

Dr n. med. Radosław Bernard Maksym
Zakład Zdrowia Prokreacyjnego
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
Lek. Milena Skibińska
Studium Doktoranckie
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Diagnostyka niepłodności kobiecej w oparciu o międzynarodowe wytyczne

Diagnostic evaluation of female infertility according to international guidelines

Abstrakt:

Narastający problem niepłodności małżeńskiej wraz ze złożonym tłem patogenetycznym powoduje wiele kontrowersji dotyczących leczenia. Podstawą efektywnego leczenia jest właściwa diagnostyka i postępowanie. Nie bez znaczenia pozostaje efektywność kosztowa i bezpieczeństwo, zarówno dla pacjentów jak i ich potomstwa. Zarówno diagnostyka jak i leczenie muszą być w zgodzie ze światopoglądem oraz oczekiwaniami pacjentów. Wziąwszy pod uwagę powyższe należy wypracować schematy terapeutyczne oparte na dowodach naukowych, które byłyby pomocne w postępowaniu z pacjentami niepłodnymi. Ciągły postęp wiedzy i innowacyjność na polu diagnostyki i leczenia niepłodności wiąże się z tym, że procedury powinny mieć charakter otwarty oraz wewnętrzne mechanizmy walidacji efektywności oraz kosztów. w wielu towarzystwach naukowych i krajach powstały wytyczne dotyczące diagnostyki niepłodności. Mają na celu standaryzowanie postępowania i zapewnienie wysokiej jego jakości niezależnie od ośrodka. W niniejszej pracy prezentujemy zasady diagnostyki niepłodności małżeńskiej z perspektywy kobiety. Opracowanie powstało w oparciu o międzynarodowe rekomendacje najbardziej uznanych środowisk. Ze względu na obszerność zagadnienia poza wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu (ASRM) i Brytyjskiego Narodowego Instytutu Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (NICE) dotyczącymi niepłodności, uwzględniono wytyczne dotyczące mięśniaków macicy u niepłodnych kobiet oraz wytyczne diagnostyki i leczenia endometriozy, jako chorób często diagnozowanych u pacjentek z niepłodnością. Obecnie najszerzej problem niepłodności u pacjentek z endometriozą poruszają wytyczne Europejskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu i Embriologii (ESHRE) oraz Światowego Towarzystwa Endometriozy (WES). Zebrane rekomendacje i zalecenia mogą służyć codziennej praktyce specjalisty zajmującego się diagnostyką niepłodności lub posłużyć do opracowania wspomnianych powyżej schematów terapeutycznych i narzędzi ich ewaluacji.

Słowa kluczowe: diagnostyka, niepłodność, wytyczne, rekomendacje

Abstract:

Numerous controversies regarding infertility treatment arise with the increasing prevalence and complex background of the disease. Effective therapy should be based on proper diagnostics and management. Its cost effectiveness and safety for patients and their offspring are also important. Patients' expectations and outlook on life are also taken into consideration due to their individual autonomy. All the above-mentioned should be considered to create evidence-based medical schemes useful in practical proceeding with patients. The many innovations and constant development in this field call for procedures to be open to some extent and contain effectivity and cost-effectiveness internal validation mechanisms. Many societies and national boards have created guidelines for infertility diagnostics to ensure procedure standardization and high quality across clinics. We present the conventions of infertility diagnostics from the perspective of female patients. The international recommendations of the most prominent societies have been included in the paper. The passable guidelines on uterine fibroids and endometriosis, in addition to the infertility guidelines of the

American Society of Reproductive Medicine (ASRM) and the National Institute of Health and Care Excellence (NICE) from UK were also presented. The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) and the World Endometriosis Society (WES) have developed contemporary guidelines dealing with infertility in endometriosis patients. Combined recommendations and directives can be a useful tool in the everyday practice of infertility specialists and a starting point for development of the novel therapeutic schemes and protocols that were mentioned above.

Key words: diagnostics, infertility, guidelines, recommendations

1. Znaczenie diagnostyki niepłodności kobiecej

W krajach wysokorozwiniętych od lat obserwuje się narastający problem niepłodności małżeńskiej. Zmiana stylu życia, modelu edukacyjnego i przemiany obyczajowe sprawiają, że kobiety odkładają realizację planów prokreacyjnych na czwartą lub nawet na drugą połowę czwartej dekady życia. Jest to okres, w którym naturalna płodność kobiet spada dość spektakularnie i osiąga niskie wartości po 40 roku życia (Heffner, 2004). Z jednej strony rośnie więc grupa pacjentek z problemem niepłodności, z drugiej skraca się czas, w którym możliwe jest skuteczne działanie. w sposób mniej dramatyczny i z opóźnieniem wynoszącym 15-20 lat spada również naturalna płodność mężczyzn, co jest faktem dużo mniej obecnym w świadomości społecznej (Ratcliffe, et al., 2000). Nałożenie się tych dwóch zjawisk będzie prowadziło do kumulacji problemów z płodnością wraz z postępującym wiekiem par. Biorąc pod uwagę powyższe, tym bardziej niepokojące są trendy obserwowane w populacji Polski i aktualne staje się stworzenie efektywnych programów profilaktycznych, diagnostycznych i terapeutycznych dla Polaków. Na przełomie XX i XXI wieku zaobserwowano istotną zmianę zachowań prokreacyjnych. Okazuje się, że o ile na przełomie lat 80 i 90 prawie 3/4 dzieci rodziło się z matek mających poniżej 30 roku życia, to w roku 2017 już ponad połowa noworodków urodzona była z matek po 30 roku życia. Równie niekorzystnie w kontekście płodności przedstawia się wiek zawierania pierwszego małżeństwa i rodzenia pierwszego dziecka przez Polki. w roku 1990 Polki zawierały pierwsze małżeństwo przeciętnie w 22 roku życia i rodziły pierwsze dziecko przeciętnie przed 23 rokiem życia. Obecnie przeciętny wiek zawierania pierwszego małżeństwa zbliża się do 27 roku życia, a urodzenia pierwszego dziecka przekroczył 28 rok życia. Generalnie obserwuje się ciągle przesuwanie ww. parametrów wiekowych o około dwa lata na dekadę (GUS, 2018). Podobne trendy obserwowane były uprzednio w Europie Zachodniej i wymagają wdrożenia odpowiedzialnych i skutecznych działań ze strony decydentów, a ze strony medycznej przygotowania opartych na faktach i kompleksowych programów działań w zakresie zdrowia prokreacyjnego.

