnota 5-7.

Sekcia asistovanej reprodukcie pri SPGS tiež odporúča u žien starších ako 30 rokov, ktoré v budúcnosti plánujú graviditu skrýningovo vyšetrovať AMH.

Vek výrazne určuje prognózu otehotnenia. Pri normálnych hodnotách ovariálnej rezervy by ženy mladšie ako 35 rokov mali byť odoslané do centra asistovanej reprodukcie po jednom roku neúspešnej snahy o otehotnenie. Ženy staršie ako 35 rokov by mali byť odoslané už po 6 mesiacoch. Vzhľadom na klesajúce percento euploidných oocytov v spontánných ovariálnych cykloch vo vyššom veku je už samotný vek ženy 37 a viac rokov indikáciou na liečbu metódou IVF.

AMH je v súčasnosti najspoľahlivejším markerom ovariálnej rezervy, ktorý v kombinácii s AFC poskytuje komplexnú informáciu o pravdepodobnosti otehotnenia. Oba markery majú byť vyhodnotené v úvodnej fáze diagnostiky, pred začatím liečby neplodnosti. Znížená ovariálna rezerva stanovená uvedenými markermi je indikáciou na liečbu metódou IVF. V tejto skupine pacientok je IVF najúčinnnejšou metódou s najvyššou efektívnosťou liečby. Preto je potrebné tieto pacientky neodkladne odoslať na špecializované pracoviská na liečbu neplodnosti.

U žien so zníženou ovariálnou rezervou, ktoré nemajú partnera, a pre pacientky pred plánovanou onkologickou liečbou, ktorá s vysokou pravdepodobnosťou ohrozí ich plodnosť, je indikovaná stimulácia ovárií s následnou kryokonzerváciou oocytov.

2. Najčastejšie patologické stavy ovplyvňujúce fertilitu

2.1 Tubárna patológia

Výšetrenie priechodnosti vajčíkovodov je súčasťou základného diagnostického algoritmu, ktorý sa odporúča realizovať u každej pacientky pred začatím liečby neplodnosti.

Saktosalpingy sú najvýznamnejšou tubárnou patológiou. V absolútnej väčšine prípadov vznikajú následkom zápalového ochorenia v malej panve. Najčastejším etiologickým faktorom je infekcia spôsobená *Chlamydia trachomatis*.

Typy saktosalpingov z hľadiska prognózy:

Saktosalpingy so zlou prognózou sú hrubostenné s fibrotickými zmenami, dilatované na viac ako 3 cm. Intraluminálna mukóza absentuje alebo sa vyskytuje len na ojedinelých ostrovčekoch, sú prítomné intraluminálne adhézie. Najhoršiu prognózu majú bilaterálne saktosalpingy vizualizovateľné ultrazvukovým vyšetrením.

Saktosalpingy s dobrou prognózou sú tenkostenné, intraluminálne sú prítomné sploštené a separované vrstvy mukózy. Intraluminálne adhézie absentujú, ale sú prítomné len ojedinele. Na ich exaktné posúdenie je potrebná tuboskopia počas laparoskopie.

Nežiaduce účinky saktosalpingov na úspešnosť IVF cyklov rezultujú do nižšieho počtu implantovaných embryí, nižšieho počtu gravidít, nižšieho počtu živonarodených detí. Majú za následok vyšší počet abortov v I. trimestri a vyšší počet extrauterinných gravidít.

Dôsledkom nižšej receptivity endometria, embryotoxicity látok obsiahnutých v tekutine saktosalpingu alebo následkom mechanického vyplavovania tekutiny zo saktosalpingu do dutiny maternice sa znižuje úspešnosť IVF cyklov o 30 až 50 %. Pacientku treba dôkladne informovať o nežiaducich účinkoch saktosalpingov na úspešnosť IVF cyklu a v prípade ich potvrdenia navrhnúť chirurgický manažment.

Diagnostika

U žien s idiopatickou sterilitou sa vyšetrenie priechodnosti vajčíkovodov robí ambulantne buď pod ultrazvukovou kontrolou sonograficky kontrastnou látkou (HyFoSy – hysterosalpingo-foam sonografia) alebo pod röntgenologickou kontrolou (HSG – hysterosalpingografia).

U žien s predpokladaným patologickým nálezom na vajčíkovodoch (anamnéza ektoptickej gravidity, endometriózy, zápalového ochorenia v malej panve) je metódou voľby laparoskopické vyšetrenie. S cieľom posúdenia, event. patológie endometria je optimálna kombinácia s hysteroskopiou (HSK).

Liečba

Cieľom je zamedziť prítoku tekutiny saktosalpingu do dutiny uteru. Pred každým chirurgickým výkonom je potrebné získať od pacientky jej písomný informovaný súhlas.

