

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12), министерот за здравство донесе

**У П А Т С Т В О**  
**ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ**  
**ПРИ НЕПЛОДНОСТ**

**Член 1**

Со ова упатство се пропишува медицинско згрижување на неплодност.

**Член 2**

Начинот на згрижувањето на неплодноста е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

**Член 3**

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност за медицинското згрижување на неплодноста по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на згрижувањето, при што истото од страна на докторот соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

**Член 4**

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 07-6513/2  
07 ноември 2012 година  
Скопје

**МИНИСТЕР**  
**Никола Тодоров**

---

## НЕПЛОДНОСТ<sup>1</sup>

**МБД Упатства**  
**17.4.2009**

- Општо
- Причини за неплодност
- Иследување на неплодноста
- Третман на неплодноста
- Превенција на неплодноста
- Психосоцијални прашања
- Поврзани извори

### НЕПЛОДНОСТ

- Околу 15 % од сите двојки патат од неплодност во некој период од животот.
- Во најголем број случаи се работи за намалена фертилност (супфертилност), односно потребно е повеќе од една година да се забремени. Стерилитетот претставува комплетна неможност да се забремени и е релативно редок.
- 80-85% од двојките кои имаат сексуални односи без употреба на контрацепција ќе зачат во рок од една година. Од останатите, половина ќе зачат наредната година, без терапија.
- Кај 25% од случаите неплодноста е предизвикана од женскиот, а кај други 25% од машкиот фактор. Кај натамошни 25% причината е кај двајцата партнери, а кај останатите 25% таа останува непозната.

### ПРИЧИНИ ЗА НЕПЛОДНОСТ

- Најчестите причини за неплодност се овулаторна дисфункција (20-30%), тубарни проблеми(тубарен фактор-10-15%), ендометриоза(10-20%) и слаб квалитет на сперма (20-40%). Поретки се причините кои потекнуваат од матката и сексуалната дисфункција. Некои од причините за супфертилност се појавуваат дури по почетокот на третманот.
- Лошо третирани системски болести (на пример, дијабетес, епилепсија, инфламаторна цревна болест, целијакија) може да ја намалат плодноста.
- Прекумерно зголемена или намалена телесна тежина ја намалува плодноста, особено женската. Истовремено го зголемуваат ризикот за спонтан абортус.
- Прекумерно пушење ја нарушува функцијата на овариумите и го намалува квалитетот на спермата.
- Голем дневен внес на алкохол може да ја наруши продукцијата на сперма а, исто така, и да ја намали женската фертилност.
- Обично е тешко да се процени професионалната експозиција на ризични супстанции.
- Податоците за причините кои водат кон абнормална продукција на сперма се неадекватни.

---

<sup>1</sup> Во Република Македонија, дијагностиката и терапијата на неплодност, вклучувајќи ги донацијата на полови клетки, ембриони и сурогатство се посебно регулирани со Закон за биомедицински потпомогнато оплодување од 2008 година и соодветни правилници.

- Продукцијата на сперма може да е нарушена заради инфекција, хируршки зафат, траума или торзија на тестис или епидидимис, како и проблеми со спуштањето на тестисите.
- Обезноста го намалува квалитетот на спермата.
- Продукцијата на сперма може да е нарушена и од некои лекови како тестостерон, цитотоксични, некои антихипертензивни (калциум-блокатори) и долготраечки сулфалекови.
- Анаболните стероиди ја намалуваат продукцијата на сперма кај повеќето корисници и може да водат кон азооспермија.