Ze względu na niejednokrotnie złożone tło patogenetyczne i fakt, że u dużej grupy par nie udaje się ustalić przyczyny ani rozwiązać problemu, postępowanie z parami niepłodnymi wiąże się z licznymi kontrowersjami. Niezależnie od przyjętej strategii, statystyki pokazują, że niezamierzona bezdzietność może pozostać problemem ok. 1/3

leczonych par. z drugiej strony obserwuje się przypadki par, u których po wielu latach dochodzi o spontanicznej ciąży pomimo braku leczenia. w ostatnich latach, w prestiżowej literaturze medycznej opublikowano liczne artykuły podważające dotychczas przyjęte paradygmaty dotyczące leczenia niepłodności oraz poddające w wątpliwość bezpieczeństwo i zbyt szeroką kwalifikację do procedur wspomaganego rozrodu (Kamphuis, et al., 2014).

Niezależnie od dziedziny medycyny podstawą efektywnego leczenia problemu medycznego powinno być właściwe jego zdiagnozowanie i postępowanie przyczynowe. Taka strategia zapewnia efektywność kosztową i bezpieczeństwo zarówno dla pacjentów jak i ich potomstwa. Właściwe poznanie zaburzeń zdrowia występujących u pacjenta pozwala również na uniknięcie konsekwencji chorób współistniejących, które przy pobieżnym badaniu mogłyby zostać pominięte i w przyszłości zagrozić zdrowiu. Nie bez znaczenia jest również autonomia osobista pacjentów, którą należy uszanować. Zarówno diagnostyka jak i leczenie muszą być w zgodzie ze światopoglądem oraz oczekiwaniami pacjentów. Warto podkreślić, że większość z nich oczekuje dogłębnej diagnostyki i przyczynowego leczenia stwierdzonych problemów.

Istotną kwestią staje się wypracowanie protokołów postępowania, opartych na dowodach naukowych, które byłyby pomocne w postępowaniu z pacjentami niepłodnymi. Innowacje i postęp wiedzy dotyczący niepłodności sprawiają, że takie protokoły powinny mieć charakter otwarty oraz posiadać wewnętrzne mechanizmy walidacji efektywności oraz kosztów. Na świecie istnieje wiele wytycznych i rekomendacji stworzonych przez towarzystwa naukowe i instytucje rządowe, które odnoszą się do diagnostyki niepłodności. Instytucje te stawiają sobie za cel wystandaryzowanie postępowania i zapewnienie wysokiej jego jakości w różnych ośrodkach. w niniejszym opracowaniu starano się, zebrać i połączyć zasady dotyczące diagnostyki niepłodności kobiecej, korzystając zarówno z wytycznych zajmujących się niepłodnością (*National Collaborating Centre for and Children's*, 2013, Pfeifer et al., 2015), jak również z wytycznych obejmujących inne problemy, takie jak endometrioza lub mięśniaki macicy, a tylko pośrednio odnoszących się do problemu niepłodności (Dunselman, et al., 2014; Johnson, Hummelshoj, 2013; Penzias, et al., 2017).

Kompletnym i praktycznym opracowaniem dotyczącym tematu są wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Reprodukcyjnej (ASRM) (Pfeifer, et al., 2015). Zostały one opracowane przez ekspertów z prestiżowego i wpływowego towarzystwa, a przy ich opracowaniu uwzględniono aktualną wiedzę i zasady medycyny opartej na dowodach (EBM). Już na wstępie wytyczne podkreślają, że ocena diagnostyczna płodności u kobiet powinna być prowadzona w dokładny i całościowy sposób, tak aby zidentyfikować możliwie najszybciej wszystkie istotne czynniki, mogące wpływać na płodność rozpoczynając od najmniej inwazyjnych metod. Tempo i zakres oceny powinny przede wszystkim uwzględniać wiek pacjentki, czas trwania problemów z płodnością oraz badanie podmiotowe i przedmiotowe.