Salpingektómia je indikovaná u každej pacientky s unilaterálnym alebo bilaterálnym saktosalpingom pred IVF cyklom. Chirurgický výkon má byť šetrný, aby sa minimálne poškodilo spoločné cievne zásobenie ipsilaterálneho ovária.

Proximálna oklúzia tuby je z hľadiska zvýšenia úspešnosti IVF cyklu rovnocenný výkon ako salpingektómia. Uprednostňuje sa pri nepriaznivých anatomických pomeroch v malej panve alebo u pacientok s nízkou ovariálnou rezervou s cieľom maximálne zachovať cievne zásobenie ipsilaterálneho ovária. Pretože tekutina saktosalpingu už nebude drénovaná do dutiny uteru, je optimálna súčasná distálna fenestrácia saktosalpingu, aby sa predišlo zväčšovaniu saktosalpingu.

Po salpingektómii, resp. proximálnej oklúzii tuby je vhodné počkať minimálne dva mesiace do začatia stimulácie ovulácie. Je to čas potrebný na obnovenie receptivity endometria.

O konzervatívnom chirurgickom postupe (salpingostómia, fimbrioplastika) možno uvažovať iba u mladých žien, ak nie sú prítomné iné faktory sterility, a iba v prípade saktosalpingov s tzv. dobrou prognózou. Ak po takomto chirurgickom výkone nedôjde k otehotneniu do jedného roka, je potrebné vykonať second look laparoskopiu. Pri recidíve saktosalpingu sa odporúča vykonať salpingektómiu a následne odoslať pacientku do centra na liečbu neplodnosti.

2.2 Endometrióza

Manažment liečby ochorenia u žien, u ktorých sú v popredí bolestivé symptómy a ktoré neplánujú v budúcnosti graviditu, sa zásadne líši od liečby žien s neplodnosťou. V prvej skupine je hlavným cieľom liečby odstránenie ložísk endometriózy (chirurgicky aj medikamentózne). U neplodných žien je cieľ navodenie gravidity.

Diagnostika

Laparoskopia predstavuje „zlatý štandard“ v diagnostike endometriózy. Súčasťou chirurgického výkonu je chromopertubácia.

Nevyhnutnou súčasťou diagnostiky je vyšetrenie markerov ovariálnej rezervy (AFC, AMH) s cieľom posúdiť funkčnú zdatnosť ovárií a zhodnotiť ovariálnu rezervu. Ak je znížená, je nutné obmedziť chirurgickú intervenciu na vaječníkoch na minimum.

Diagnostika endometriómu ultrazvukovým vyšetrením špecialistu je pri súčasne zníženej hladine markerov ovariálnej rezervy (AMH, AFC) indikáciou na liečbu metódou IVF. Pred plánovanou operáciou sa odporúča konzultovať s centrom na liečbu neplodnosti ohľadom pooperačného manažmentu pacientky.

Liečba

Chirurgická

Endometrióza I. a II. stupňa

Samotná diagnostická laparoscopia nezvyšuje šance na spontánnu graviditu. Excízia, ablácia ložísk endometriózy s prípadnou adheziolýzou zvyšujú šancu na spontánnu graviditu.

Endometrióza III. a IV. stupňa (endometrióm)

Konzervatívne chirurgické postupy zamerané na redukciu endometriózneho tkaniva len mierne zvyšujú pravdepodobnosť spontánnej gravidity. Význam excízie ložísk hlbokaj infiltrujúcej endometriózy na spontánne otehotnenie je sporný.

Výskyt endometriómov znižuje ovariálnu rezervu, šancu na spontánne otehotnenie a zároveň limituje úspešnosť metód asistovanej reprodukcie. V prípade exstirpácie endometriómov je toto zníženie ešte výraznejšie. Preto je nutné zvážiť benefit samotnej chirurgickej liečby (**tabuľka 1.**).

Pri operačnom výkone treba postupovať maximálne opatrne a snažiť sa o zachovanie čo najväčšieho objemu zdravého ovariálneho tkaniva. Šetrný prístup je nevyhnutný hlavne v oblasti hilu ovária, kde sa odporúča minimalizovať použitie elektrokoagulácie pre riziko poškodenia cievneho zásobenia, čo môže viesť k následnému zníženiu ovariálnej rezervy. Operácia endometriómov by mala byť vyhradená len pre individuálne prípady, ak predstavujú mechanickú prekážku pri odbere oocytov alebo sú zdrojom útlakového syndrómu okolitých orgánov, resp. zdrojom výrazných bolestí v malej panve. Operatér je povinný informovať pacientku o charaktere a prognóze ochorenia a po operácii odoslať na špecializované pracovisko na liečbu neplodnosti.