### **Причини за женска неплодност**

- Нарушен развој на фоликулите
  - Синдром на полицистични овариуми (ПЦОС)
  - Хипогонадотропен хипогонадизам
  - Хиперпролактинемија
  - Хипотиреоидизам
  - Предвремено откажување на овариумите
- Ендометриоза
- Причини од страна на јајцеводите
  - Историја за пелвична инфламаторна болест (ПИБ)
  - Salpingitis isthmica nodosa
  - Историја за екстраутерина бременост
- Причини од страна на матката
  - Конгенитални аномалии
  - Миоми, особено субмукозни. Аденомиоза
  - Ендометријални полипи
  - Интраутерини атхезии (Asherman синдром)
- Сексуални проблеми
  - Вагинизам
  - Сексуални односи поретки од еднаш неделно

### **Причини за машка неплодност**

- Неспуштени тестиси
- Историја за орхитис
- Варикоцела
- Хормонални причини
  - Хипогонадотропен хипогонадизам
- Генетски причини
  - Промени на секс-хромозоми
  - Делесии на Y-хромозом
  - Хромозомски транслокации
- Оклузија на епидидимиси или vasa deferentia
- Спермални антитела
- Структурни абнормалности на спермата
- Сексуални проблеми
  - Ејакулаторна дисфункција
  - Импотенција

## ИСЛЕДУВАЊЕ НА НЕПЛОДНОСТА

- Иследувањата започнуваат после една година односи без контрацепција. Можно е и порано доколку двојката има релевантна историја (на пример, аменореја).
- Општиот лекар<sup>2</sup> треба да обезбеди анамнеза и да ги изврши прелиминарните иследувања врз основа на кои двојката може да биде упатена кај гинеколог, уролог или клиника специјализирана за третман на неплодност

### Прво ниво (здравствен дом, друга институција од примарна здравствена заштита)

- Иследувањата започнуваат во исто време за обата партнера и сите прелиминарни ивентигации мора да се направат (една причина не исклучува друга).
  - Општото здравје на обата партнера како и гинеколошката и сексуална историја.
  - Да се прашаат за каква било постојна болест од интерес, употреба на лекови и психосоцијална ситуација.
  - Опсегот и итноста на испитувањата зависи од медицинската историја и клиничките наоди.
  - Целта е да се утврди дали жената е овулаторна, дали матката е здрава, јајцеводите проодни, а квалитетот на спермата адекватен.
- Клиничкиот преглед е најважното иследување; изгледот на пациентот и градбата даваат добар дел од информациите за хормоналниот статус.
  - Крвен притисок, висина, тежина, телесна влакнетост и секундарни сексуални карактеристики.
  - Базична крвна слика, ТСХ, пролактин и останати базични лабораториски анализи се индицирани.
  - ПАП и тестирање за кламидија треба да се направат при гинеколошкиот преглед (**ннд-С**).
- Испитување од прва линија за да се верифицира овулаторност е одредување прогестерони во средина на лутеалната фаза; концентрација над 10nmol/l сугерира дека овулација се случила. Ирегуларен менструален циклус е индикација за натамошни иследувања (на пример, одредување на гонадотропините, андрогените, функцијата на кората на надбубрежната жлезда, метаболизмот на гликоза и инсулин).
- Испитување од прва линија за мажите е спермиограмот.
  - Ако резултатот е нормален, обично не се потребни натамошни испитувања.
  - Резултатот од спермиограмот може сигнификантно да варира зависно од времето на давање, така што абнормалниот резултат треба да се провери (повтори) по неколку месеци.
  - Нормален број на сперматозоиди е над 20ml, а нормален ејакулаторен волумен е над 2ml. Примерокот се смета за нормален ако над 25% од сперматозоидите покажуваат прогресивна подвижност или над 50% се мотилни. За евалуација на морфологијата на сперматозоидите се употребуваат стриктни морфолошки критериуми, но нивната сигнификантност при иницијалните иследувања е нејасна. Спермални антитела се одредуваат заедно со спермиограмот (MAR, Mixed Antiglobulin Reaction).
- Ако спермиограмот е абнормален или мажот има генитални симптоми, потребно е клинички преглед.
  - Мали и меки тестиси се јасно индикативни за иреверзибилно тестикуларно нарушување.
  - Варкоцелата е обично на левата страна и се гледа над тестисот како мека синкаста васкуларна дилатација.
  - Ултразвучен преглед на тестисите ќе открие структурни дефекти или тумори.