2. Rozpoczęcie diagnostyki

Zgodnie z ogólnie przyjętą zasadą rozpoznanie niepłodności oraz diagnostykę problemów z płodnością powinno się rozpocząć, jeśli po 12 miesiącach regularnego współżycia bez zabezpieczenia, para nie uzyskuje ciąży. Należy pamiętać, że przeciętnie 85% par w czasie roku starań uzyska ciążę bez zewnętrznej ingerencji. Podjęcia działań medycznych w celu uzyskania ciąży, będzie więc wymagało nawet 15% par. u pacjentek powyżej 35 roku życia, ze względu na obserwowany spadek płodności związany z wiekiem, odpowiednią diagnostykę należy rozpocząć już po 6 miesiącach nieudanych starań o ciążę. Wytyczne dopuszczają niezwłoczne rozpoczęcie diagnostyki u pacjentek z zaburzeniami miesiączkowania, znaną lub podejrzaną chorobą narządu rodowego, ze szczególnym uwzględnieniem endometriozy. Natychmiastową diagnostykę można wszcząć w przypadku znanego lub podejrzanego obniżenia płodności u mężczyzny oraz innych przyczyn, które w ocenie lekarskiej mogą być uznane za istotne (Pfeifer, et al., 2015).

Istotnym elementem, który powinien mieć miejsce na początku postępowania medycznego, jest uzyskanie świadomej zgody pacjentów na podejmowane działania. o ile w przypadku procedur operacyjnych świadoma zgoda ma sformalizowaną pisemną formę, to w wypadku postępowania diagnostycznego może mieć charakter ustny. Forma ustna nie wyłącza jednak konieczności spełnienia innych warunków świadomej zgody w tym dogłębnego poinformowania pacjentów. Decyzję co do celowości, sposobu i zakresu działania podejmuje wspólnie para. Należy zauważyć, że w wypadku medycyny reprodukcyjnej niejednokrotnie zakres i sposób diagnostyki determinuje przyszłe leczenie. Po stronie lekarza pozostaje obowiązek przedstawienia wszelkich istotnych informacji, obejmujących wagę dowodów naukowych, efektywność i możliwe efekty uboczne proponowanego postępowania. w praktyce, wytyczne brytyjskie zobowiązują m.in. do poinformowania o możliwym ryzyku uzyskania ciąży mnogiej po technikach rozrodu wspomaganego, co może wiązać się ze znacznie większym ryzykiem powikłań perinatologicznych. Należy również poinformować o możliwym wzroście ryzyka występowania guzów jajnika o granicznej złośliwości wśród pacjentek, u których zastosowano techniki stymulacji owulacji do IVF/ICSI (*National Collaborating Centre for and Children's*, 2013). Obecnie prowadzi się wiele perspektywnych badań dotyczących długoterminowej oceny zdrowia dzieci urodzonych po leczeniu niepłodności, co z czasem pozwoli na prezentowanie pacjentom pełniejszych i bardziej aktualnych danych na ten temat.

Diagnostykę płodności należy z zasady zawsze rozpocząć u obojga partnerów równocześnie (Pfeifer, et al., 2015). Ta reguła pozwala to uniknąć błędów diagnostycznych i niepotrzebnego asymetrycznego leczenia. Biorąc pod uwagę fakt, że duża grupa par nie

osiąga ciąży ze względu na czynniki obecne u obojga partnerów, optymalizacja potencjału płodności równocześnie po obydwu stronach, daje najlepsze efekty terapeutyczne i pozwala na skrócenie czasu leczenia (Comhaire, Mahmoud, 2013).

3. Wywiad i badanie przedmiotowe

Kluczowym elementem prawidłowo rozpoczętej diagnostyki jest odpowiednio zebrany wywiad lekarski. Według wytycznych ASRM uzyskane informacje powinny zawierać odpowiedzi na pytania o:

- 1) czas trwania starań o dziecko oraz wyniki ewentualnych dotychczasowych konsultacji i leczenia;
- 2) cykle menstruacyjne (wiek pierwszej miesiączki, długość i charakterystykę cyklu, bolesność miesiączkowania, objawy zespołu napięcia przedmiesiączkowego);
- 3) przebyte ciąży i ich zakończenie, poronienia, porody przedwczesne, ewentualne powikłania przebytych poronień i okołoporodowe;
- 4) stosowane uprzednio metody antykoncepcyjne;
- 5) częstość współżycia i ewentualne problemy ze współżyciem;
- 6) przebyte zabiegi operacyjne (wskazania, przebieg i ewentualne powikłania), przebyte hospitalizacje (poważne choroby, urazy, choroby zapalne narządów miednicy mniejszej), narażenie na zakażenia przenoszone drogą płciową;
- 7) choroby współistniejące, w szczególności choroby tarczycy oraz charakterystyczne objawy, takie jak: mlekotok, bóle głowy, zaburzenia widzenia, hirsutyzm, zespół bólowy miednicy mniejszej, dyspareunia;
- 8) wyniki aktualnej i poprzednich cytologii szyjki macicy;
- 9) aktualnie przyjmowane leki i uczulenia;
- 10) wywiad rodzinny dotyczący wad wrodzonych, niepełnosprawności intelektualnej, niepłodności, poronień nawykowych, przedwczesnej niewydolności jajników;
- 11) ekspozycje na czynniki zawodowe i środowiskowe;
- 12) nikotynizm, używanie alkoholu, narkotyków.

Badanie przedmiotowe powinno obejmować przynajmniej następujące części:

- określenie masy ciała, wskaźnika masy ciała BMI, ciśnienia tętniczego, tętna;
- ocena gruczołu tarczowego (jego wielkości, tkliwości, obecności guzków);
- badanie piersi, ocena wydzieliny z brodawek sutkowych;
- wychwycenie oznak nadmiaru androgenów;
- badanie ginekologiczne z oceną budowy pochwy i szyjki macicy, wydzieliny pochwowej;

- ocena tkliwości miednicy mniejszej i brzucha, obecności patologicznych oporów, z oceną rozmiaru, kształtu, pozycji i ruchomości macicy;
- ocena tkliwości i ruchomości przydatków;
- ocena obecności oporów, guzków i tkliwości w obrębie zatoki Douglasa.