Medikamentózna

Medikamentózna liečba endometriózy je zameraná na supresiu ovariálnych funkcií. Po liečbe nedochádza k zvýšenej pravdepodobnosti spontánneho otehotnenia, preto sa u žien s neplodnosťou neodporúča. Indikovaná je jedine liečba analógmi GnRH s cieľom tlmenia bolestivých symptómov, pokiaľ sa začne liečba neplodnosti metódou IVF.

Tabuľka 1. Odporúčaný postup pred indikáciou chirurgickej intervencie pre endometrióm⁽²⁵⁾

Charakteristika	Operovať	Neoperovať
Predchádzajúca operácia pre endometriózu	Nikdy	≥ 1x
Ovariálna rezerva	Normálna	Znížená
Bolestivé symptómy	Prítomné	Nepítomné
Lateralita	Unilaterálna	Bilaterálna
UZV markery malignity	prítomné	Nepítomné
Progresia rastu	rýchly rast	bez progresie

Manažment liečby neplodnosti pri endometrióze

Pri ľahkej forme endometriózy (I., II. stupeň) a neprítomnosti iných faktorov neplodnosti (t. j. priechnodné tuby, normozoospermia, normálna ovariálna rezerva) sa odporúča intrauterinná inseminácia (IUI) maximálne počas šiestich mesiacov po laparoskopii. Opakovaný neúspech IUI je indikáciou na mimotelové oplodnenie – IVF.

Pri ťažkej forme endometriózy a pri endometrióme (III., IV. stupeň) liečba neplodnosti spočíva v mimotelovom oplodnení – IVF.

2.3 Myómy

Incidenca myómov ako sólo faktora sterility predstavuje 1 – 2,4 %.

U pacientok s myómami sa vo všeobecnosti opisuje signifikantne vyššie relatívne riziko problémov s otehotnením, vyšší výskyt spontánnych abortov, nesignifikantne vyšší výskyt predčasných pôrodov.

Možný nežiaduci vplyv myómov na fertilitu spočíva v deformácii dutiny uteru, nepriaznivom ovplyvnení perfúzie, navodení lokálnej zápalovej odpovede endometria, v zmene lokálneho hormonálneho prostredia, poruche kontraktility a v zmene receptivity endometria.

Zhodnotenie a klasifikácia myómov

Rozhodujúcimi parametrami na posúdenie možných nežiaducich vplyvov sú lokalizácia, veľkosť, vaskularizácia, reziduálna vrstva myometria vzhľadom na serózu, vzťah myómu k dutine maternice/endometriu.

Diagnostika

Transvaginálna sonografia (TVS)

Výhodou je dostupnosť a neinvazivita. Dokáže rozlíšiť myómy od veľkosti 4-5 mm, ale nie je ideálna pri náleze početnej myomatózy. V takom prípade sa odporúča 3D sonografia, ktorá poskytuje lepšiu topograficko-anatomickú orientáciu a dokáže vyhodnotiť aj objem myómu.

MRI

Je vhodná zobrazovacia metóda na hodnotenie početnej myomatózy, na posúdenie submukóznej penetrácie (resp. junkčnej zóny) v sporných prípadoch.

Hysterosalpingografia

Na zhodnotenie submukózných myómov nie je ako sólo zobrazovacia metóda postačujúca, preto sa neodporúča.

Hysterosonografia

Poskytuje vysokú špecifitu pri identifikácii submukózných myómov, dokáže indikovať potrebu chirurgickej liečby, resp. jej modalitu.

Hysteroskopia

Je najpresnejšia intervenčná metóda rezervovaná na chirurgické riešenie.

Liečba

Konzervatívna

GnRH agonisty

Predoperačná liečba agonistami GnRH je indikovaná u žien so submukóznymi myómami. Benefit spočíva v zmenšení myómov, redukcii vaskularizácie a hrúbky endometria, zlepšuje sa vizualizácia myómov.

Ulipristalacetát (UPA)

Patrí do skupiny selektívnych modulátorov progesterónových receptorov (SPRMs). Pri dlhodobom intermitentnom podávaní (viac ako jedna trojmesačná kúra) spôsobuje signifikantné zníženie krvných strát a redukcii objemu myómov.

Chirurgická – myomektómia

Odstránenie myómov (myomektómia) môže byť vykonané hysteroskopicky, laparoskopicky alebo laparotomicky.