---

<sup>2</sup> Во Република Македонија - матичен гинеколог, кој е дел од ПЗЗ

## **Второ ниво (клиника за неплодност, болница - амбуланта)**

- Вагиналниот ултразвучен преглед дава информации за структурата и функционирањето на женските репродуктивни органи. При нејасни случаи физиолошки раствор може да се инсталира во кавумот на матката заради евалуација (хистеросонографија). Мешавина од воздух и физиолошки раствор може да се инсталираат во матката и јајцеводите за да се провери проодноста (хистеросалпингосонографија, ХССГ).
- Ако резултатот од ХССГ е абнормален, ако постои сомнеж за ендометриоза или историја за инфламаторна состојба, се индицира лапароскопија.
- Гонадотропните хормони се проверуваат во раната фаза на циклусот.
- Одредување на други хормони е потребно доколку се сомневаме на ендокрино-нарушување.
- Растот на фоликулот мора да се мониторира.
- Потребни се додатни иследувања доколку повторениот спермиограм е одново абнормален (ФСХ, ЛХ, тестостерон, кариотип, микроделеција на Y-хромозом).
  - Кај мажите хормоналните причини за неплодност се ретки.
  - ФСХ треба да се одреди при азооспермија или тешка олигоспермија. Покачен ФСХ сугерира тестикуларен дефект и тогаш се индицирани хромозомски иследувања. Клинефелтеров синдром или различни транслокации може да се идентификуваат. Микроделециите на Y-хромозомот предизвикуваат сериозни нарушувања на спермиограмот.
  - Нормален ФСХ и нормални тестис сугерираат оклузија на семиниферните тубули. Дијагнозата може да се потврди со тестикуларна биопсија.
- Пред да започне третманот на неплодноста, двојката мора да се скринира за инфекции (сифилис, В и С хепатитис, HIV).

## **ТРЕТМАН НА НЕПЛОДНОСТА**

- Третманот според конкретната причина, земајќи ги предвид желбите на двојката.
  - Некои двојки може да одберат да не се подложат на никаков третман, а за други адопцијата може да биде најдоброто решение.
  - Со третманот не треба да се започне прерано ако веројатноста за спонтано забременување сè уште е висока (ннд-**В**).
  - Најпрво, треба да се обрне внимание на факторите кои неповолно влијаат на фертилитетот, најважно проблемите со телесната тежина и пушењето.
  - На двојката треба да ѝ се даде реална проценка за резултатите од третманот.
- Во случај на овулаторна дисфункција резултатите од третманот се добри, доколку дијагнозата е точна.
  - Постојна ендокрина дисфункција, на пример, хипотиреоидизам, мора да се третира.
  - Ако овулаторната дисфункција е предизвикана од прекумерно зголемување или намалување на телесната тежина, најпрво треба да се постигне нормална тежина, па потоа да се отпочне медикаментозен третман.
  - Хиперпролактинемијата може успешно да се третира со медикаменти.

### **Хормонски третман**

- Третманот чија цел е индукција на овулацијата треба да се изведе од лекар со експертиза во третман на неплодноста.
- Кломифенот е најчесто употребуваниот лек за индукција на овулацијата (ннд-**А**).
  - Тој може да се користи кога серумскиот пролактин и гонадотропини се на нормални нивоа.

- Најчеста причина за ановулаторна неплодност е ПЦОС. Кај пациентки со ПЦОС и прекумерна телесна тежина може да се користи метформин како терапевтска алтернатива.
- Третманот со гонадотропини (ннд-А) се користи за пациентки кои биле нереспондивни на кломифен или се со дефицит на гонадотропини. Важно е третманот да се мониторира со ултразвук.
  - Третманот се изведува со најниската можна доза, со цел да созрее еден фоликул. Ретко е вредно да се продолжи со третман по 4 до 6 неуспешни циклуси.