4. Diagnostyka poszczególnych przyczyn niepłodności

Zaburzenia owulacji stanowią ok. 15% wszystkich zaburzeń u par z problemem niepłodności i stanowią ok. 40% przyczyn tych zaburzeń u kobiet. Często manifestacją zaburzeń owulacji jest brak miesiączek lub rzadkie miesiączkowanie, lecz u wielu pacjentek zaburzenia są dyskretne i łatwe to pominięcia. Do najczęstszych przyczyn zaburzeń owulacji u kobiet należą zespół policystycznych jajników (PCOS), otyłość, nagły przyrost lub utrata masy ciała, nadmierny wysiłek fizyczny, stres, zaburzenia czynności tarczycy i hiperprolaktynemia. Często jednak przyczyna zaburzeń owulacji u kobiet pozostaje nieznana. Zawsze jednak należy poszukiwać możliwej przyczyny, gdyż niektóre z zaburzeń mogą mieć odległe ciężkie konsekwencje również dla ogólnego stanu zdrowia pacjentki (Pfeifer et al., 2015).

Do użytecznych metod oceny funkcji owulacyjnej jajników należą:

- 1) analiza wzoru cykli miesięcznych- u prawidłowo miesiączkujących kobiet cykle są zwykle regularne i przewidywalne, mieszcząc się w przedziale czasowym 21-35 dni. Użyteczną metodą zebrania wywiadu jest przeanalizowanie zapisów następujących po sobie cykli miesięcznych. w razie stwierdzenia nieprawidłowych krwawień macicznych, oligomenorrhea, amenorrhea nie ma potrzeby wykonywania dodatkowych testów, aby potwierdzić zaburzenia owulacji.
- 2) ocena podstawowej temperatury ciała (BBT) - w następujących po sobie cyklach, monitorowanych za pomocą BBT, okres największej płodności obejmuje 7 dni przed wzrostem w BBT. Podczas gdy cykle owulacyjne wiążą się z wyraźnie dwufazowymi zapisami BBT, a cykle bezowulacyjne zazwyczaj skutkują układami jednofazowymi, u niektórych owulujących kobiet nie występują wyraźne dwufazowe wzorce BBT. Rażąco krótkie fazy lutealne (<10 dni podwyższonej temperatury) mogą identyfikować kobiety z bardziej subtelnymi zaburzeniami owulacji. Przy pomocy BBT nie można w pełni wiarygodnie określić czasu owulacji a w konsekwencji metoda ta nie jest uważana za najlepszą lub preferowaną metodę oceny funkcji owulacyjnej u niepłodnych kobiet, lecz w wielu przypadkach może okazać się pomocna.
- 3) oznaczenie poziomu progesteronu- ocenianego ok. 7 dni przed miesiączką zapewnia wiarygodną i obiektywną miarę funkcji owulacyjnej. Biorąc pod uwagę zakres zmienności w fizjologicznych cyklach owulacyjnych, pomiar progesteronu

w surowicy na ogół powinien być uzyskany około tydzień przed oczekiwanym początkiem następnej miesiączki, a nie w zdefiniowanym, konkretnym dniu cyklu. Stężenie progesteronu większe niż 3 ng/ml zapewnia przypuszczalne dowody niedawnej owulacji. Poziomy przekraczające 10ng/ml świadczą o dobrej jakości owulacji. Kryterium to nie jest w pełni wiarygodne, ponieważ wydzielanie progesteronu przez ciało żółte jest pulsacyjne, a stężenia w surowicy mogą zmieniać się nawet 7-krotnie w ciągu kilku godzin.

- 4) oznaczenie hormonu luteinizacyjnego w moczu (LH) z zastosowaniem różnych dostępnych komercyjnie „zestawów do predykcji owulacji”, które mogą identyfikować wzrost LH poprzedzający owulację o 1-2 dni. Wykrywanie LH w moczu dostarcza pośrednich dowodów owulacji i pomaga określić przedział największej płodności: dzień nagłego wzrostu LH i następny dzień. Wyniki te z reguły korelują z pikiem LH w surowicy, szczególnie gdy test jest wykonywany w próbkach moczu w południe lub wieczorem. Dokładność, łatwość użycia i niezawodność różnią się jednak w zależności od produktu, a testy dają zarówno wyniki fałszywie dodatnie jak i fałszywie ujemne.
- 5) ocena histopatologiczna biopsji endometrium- może wykazać wydzielniczą fazę endometrium, która wynika z działania progesteronu i tym samym świadczy o owulacji.
- 6) Staranne badania wykazały jednak, że histologiczne datowanie nie jest prawidłową metodą diagnostyczną, ponieważ brakuje mu zarówno dokładności jak i precyzji. Test nie odróżnia płodnych kobiet od niepłodnych i nie powinien być rekomendowany w praktyce medycznej. Dopuszcza się biopsję endometrium u pacjentek z klinicznym podejrzeniem rozrostu lub zapalenia endometrium.
- 7) ocena ultrasonograficzna jajników- tzw. monitoring owulacji, który polega na seryjnej ocenie rozmiaru pęcherzyków dominujących, powinien być rekomendowany jedynie u pacjentek, u których wymienione wyżej mniej wymagające metody nie przyniosły konkluzji (Pfeifer et al., 2015). Ocena monitoringu owulacji jest przede wszystkim wskazana w trakcie stymulacji owulacji przy użyciu gonadotropin (National Collaborating Centre for and Children's, 2013). Na uwagę zasługuje fakt, że nie ma podobnej rekomendacji dotyczącej stymulacji monoowulacji lekami doustnymi.
- 8) ocena podstawowych wykładników endokrynologicznych mających wpływ na funkcję jajników: TSH, PRL, E2, FSH, liczba pęcherzyków antralnych (AFC), AMH. Dwa ostatnie oznaczenia wydają się najbardziej przydatne w ocenie pacjentek o zmniejszonej rezerwie jajnikowej (diminished ovarian reserve, DOR). Pojęcie to obejmuje pacjentki w wieku reprodukcyjnym, które mają zmniejszoną odpowiedź na stymulację owulacji i obniżoną płodność względem kobiet w tej samej grupie