Algoritmus terapie myómov u infertilných žien

Pri voľbe správnej terapie je podstatné posúdiť vek pacientky, závažnosť symptómov (bolesť, krvácanie, infertilita), pranie zachovať fertilitu, lokalizáciu myómov vzhľadom na FIGO klasifikáciu a objem myómov. Posudzovanie musí byť prísne individuálne. (**obrázok 1**)

Typ 0 (intrakavitárny pedunkulujúci myóm)

Hysteroskopické odstránenie pedunkulujúceho myómu

Typ 1 (submukózný myóm zasahujúci < 50 % intramurálne)

- Veľkosť myómu < 3 cm – hysteroskopická myomektómia.
- Veľkosť myómu > 3 cm (alebo v prípade anémie) – predoperačná príprava SPRMs alebo GnRH agonistom v jednej alebo v dvoch trojmesačných kúrach, následne myomektómia.

Typ 2 – 5

Typ 2 – jedna trojmesačná kúra s UPA, následne po menštruačnom krvácaní HSK myomektómia.

Pri **viacerých typoch myómov (2 – 5)**, ktoré sa vyskytujú paralelne – dve kúry trojmesačnej terapie s UPA, následne podľa výsledku:

- Viac ako 50 % zmenšenie objemu myómov – ak nezasahujú do dutiny uteru, nie je potrebná ďalšia terapia. Po dvoch menštruačných krvácaniach možno tieto pacientky zaradiť do cyklu asistovanej reprodukcie (AR), ev. sa pokúsiť o spontánnu koncepciu.

Podľa odporúčaní – ak po uvedenej liečbe **myómy** nezasahujú do dutiny uteru, po dvoch menštruačných krvácaniach je indikovaná liečba neplodnosti metódou IVF.

- Signifikantná redukcia** objemu myómov (**25 – 50 %**) – HSK myomektómia, ak pretrváva zasahovanie do dutiny uteru, alebo LSK, event. LPT myomektómia, ak pretrváva príliš veľký objem myómu.

- Bez redukcie objemu myómov**, pričom zasahujú do dutiny uteru, resp. priemer intramurálnych myómov je > 7-10 cm – indikované chirurgické riešenie (HSK, LSK, ev. LPT).

Myomektómia nie je indikovaná pri myóme menšom ako 5 cm, ktorý nezasahuje do dutiny uteru.

Obrázok 1. FIGO klasifikácia z r. 2011, podľa (37)

Leiomyoma subclassification system			
SM - Submucosal	0	Pedunculated intracavitary	
	1	<50% intramural	
	2	≥50% intramural	
O - Other	3	Contacts endometrium; 100% intramural	
	4	Intramural	
	5	Subserosal ≥50% intramural	
	6	Subserosal <50% intramural	
	7	Subserosal pedunculated	
8	Other (specify e.g. cervical, parasitic)		
Hybrid leiomyomas (impact both endometrium and serosa)	2-5	Submucosal and subserosal, each with less than half the diameter in the endometrial and peritoneal cavities, respectively.	

Submukózne myómy nemajú vplyv na fertilitu, neovplyvňujú po IVF implantáciu embryí ani priebeh tehotnosti,

Iné alternatívy terapie myómov pri infertilita

Embolizácia uterínnej artérie a vysokofrekvenčná sonografická ablácia pod MRI kontrolou sa pred plánovanou tehotnosťou neodporúčajú.

3. Imunologický faktor sterility

Uvedený text obsahuje odporúčané postupy pri diagnostike imunologických príčin porúch plodnosti podľa odporúčania „pracovnej skupiny pre reprodukčnú imunológiu ČSAKI a SSAKI“.

Indikácie vyšetrenia

- Sterilita a infertilita – po vylúčení alebo vyriešení iných možných príčin.
- Stav po dvoch neúspešných implantáciách kvalitných embryí v IVF cykloch.
- U žien a mužov so známou diagnózou imunopatologického ochorenia ako súčasť základného skríningu príčin sterility.
- Stav po dvoch potratoch v prvom trimestri a/alebo po jednom potrate v druhom trimestri gravidity.

Kontraindikácie vyšetrenia

- Akútne infekčné ochorenie.
- Stav po nedávnom pôrode či potrate, alebo po chirurgickom zákroku v brušnej dutine – odstup najmenej šesť týždňov.
- Prebiehajúca hormonálna liečba (konkrétne hormonálna antikoncepcia alebo ovariálna hyperstimulácia) – po ukončení odstup najmenej jeden menštruačný cyklus.
- Relatívna kontraindikácia je prebiehajúca imunointervenčná (imunosupresívna alebo imunostimulačná) liečba. Vyšetrujeme len v prípade, že prerušenie alebo ukončenie liečby nie je možné.
- Abúzus drog, alkoholu, nikotínu alebo liekov.