### Хируршки пристап

- При третманот на неплодноста можно е да се вклучи и хирургијата.
  - Хируршки третман може да се употреби доколку супфертилноста е придружена со ендометриоза(ннд-С), но хирургијата не треба да се повторува непотребно.
  - Субмукозни и големи (над 6cm) интрамурални миоми треба да се отстранат.
  - Ласни оштетувања на јајцеводите треба да се корегираат, доколку не постои и друга причина за неплодност. Ако оштетувањето на јајцеводите е потешко, резултатите од хирургијата се слаби. Хирургијата, исто така, може да се користи како припрема за ИВФ(ннд-А). Салпингектомија при хидросалпингс може да ги зголеми шансите за успешна ИВФ.

### Инсеминација и ИВФ

- Причините за лош спермиограм често се непознати, затоа третманските опции за машкиот супфертилитет се малку. Доколку квалитетот на спермата е умерено влошен, се употребуваат инсеминација или ИВФ.
- За време на интраутерината инсеминација(ИУИ), спермата се инјектира во кавумот на матката. Пред тоа истата мора да се сепарира("измие“) од семиналната плазма. Во текот на истиот циклус може да се индуцира овулацијата за да се подобрат шансите за забременување(ннд-С).
- ИВФ, со сперма од партнерот или донаторска, може да се користи речиси кај сите типови неплодност. Последните години, интрацитоплазматската спермална инјекција(ICSI) стана метод на избор за третман на машката неплодност. Резултатите од ИВФ и ICSI зависат од возраста на жената, причината за третман, претходната историја на неплодност и бројот на претходните третмански обиди.

### Синдром на оваријална хиперстимулација (OHSS)

- Синдромот на оваријална хиперстимулација(OHSS) е најсериозната компликација од третманот на неплодноста.
  - При OHSS, одговорот на овариумите на хормонските медикаменти е екцесивен.
  - Сите медикаменти за индукција на овулација може да предизвикаат OHSS, но тој е многу редок со кломифен. OHSS е најчест кога GnRH-аналог се користи со гонадотропини.
  - Обично започнува 3 до 10 дена по давањето на хуманиот хорионски гонадотропин (hCG).
  - Симптомите се абдоминална болка, отекување и наузеа.
  - Ризикот е зголемен кај жени под 35-годишна возраст, мала телесна тежина и ПЦОС.
  - Ако се сомневаме на OHSS, прволиниско иследување е ултразвучниот преглед на овариумите; нивниот дијаметар е обично над 8cm, а кај тешката хиперстимулација има и асцит.
  - Раното упатување во болница или кај лекарот што ја третира е индицирано.

- Тешката OHSS може да биде асоцирана со тромбоемболички компликации, тешкотии во дишењето или бубрежна инсуфициенција.

## **ПРЕВЕНЦИЈА НА НЕПЛОДНОСТА**

- Репродуктивното здравје може да се подобри со превенција и оптимален третман на хламидијалната инфекција, одржување на нормална телесна тежина, разбирањето на ефектот на возраста врз фертилноста и воздржување од пушење. Покрај мерките за поддржување на здрав животен стил, потребно е и зголемување на сексуалната и едукацијата за (не)плодност.