wiekowej. Ocenę w kierunku obniżonej rezerwy jajnikowej należy przeprowadzić u kobiet:

- po 35 roku życia;
- z przypadkami przedwczesnej menopauzy w rodzinie;
- po jednostronnej ovariectomii, operacjach na jajnikach, chemio- i radioterapii;
- z niewyjaśnioną niepłodnością;
- ze słabą odpowiedzią na stymulację gonadotropinami;
- kandydatek do technik wspomaganego rozrodu (ART).

Należy pamiętać, że obniżona rezerwa jajnikowa nie jest wykładnikiem bezwzględnego braku możliwości zajścia w ciążę, lecz wiąże się z predykcją skuteczności technik wspomaganego rozrodu i powinna być wykonywana celem oceny odpowiedzi na stymulację i dopasowania sposobu leczenia (Pfeifer, et al., 2015). Nie ma dowodów na wpływ obniżonej rezerwy jajnikowej na możliwość spontanicznego zajścia w ciążę przy postępowaniu przyczynowym lub wyczekującym.

4.1. Czynniki szyjkowy

Nieprawidłowości w produkcji śluzu szyjkowego lub interakcji plemnikowo-śluzowych bardzo rzadko są jedyną lub główną przyczyną niepłodności. Badanie szyjki macicy we wzierniku wydaje się podstawowym badaniem, gdyż może wykazać jej zapalenie, wymagające leczenia. Test postkoitalny (PCT), w którym próbkę śluzu uzyskaną na krótko przed oczekiwaną owulacją, badano mikroskopowo pod kątem obecności ruchliwych plemników, był tradycyjną metodą diagnozy czynnika szyjkowego niepłodności. Obecnie PCT można uznać jedynie za metodę oceny obecności plemników u par, dla których formalna analiza nasienia jest niedostępna lub niewykonalna. Ponieważ jednak test ten jest subiektywny, słabo powtarzalny, niewygodny dla pacjenta, rzadko zmienia postępowanie kliniczne, obecnie odradza się go w diagnostyce niepłodności (Pfeifer, et al., 2015). Należy tu podkreślić, że mikroskopowe badanie nasienia zgodnie z aktualnym standardem WHO, pozostaje podstawowym i nieodzownym badaniem dla pary rozpoczynającej diagnostykę.

Należy wspomnieć, że czynnik szyjkowy, którym tradycyjnie tłumaczono wiele przypadków niepłodności, był leczony przy użyciu inseminacji domacicznej. Po odpowiedniej preparatyce wprowadzano plemniki do jamy macicy, pomijając w ten sposób domniemaną „barierę szyjkową”. Zgodnie z brytyjskimi wytycznymi opartymi na dowodach naukowych, inseminacja jako metoda o nieudowodnionej skuteczności nie powinna być obecnie powszechnie stosowaną metodą leczenia. w zasadzie rekomenduje się ją jedynie w przypadkach, gdy współżycie płciowe nie może być podjęte z innych przyczyn. Jest to metoda niezalecana w przypadku endometriozy, czynnika męskiego niepłodności i tzw. niepłodności idiopatycznej (*National Collaborating Centre for and Children's*, 2013).

4.2. Czynniki maciczny

Nieprawidłowości w anatomii lub czynności macicy są stosunkowo rzadkimi przyczynami niepłodności u kobiet, ale należy je wykluczyć, gdyż są dość istotne i mogą być korygowane operacyjnie. Metody oceny struktury macicy obejmują:

- ultrasonografię i rezonans magnetyczny, które mogą być stosowane do diagnozowania patologii macicy, w tym mięśniaków gładkokomórkowych i wad wrodzonych, a także patologii okolicznych narządów. Uważa się, że w razie modelowania jamy macicy szansa na ciążę i urodzenie dziecka spada, a naprawa struktury macicy znosi ten szkodliwy efekt (Penzias, et al., 2017),

- histerosalpingografię (HSG), która pozwala zobrazować kształt i rozmiar jamy macicy i może ujawnić anomalie rozwojowe (macica jednoróżna, przegrodowa, dwudzielna) lub inne nabyte nieprawidłowości (polipy endometrium, mięśniaki podśluzówkowe, zrosty), mające potencjalne konsekwencje reprodukcyjne. HSG ma jednak stosunkowo niską czułość (50%) i dodatnią wartość predykcyjną (PPV 30%) w diagnostyce polipów endometrium i mięśniaków podśluzówkowych u bezobjawowych niepłodnych kobiet. Ponieważ HSG nie może w sposób niezawodny odróżnić przegrody od macicy podwójnej konieczna może być dalsza ocena za pomocą rezonansu magnetycznego miednicy lub USG 3D,

- sonografia infuzyjna z solą fizjologiczną (SIS) obejmująca przezpochwową ultrasonografię po wprowadzeniu soli fizjologicznej do jamy macicy, lepiej określa rozmiar i kształt jamy macicy i ma wysokie pozytywne wartości predykcyjne PPV (>90%) oraz negatywną wartość predykcyjną do wykrywania patologii wewnątrzmacicznej (polipy endometrium, mięśniaki podśluzówkowe, zrosty).