Laboratórne vyšetrenia ženy – imunologické laboratórne vyšetrenie prvej voľby

- Krvný obraz a diferenciálny krvný obraz, sérové hladiny IgG, IgA a IgM, CRP, event. CIK (cirkulujúce imunokomplexy) a RF (reumatoidný faktor) je nutné vyšetriť vždy.
- Sérové hladiny TSH, FT4, základné markery hereditárnych a získaných trombofílií a hemokoaguláciu je odporúčané vyšetriť v závislosti od konkrétneho klinického stavu.
- Niektoré imunologické parametre (pozri ďalej).

1. PROTILÁTKY PROTI SPERMIÁM – pozitivita môže byť dôvodom neschopnosti prirodzeného počatia a znižuje úspech IUI.
2. PROTILÁTKY PROTI ZONA PELLUCIDA – pozitivita je indikáciou na IVF/ICSI a asistovaný hatching.
3. PROTILÁTKY PROTI OVÁRIÁM – vyskytujú sa častejšie u žien s polyglandulárnou autoimunitou, ale predovšetkým u žien s predčasným zlyhaním ovárií. U väčšiny žien s pozitivitou protilátok proti ováriám treba počítať s neuspokojivou odpoveďou na hormonálnu ovariálnu hyperstimuláciu v IVF cykloch. Pozitivita nie je dôvodom na zvažovanie imunointervenčnej liečby. Vhodné je podrobné vyšetrenie ovariálnej rezervy.
4. PROTILÁTKY PROTI FOSFOLIPIDOM – signalizujú perspektívne rizikovú graviditu. Predkoncepčne sa odporúča imunomodulačná, antiagregačná liečba a/alebo antikoagulačná liečba v gravidite.
5. PROTILÁTKY PROTI TKANIVOVEJ TRANSGLUTAMINÁZE – ide o vysokosenzitívny biomarker celiakie. Je významne exprimovaný v trofoblaste a zvyšuje riziko sterility a vzniku abnormalít placenty. Odporúčaná je doživotná bezlepková diéta, pričom snahy o počatie sa odporúčajú až po vymiznutí sérových autoprotilátok.
6. ANTINUKLEÁRNE PROTILÁTKY – sú spojené s poruchami plodnosti aj u asymptomatických žien. Kortikoterapia sa odporúča predkoncepčne aj v gravidite. Je potrebné sledovanie pacientky aj s ohľadom na riziko rozvoja systémového autoimunitného ochorenia.
7. PROTILÁTKY PROTI TYREOPEROXIDÁZE – je to marker autoimunitného postihnutia štítnej žľazy. Odporúča sa podrobné vyšetrenie funkcie štítnej žľazy.
8. IMUNOFENOTYPIZÁCIA LYMFOCYTOV PERIFÉRNEJ KRVI – Vysoké počty cirkulujúcich NK buniek (natural killers – prirodzených zabíjačov) sú pri Th1 lymfocytárnom fenotype združené s vysokým rizikom prevládajúceho cytotoxického fenotypu uterinných uNK buniek. Odporúčaná je predkoncepčná imunomodulačná liečba.
9. FUNKČNÁ AKTIVITA CÍRKULUJÚCICH NK BUNIEK – Mierom miery aktivácie NK buniek po stimulácii špecifickými antigénmi (spermie, trofoblast) je buď niektorý z aktivačných lymfocytárnych znakov (CD69), alebo inkorporácia rôzne značených molekúl do DNA proliferujúcich NK buniek. Odporúčaná je predkoncepčná imunomodulačná liečba.
10. EMBRYOTOXICKÉ/EMBRYOPROTEKTÍVNE CYTOKÍNY – Medzi prozápalové a embryotoxické cytokíny patrí: **TNF-alfa, IFN-gama, IL-6, IL-17** a pri ich vyšších hodnotách je odporúčaná predkoncepčná imunomodulačná liečba.

4. Genetický faktor sterility

Každému laboratórnemu vyšetreniu musí predchádzať klinicko-genetické vyšetrenie oboch partnerov, ktoré vykonáva lekár so špecializáciou v odbore lekárska genetika.

A) Genetické laboratórne vyšetrenie pri mužskej a ženskej neplodnosti

- A1) Vyšetrenie karyotypu oboch partnerov.
- A2) Vyšetrenie mikrodélcií azoospermia faktora (AZF).

Indikácie: muži s azoospermiou/závažnou oligospermiou (< 1 mil./ml pohyblivých spermií).

- A3) Vyšetrenie najčastejších špecifických populačných mutácií v géne pre cystickú fibrózu (CFTR) u pacientov so závažnou oligo/azoospermiou.