Zarówno badanie USG 3D jak i rezonans magnetyczny miednicy mogą być również wykorzystywane do oceny struktur miednicy, najczęściej w celu dalszego scharakteryzowania wyników wstępnych badań takich jak USG miednicy lub HSG.

- histeroskopia, która jest ostateczną metodą diagnozowania i leczenia patologii wewnątrzmacicznych. Ponieważ jest to również najbardziej kosztowna i inwazyjna metoda oceny macicy, można ją zarezerwować do dalszej oceny i leczenia nieprawidłowości określonych mniej inwazyjnymi metodami, takimi jak HSG i sonoHSG (Pfeifer et al., 2015). Histeroskopia pozwala jednocześnie z diagnozą, usunąć przegrodę, wyciąć polipy i mięśniaki, wykonać celowaną biopsję endometrium, ocenić ujścia jajowodów, oraz wykonać tzw. scratching endometrium. Statystyki wskazują na dużą wartość histeroskopii. Nieprawidłowości jamy macicy są znajdowane u ok 1/3 pacjentek po nieudanym IVF lub poronieniu, a w wyniku usunięcia nieprawidłowości płodność poprawia się o 60%. W wyniku wykonanej histeroskopii w takim przypadku jedna na siedem pacjentek urodzi dziecko dzięki procedurze (Bosteels, et al., 2018, Cholkari-Singh, Sasaki, 2015). Już w wyniku

samego złuszczenia endometrium (scratching) poprawiała się możliwość implantacji i płodność pacjentek (Seval, et al., 2016).

4.3. Badanie drożności jajowodów

Choroba jajowodów jest ważną przyczyną niepłodności i powinna być zawsze wykluczona. Dokładna diagnoza i skuteczne leczenie niedrożności jajowodów często wymaga więcej niż jednej z następujących technik:

- HSG- wykorzystująca środki kontrastowe rozpuszczalne w wodzie lub lipidach, jest tradycyjną, obiektywną metodą oceny drożności jajowodów. Dodatkowo przepłukanie jajowodów może przynieść niedoceniane dotychczas korzyści terapeutyczne. Metaanaliza Cochrane wykonana na 2914 pacjentkach podaje, że zastosowanie lipidowego środka kontrastowego do badania HSG znacznie zwiększa szansę na ciążę (3,59 raza) oraz szansę na urodzenie dziecka (3,09 raza). Szczególnie wysoka poprawa płodności wynosząca ponad cztery razy dotyczyła kobiet z endometriozą (Mohiyiddeen, et al., 2015). Wynika z tego, że szansa na ciążę po, w zasadzie, diagnostycznym zabiegu poprawiała się bardziej niż w wypadku wykonania procedury IVF. Tak znaczny efekt terapeutyczny jest przykładem jak diagnostyka i leczenie przenikają się w wypadku niepłodności;

- SIS jest testem określającym drożność jajowodów za pomocą płynu i ultradźwięków. Chociaż drożność jajowodów można zaobserwować poprzez pojawienie się płynu, test nie rozróżnia drożności jednostronnej i obustronnej więc jego użyteczność jest znacznie ograniczona;

- laparoscopia i badanie drożności jajowodów rozcieńczonym roztworem błękitu metylenowego lub indygokarminy wprowadzanym przez szyjkę macicy. Badanie drożności jajowodów w trakcie laparoskopii pozwala na precyzyjną ocenę anatomii jajowodu i na stwierdzenie oraz skorygowanie zwężenia strzępek i zrostów okołojajowodowych, które nie są możliwe nawet do stwierdzenia innymi technikami;

- fluoroskopowe/histeroskopowe selektywne cewnikowanie jajowodów jest użyteczną metodą pozwalającą na dokładne zbadanie okluzji proksymalnej oraz dzięki zastosowaniu zwiększonego ciśnienia i specjalnych cewników i baloników na rekanalizację jajowodów (Pfeifer et al., 2015). Metoda niestety jest rzadko stosowana w polskich warunkach (wg wiedzy autorów obecnie jeden ośrodek radiologii interwencyjnej w Polsce) a wydaje się dość obiecująca. Literatura podaje, że nawet po stwierdzeniu obustronnej niedrożności, w wyniku procedury, udaje się uzyskać drożność jajowodów - 2/3 przypadków, a 1/3 pacjentek po tej procedurze zachodzi w ciążę (Osada, et al., 2000);

- wykrywanie przeciwciał przeciwko Chlamydia trachomatis wiąże się z patologią jajowodów, jednak jest to test mało użyteczny w klinicznej praktyce. w porównaniu

z laparoskopią ma umiarkowaną czułość i pozytywną wartość predykcyjną, ale wysoką negatywną wartość predykcyjną w wykrywaniu choroby jajowodów (Pfeifer, et al., 2015).

4.4. Czynniki otrzewnowe

Czynniki otrzewnowe takie jak endometrioza i zrosty otrzewnowe miednicy lub przydatków mogą powodować niepłodność lub znacznie się do niej przyczyniać. Wywiad i badanie fizykalne mogą nasuwać podejrzenie rozpoznania, ale rzadko są wystarczające do postawienia ostatecznej diagnozy. Czynniki otrzewnowe należy rozważyć zwłaszcza u kobiet bez rozpoznanych innych uchwytnych przyczyn obniżenia płodności. Do diagnostyki służą:

- ultrasonografia przezpochwowa, która pozwala rozpoznać zmiany współistniejące i mające wpływ na płodność, jak na przykład: torbiele endometrialne jajników lub pasmowate zrosty widoczne w obecności płynu w jamie otrzewnej. Nie bez znaczenia pozostaje możliwość oceny ruchomości poszczególnych struktur i obecność zmian głębokonaciekających, które można oceniać zgodnie z protokołem IDEA (Guerriero, et al., 2016). Pozwala to na właściwe zakwalifikowanie pacjentek oraz prawidłowe przygotowanie zespołu i szpitala do operacji,

- laparoscopia z wzrokową oceną anatomii miednicy- jest jedyną ostateczną i pewną metodą rozpoznania czynników otrzewnowych, które mogą upośledzać płodność. Wpływ łagodnej endometriozy na płodność jest stosunkowo niewielki, a większość kobiet z istotnymi zrostami przydatków ma nieprawidłowy wynik HSG lub rozpoznawalne czynniki ryzyka jak: ból miednicy, umiarkowaną lub ciężką endometriozę, przebytą w wywiadzie infekcję narządu rodnego lub operację. w związku z tym laparoscopia jest wskazana u pacjentek z objawami lub czynnikami ryzyka endometriozy, nieprawidłowym wynikiem HSG lub ultrasonografii. Kwalifikuje się pacjentki, które nie wymagają ART z innych powodów (np. ciężka niepłodność męska). Przydatność tego badania u kobiet bezobjawowych bez wskazanych powyżej czynników jest niewielka. Laparoscopia nie jest zalecana w rutynowej diagnostyce zaburzeń płodności kobiety bez rozpoznanej patologii miednicy mniejszej lub innego specyficznego wskazania (np. zespołu bólowego miednicy, bolesnego miesiączkowania). Biorąc pod uwagę indywidualne podejście do każdej pacjentki, może istnieć miejsce dla laparoskopii diagnostycznej w kierunku poszukiwania endometriozy u młodych kobiet z długim czasem trwania (>3 lata) starań o ciążę u pacjentek bez rozpoznanych innych czynników, które tłumaczyłyby tak długotrwałą niepłodność (Pfeifer et al., 2015).

Laparoscopia jest nie tylko pewną metodą diagnostyczną, ale również pozwala na jednoczesne usunięcie ognisk endometriozy i zrostów. Aktualne wytyczne odrzucają możliwość wykonywania laparoskopii diagnostycznej z pozostawieniem napotkanych

zmian. Rekomenduje się radykalne wycięcie lub waporyzację stwierdzonych zmian w obrębie jednej procedury. Operacja ma służyć także odtworzeniu stosunków anatomicznych w miednicy mniejszej. Ze względu na niższą częstość nawrotów oraz możliwość badania drożności jajowodów rekomenduje się operowanie w fazie pęcherzykowej cyklu. Aktualne badania wskazują, że przeprowadzenie operacji usunięcia zmian poprawia w sposób pewny płodność w I i II stadium endometriozy wg klasyfikacji rASRM, a poprawa płodności jest możliwa i prawdopodobna w III i IV stadium. w okresie przedoperacyjnym jak i pooperacyjnym u pacjentek z endometriozą, które starają się o dziecko nie ma zastosowania supresyjne leczenie hormonalne (Dunselman, et al., 2014, Johnson, Hummelshoj, 2013). u pacjentek z niepłodnością i endometriozą warto natomiast przeprowadzić oszacowanie szansy na zajście w ciążę, wykorzystując zwalidowane narzędzia takie jak Endometriosis Fertility Index (EFI), które biorą pod uwagę nie tylko stan anatomiczny i zaawansowanie choroby, lecz również czynniki demograficzne (Adamson, Pasta, 2010).

Wnioski

Tylko dokładna diagnostyka i ustalenie przyczyn niepłodności pozwala na efektywne przyczynowe leczenie chorób leżących u jej podłoża. Przeprowadzając postępowanie diagnostyczne niepłodność można potraktować jako jeden z objawów zaburzeń zdrowia a nie jako jednolitą jednostkę nozologiczną. Zaburzenia mogą mieć dla pacjentów również inne, czasem zagrażające życiu, konsekwencje. Rozwiązanie problemów zdrowotnych pozwala na zwiększenie efektywności leczenia niepłodności i zapewnienie bezpieczeństwa leczenia, a niejednokrotnie wystarcza do spontanicznego zajścia w ciążę. Diagnostyka u kobiet z obniżoną płodnością powinna obejmować przede wszystkim wszechstronny wywiad i badanie przedmiotowe. Należy pamiętać, że problem z płodnością dotyczy zawsze pary i diagnostyka od początku powinna obejmować zarówno kobietę, jak i mężczyznę. Odpowiednią diagnostykę u kobiet powyżej 35 roku życia należy podjąć już po 6 miesiącach starań o ciążę. u pacjentek z wywiadem obciążonym zaburzeniami miesiączkowania, brakiem miesiączki, zaawansowaną endometriozą lub jakimkolwiek innym stanem, który może ograniczać płodność diagnostykę należy rozpocząć bezzwłocznie. Diagnostyka problemów z płodnością powinna obejmować ocenę występowania owulacji, budowy narządu rodniego, drożności jajowodów oraz analizę nasienia. Niektóre z badań i metod leczenia tradycyjnie stosowanych w niepłodności nie ma obecnie uzasadnienia w praktyce lekarskiej np.: test postkoitalny lub datowanie endometrium. Istnieje wiele małoinwazyjnych metod diagnostycznych mających jednocześnie potencjał terapeutyczny jak HSG, cewnikowanie jajowodów i histeroskopia. Laparoscopia jest ważną metodą diagnostyczną, ale nie powinna być przeprowadzana