Indikácie:

- a) Muži s klinickou diagnózou kongenitálnej bilaterálnej/unilaterálnej absencie vas deferens (CBAVD/CUAVD).
 - b) Muži s obštrukčnou azoospermiou/závažnou oligospermiou, po vylúčení chromozómovej aberácie a mikrodélcií AZF.
- A4) Vyšetrenie prenášačstva premutácie v géne FMR1 pre syndróm fragilného chromozómu X (FRAXA) u pacientok s predčasným zlyhaním ovárií.

Indikácie:

- a) Ženy s prejavmi predčasného zlyhávania ovárií.
 - b) Ženy s familiárnym výskytom predčasného zlyhania ovárií.
- A5) Vyšetrenie iných špecifických príčin sterility (monogénovo podmienené genetické ochorenia, syndrómy).

B) Genetické laboratórne vyšetrenie pri opakovaných reprodukčných stratách, vrodených vývojových chybách plodu a u mŕtvorodených plodov (pri 2 a viac reprodukčných stratách v osobnej anamnéze)

- B1) Vyšetrenie karyotypu oboch partnerov.
- B2) Cytogenetické a molekulárnogenetické vyšetrenie potratného plodu.
- B3) Vyšetrenie trombofilných mutácií FV Leiden, F II protrombín.

C) Skriningové laboratórne genetické vyšetrenia u anonymných darcov tkanív a buniek v oblasti asistovanej reprodukcie

- C1) Vyšetrenie karyotypu u darcov gamét.
- C2) Vyšetrenie prenášačstva pre cystickú fibrózu (gén CFTR) vrátane ďalších závažných monogénových ochorení s relatívne vysokou populačnou prevalenciou.

D) Predimplantačné genetické laboratórne vyšetrenie

Predimplantačnému genetickému vyšetreniu predchádza konzultácia u lekára genetika a vyšetrenie karyotypu oboch partnerov.

- D1) Predimplantačný genetický skrining (PGS) Array CGH (technológia mikročipov), SNP array, NGS (sekvencovanie novej generácie) umožňujú vyšetriť aneuploidie všetkých 24 chromozómov

Indikácie:

- a. Vek ženy > 35 rokov v čase pôrodu.
- b. Opakované neúspechy IVF cyklov (≥ 2).
- c. Opakované potratenie po vylúčení ostatných príčin (≥ 2).
- d. Gonozómové aberácie a mozaiky gonozómov > 10 %
- e. Andrologický faktor (oligoasthenoteratozoospermia gravis), alebo použitie spermií získaných metódou MESA/TESE.
- f. Pôrod alebo potrat dieťaťa (plodu) s chromozómovou aberáciou.
- g. Chemoterapia alebo rádioterapia v osobnej anamnéze partnerov.

- D2) Predimplantačná genetická diagnostika (PGD)

Indikácie stanovuje lekár so špecializáciou z lekárskej genetiky. Každý pár má vyšetrený karyotyp.

Indikácie:

- a. Štruktúrové chromozómové aberácie.
- b. Monogénovo podmienené choroby s rizikom postihnutia plodu.
- c. Autozómovo recesívne choroby.
- d. Autozómovo dominantné choroby s včasným a neskorým nástupom klinických príznakov.
- e. Choroby viazané na pohlavie.
- f. Vyšetrenie pohlavia pri chorobách viazaných na pohlavie, kde nie je možná priama diagnostika.
- g. HLA typizácia embrya v prísne indikovaných prípadoch – výskyt závažného ochorenia v rodine, ktoré vyžaduje transplantáciu buniek kostnej drene s maximálnou zhodou v HLA znakoch.