u wszystkich pacjentek. Do laparoskopii kwalifikują się kobiety z podejrzeniem endometriozy, niedrożności jajowodów lub zrostów otrzewnowych oraz w przypadku niewyjaśnionych problemów z płodnością trwających dłużej niż 3 lata (Pfeifer et al., 2015). Właściwa diagnostyka chorób w okresie starań o ciążę jest punktem wyjścia dla prawidłowo dobranej opieki nad ciężarną i opieki okołoporodowej. Umożliwia również właściwą opiekę w dalszym okresie życia i wczesną profilaktykę u potomstwa.

Bibliografia:

- Adamson, G.D. & Pasta, D.J. (2010). Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertility and Sterility*, 94, 1609-1615.
- Bosteels, J., Van Wessel, S., Weyers, S., Broekmans, F.J., D'hooghe, T.M., Bongers, M.Y. & Mol, B.W.J. (2018). Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12, Cd009461.
- Cholkeri-Singh, A. & Sasaki, K.J. (2015). Hysteroscopy for infertile women: a review. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 22, 353-62.
- Comhaire, F. & Mahmoud, A. (2013). An Update on Treatments and Interventions for Male Infertility, and the Role of Nutraceutical Food Supplementation. *Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences*, 3, 1-16.
- Dunselman, G.A., Vermeulen, N., Becker, C., Calhaz-Jorge, C., D'hooghe, T., De Bie, B., Heikinheimo, O., Horne, A.W., Kiesel, L., Nap, A., Prentice, A., Saridogan, E., Soriano, D. & Nelen, W. (2014). ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Human Reproduction*, 29, 400-12.
- Guerriero, S., Condous, G., Van Den Bosch, T., Valentin, L., Leone, F.P., Van Schoubroeck, D., Exacoustos, C., Installe, A.J., Martins, W.P., Abrao, M.S., Hudelist, G., Bazot, M., Alcazar, J.L., Goncalves, M.O., Pascual, M.A., Ajossa, S., Savelli, L., Dunham, R., Reid, S., Menakaya, U., Bourne, T., Ferrero, S., Leon, M., Bignardi, T., Holland, T., Jurkovic, D., Benacerraf, B., Osuga, Y., Somigliana, E. & Timmerman, D. (2016). Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 48, 318-32.
- Główny Urząd Statystyczny (2018). *Rocznik Demograficzny Głównego Urzędu Statystycznego*, Warszawa: Główny Urząd Statystyczny.
- Heffner, L.J. (2004). Advanced maternal age--how old is too old? *The New England Journal of Medicine*, 351, 1927-9.
- Johnson, N.P. & Hummelshoj, L. (2013). Consensus on current management of endometriosis. *Human Reproduction*, 28, 1552-1568.

- Kamphuis, E.I., Bhattacharya, S., Van Der Veen, F., Mol, B.W. & Templeton, A. (2014). Are we overusing IVF? *British Medical Journal*, 348, g252.
- Mohiyiddeen, L., Hardiman, A., Fitzgerald, C., Hughes, E., Mol, B. W., Johnson, N. & Watson, A. (2015). Tubal flushing for subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Cd003718.
- National Collaborating Centre For, W. S. & Children's, H. (2013). National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. *Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems*. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health.
- Osada, H., Kiyoshi Fujii, T., Tsunoda, I., Tsubata, K., Satoh, K. & Palter, S.F. (2000). Outpatient evaluation and treatment of tubal obstruction with selective salpingography and balloon tuboplasty. *Fertility and Sterility*, 73, 1032-6.
- Penzias, A., Bendikson, K., Butts, S., Coutifaris, C., Falcone, T., Fossum, G., Gracia, C., Hansen, K., La Barbera, A., Mersereau, J., Odem, R., Paulson, R., Pfeifer, S., Pisarska, M., Rebar, R., Reindollar, R., Rosen, M., Sandlow, J. & Vernon, M. (2017). Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. *Fertility and Sterility*, 108, 416-425.
- Pfeifer, S., Butts, S., Dumesic, D., Fossum, G., Gracia, C., La Barbera, A., Odem, R., Pisarska, M., Rebar, R., Reindollar, R., Rosen, M., Sandlow, J., Sokol, R., Vernon, M. & Widra, E. (2015). Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, 103, e44-50.
- Ratcliffe, A.A., Hill, A.G. & Walraven, G. (2000). Separate lives, different interests: male and female reproduction in the Gambia. *Bulletin of the World Health Organization*, 78, 570-579.
- Seval, M.M., Sukur, Y. E., Ozmen, B., Kan, O., Sonmezer, M., Berker, B. & Atabekoglu, C. (2016). Does adding endometrial scratching to diagnostic hysteroscopy improve pregnancy rates in women with recurrent in-vitro fertilization failure? *Gynecological Endocrinology*, 32, 957-960.