Literatúra

1. Štatistický úrad SR: Vývoj obyvateľstva v Slovenskej republike a krajoch v roku 2013, 2014, 8-14.
2. Broekmans FJ, Wee JK, Hendriks DJ, et al. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006; 12(6): 685-718.
3. Takeo S, Goto H, Kuwayama T, et al. Effect of maternal age on the ratio of cleavage and mitochondrial DNA copy number in early developmental stage bovine embryos. *J Reprod Develop* 2013; 59: 174-179.
4. Romeo A, Muasher S, Acosta Aa, et al. Results of in vitro fertilization attempts in women 40 years of age and older: the Norfolk experience. *Fertil Steril* 1987; 47: 130-136.
5. Warburton D, Kline J, Stein Z, et al. Does the karyotype of a spontaneous abortion predict the karyotype of a subsequent abortion? Evidence from 273 women with two karyotyped spontaneous abortions. *Am J Hum Genet* 1987; 41: 465-483.
6. Lim AS, Tsakok MF. Age-related decline in fertility: a link to degenerative oocytes? *Fertil Steril* 1997; 68: 265-271.
7. Navot D, Bergh PA, Williams MA, et al. Poor oocyte quality rather than implantation failure as a cause of age-related decline in female fertility. *Lancet* 1991; 337: 1375-1377.
8. Ata B, et al. Array CGH analysis shows that aneuploidy is not related to the number of embryos generated. *Reprod Biol Med* 2012; 21: 614-620.
9. Fragouli E, Alfarawati S, Goodall Nn, et al. The cytogenetics of polar bodies: insights into female meiosis and the diagnosis of aneuploidy. *Mol Hum Reprod* 2011; 17: 286-295.
10. Handyside Ah, Montag M, Magli Mc, et al. Multiple meiotic errors caused by predivision of chromatids in women of advanced maternal age undergoing in vitro fertilisation. *Eur J Hum Genet* 2012; 20: 742-747.
11. De Ziegler D, Raggi A, Vulliamoz N, et al. Ovarian Reserve a term bound for confusion. *IFFS* 2013; 3-4.
12. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Defining ovarian reserve to better understand ovarian aging. *Reprod Biol Endocrinol* 2011; 16: 9-23.
13. Broekmans FJ, De Ziegler D, Howles CM, et al. The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. *Fertil Steril* 2010; 94: 1044-1051.
14. BROER SL, et al. Assessment of current and future ovarian reserve status, 2011, 16, 116-123.
15. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update* 2014; 20(1): 124-140.
16. Nelson SM, Yates W, Fleming R. Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles – implications for individualization of therapy. *Hum Reprod* 2007; 22: 2414-2421.
17. Al-Azemi M, Killick SR, Duffy S, et al. Multi-marker assessment of ovarian reserve predicts oocyte yield after ovulation induction. *Hum Reprod* 2011; 26: 414-422.
18. Harbulák P, Galo S, Krajčovič P, Petrenko M. Konsenzus manažmentu párov s poruchami plodnosti pre klinickú prax. *Slov Gynek Pôrod* 2015; 22: 61-63.

Vo všetkých prípadoch predimplantačného genetického vyšetrenia je nevyhnutná genetická konzultácia s lekárom so špecializáciou v odbore lekárska genetika. Pacientom sa musia vysvetliť princípy a potenciálne riziká tohto vyšetrenia, spoľahlivosť predimplantačného genetického testovania, možnosti rizík falošne negatívnych výsledkov, riziká neočakávaných nálezov vrátane podpisu informovaného súhlasu.

Záver

Príčiny neplodnosti sterilných párov sú početné a nemožno ich obsiahnuť v celom rozsahu. Snahou tohto dokumentu je zvýšiť efektívnosť diagnostiky a liečby najčastejších príčin ženskej neplodnosti, a tak pomôcť neplodným párom dosiahnuť tehotnosť a pôrod zdravého plodu.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Peter Harbulák, PhD.
GYN-FIV, Centrum pre gynekológiu, urológiu a asistovanú reprodukciu
Záhradnícka 42, 821 08 Bratislava
e-mail: peter.harbulak@gyn-fiv.sk

19. Harbulák P. Vek a ovariálna rezerva. *Slov Gynek Pôrod* 23; 2016: 36-39.
20. The practice committee of the american society for reproductive medicine: Role of tubal surgery in the era of assisted reproduction technology: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015; 103(6): 37-43.
21. Strandell A. Tubal hydrosalpinx and embryo implantation. The fallopian tube and reproductive function. Pre-congress course 4. Munich, Germany, June 2014, 59-69.
22. Nice guidance: Fertility problem: assessment and treatment. *Clinical Guidance JCG 156*, Febr.2013, last updated: Aug. 2016 www.nice.org.uk/guidance/cg156/evidence
23. Dunselman G, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014; 29: 400-412.
24. Eskenazi B, Warner M. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24: 235-258.
25. Garcia-Velasco JA, Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. *Hum Reprod* 2009; 24: 496-501.
26. Kennedy S, Berqvist A, Chapron C, et al. ESHRE special interest group for endometriosis and endometrium guideline development. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*, 2005; 20: 2698-2704.
27. Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3146-3154.
28. Clark NA, Mumford SL, Segars JH. Reproductive impact of MRI-guided focused ultrasound surgery for fibroids: a systematic review of evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014; 26: 151-161.
29. Cook H, Ezzati M, Segars JH, et al. The impact of uterine leiomyomas on reproductive outcomes. *Minerva Ginecol* 2010; 62: 225-236.
30. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update* 2016; 22(6): 665-686.
31. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod* 2002; 17: 1424-1430.
32. Gago A, Diamond MP. Myomas in pregnancy. In Tulandi T. *Uterine fibroids: Embolization and Other Treatments*. Cambridge University Press 2003: 57-64.
33. Galliano D, Bellver J, Dias-Garcia C, et al. ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation? *Hum Reprod Update* 2015; 21: 13-38.
34. Gutmann JN, Corson SL. GnRH agonist therapy before myomectomy or hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2005; 12: 529-537.
35. Luyckx M, Squifflet JL, Jadoul P, et al. First series of 18 pregnancies after uterine artery embolization for uterine fibroids. *Fertil Steril* 2014; 102: 1404-1409.
36. Mara M, Kubinova K. Embolization of uterine fibroids from the point of view of the gynecologist: pros and cons. *Int J Womens Health* 2014; 6: 623-629.
37. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, et al. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in non-gravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 113: 1-2.
38. Wong L, White N, Ramkrishna J, et al. Three-dimensional imaging of the uterus: the value of the coronal plane. *World J Radiol* 2015; 7: 484-493.

39. Zupi E, Centini G, Sabbioni L, et al. Nonsurgical alternatives for uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015; S1521-6934:00227-00228.
40. Hansen PJ. *Frontiers in reproductive immunology – Forum introduction*. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2003; 1: 115.
41. Cooper TG, et al. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen – 5 th ed. WHO 2010.
42. Gillan L, Evans G, Maxwell WMC. Flow cytometric evaluation of sperm parameters in relation to fertility potential. *Theriogenology* 2005; 63(2): 445-457.
43. Bohring C, Krause E, Habermann B, et al. Isolation and identification of sperm membrane antigens recognized by antisperm antibodies and their possible role in immunological infertility disease. *Molecular Human Reproduction* 2001; 7(2): 113-118.
44. Comhaire FH, Hinting A, Vermeulen L, et al. Evaluation of the indirect mixed antiglobulin reaction with latex particles for the diagnosis of immunological infertility. *Int J Androl* 1988; 11(1) : 37-44.
45. Kwak-Kim J, Gilman-Sachs A. Clinical implication of natural killer cells and reproduction. *American Journal of Reproductive Immunology* 2008; 59 (5): 388-400.
46. Calongos G, Hasegawa A, Komori S, et al. Harmful effects of anti-zona pellucida antibodies in folliculogenesis, oogenesis and fertilization. *Journal of Reproductive Immunology* 2009; 79: 148-155.
47. Ulčová-Gallová Z. *Imunologie v reprodukční medicíně*. *Postgraduální medicína* 2000; 2(4): 466-469.
48. Luborsky J, Llanes B, Roussev R, et al. Ovarian antibodies, FSH and inhibin B: independent markers associated with unexplained infertility. *Human Reproduction* 2000, 15 (5): 1046-4051.
49. http://www.dynex.cz/files/akce-dynex/casomil2010/03_Casomil-neplodnost2010.pdf
50. Esposito G, Tamby MC, Chauseaud Y, et al. Anti-annexin V antibodies: are they prothrombotic? *Autoimmunity Reviews* 2005; 4(1): 55-60.
51. Rand JH, Wu XX, Guller S, et al. Reduction of annexin-V (placental anticoagulant protein-I) on placental villi of women with antiphospholipid antibodies and recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171(6): 1566-1572.
52. Galli M, Barbui T. Antiprothrombin antibodies: Detection and clinical significance in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 1999; 93(7): 2149-2157.
53. Carp HJA. *Recurrent Pregnancy Loss. Causes, Controversies, and Treatment*. CRC Press 2015.
54. Gleicher N, Weiner R, Vietzke M. The impact of abnormal autoimmune function on reproduction: Maternal and fetal consequences. *J Autoimmun* 2006; 27: 161-165.
55. Hořejší V, Bartůňková J. *Základy imunologie*. Triton 2009, 4. vydání.
56. Chaouat G, Sandra O, Lédée N. *Immunology of Pregnancy*. Bentham Books, 2013.
57. Krejsek J, Kopecký O. *Klinická imunologie*. Nucleus HK, 2004.
58. Madar J, Ulčová-Gallová Z. *Imunologie a imunopatologie lidské reprodukce*. *Vybrané kapitoly*. Mladá Fronta, 2016.
59. Návrh gajdlajnov genetického vyšetrenia pri mužskej a ženskej neplodnosti (infertilita), materiál SSLG, ktorý je t. č. v štádiu pripomienok a definitívna verzia je plánovaná na r. 2018.
60. Doporučení k predimplantačnímu genetickému laboratornímu vyšetření, materiál Společnosti lékařské genetiky České lékařské společnosti J. E. Purkyně r. 2014.