## **ПСИХОСОЦИЈАЛНИ ПРАШАЊА**

- Најтешката задача која се исправа пред специјалистот за третман на неплодност е прашањето за сопирање на третманот. Сите иследувања и третмански опции кои се изведени треба внимателно да се објаснат на двојката. Во исто време и можните причини за неуспех. Потоа, треба да се процени и можноста за настанување на бременост без третман. Ако двојката така сака, треба да ѝ се дадат информации за адопција. По неуспешен третман, треба да се процени дали на двојката и треба психолошка поддршка и советување.
- Речиси, секој кој се соочува со неволна неплодност ќе доживее инфертилна криза од некој степен. Кога некој уште од детството чувствува дека имањето деца ќе биде дел од неговиот/нејзиниот живот, желбата за деца е интегрирана во самата личност. Напуштањето на ова надеж ќе предизвика криза. На личноста ќе треба да ѝ се дозволи да жали; останувањето без деца може да се спореди со жалоста за смрт на некој близок. Неволно бездетната личност ги губи неродените деца кои живееле во неговата/нејзината фантазија. Не постои почетна точка на оваа криза и двојката може да се соочи со неа во различно време. Исто така, и крајот на кризата е постепен.
- Неплодноста секако ќе предизвика различни чувства: срам, жал и чувство на безвредност и понижување. Чувството на безвредност е често како и одбивноста за надворешна помош за најинтимниот дел на животот на двојката. Тешко е да се справи со болката и тагата предизвикана од немање деца. Обата партнера треба да се охрабрат, поединечно или заедно, да барат нови вредности во животот.
- Третманот на неплодноста е и физички и психолошки оптоварувачки. Иако третманот цели кон позитивен исход, двојката може да има проблем да го надвлее тоа што може да предизвика конфликтни чувства кои само го влошуваат основниот проблем, т.е. неплодноста. Од двојката може да биде побарано да донесе тешки одлуки кои може да имаат далекусежни последици во нивните животи како и животите на детето родено како резултат од третманот, на пример, кога е потребна донација на сперма. Сепак, модерните третмански модалитети носат надеж и помош, и им помагаат на најголемиот број двојки да зачат.
- Неплодноста е психосоцијален проблем и кога се соочува со него, давателот на здравствена заштита не треба да се концентрира само на медицинските аспекти на проблемот. Потребна е професионална експертиза за да се препознаат контрадикторните чувства поврзани со можноста за забременување или посвојување, да се справи со чувствата на зависност на двојката од медицинскиот персонал и да се помогне околу можните сексуални проблеми на двојката како и чувствата на страв, вина, тага и загуба.
- Групите за поддршка може да се значајни. Овие групи примаат двојки кои минуваат низ иследувања и третман на неплодност, двојки кои зачнале како резултат на третман, посвоиле дете, започнале процес на посвојување или решиле да останат без деца.

## ПОВРЗАНИ ИЗВОРИ

### Кохранови прегледи

- Суплементација со антиоксиданти кај супфертилни мажи може да биде ефективна за подобрување на стапките на забременување и живородени од асистираната репродукција (ннд-С).
- Ралични тајминг техники може да бидат приближно еднакво ефективни за ИУИ кај супфертилни двојки (ннд-С).
- Не постојат доволно докази во поглед на стапките на забременување за да се препорача одреден протокол за поддршка на ендометриумот после ембриотрансфер (ннд-Д).
- Двојна ИУИ при стимулирани циклуси изгледа резултира со повисока стапка на забременување отколку единечна при третман на супфертилни двојки со сперма од мажот (ннд-В).
- Употребата на single embryo transfer при свеж ИВФ-циклус резултира со пониски стапки на живородени во однос на double embryo transfer, но последователните трансфери на смрзнати ембриони изгледа даваат исходи компарабилни со еден свеж циклус со double embryo transfer(ннд-А).
- Третманот со метформин пред или за време на асистираните репродуктивни техники (ИВФ или ICSI) изгледа не е ефективен за зголемување на стапките на живородени кај жени со ПЦОС, но, сепак, може да го намали ризикот од хиперстимулација (ннд-Д).
- Уринарниот hCG како тригер на овулација кај ановулаторни жени третирани со кломифен цитрат спореден со нетретирани можеби не ја зголемува стапката на живородени деца (ннд-С).
- Спермалната перфузија на јајцеводите може да е поефективната опција отколку ИУИ за двојки со необјаснета супфертилност (ннд-С).
- Најголемиот број деца родени после ИВФ може да се здрави иако ризиците од близначна бременост, прематурно раѓање и ниска родилна тежина се зголемени(ннд-С).
- Лутеалната поддршка со hCG или прогестерон после асистирана репродукција резултира со зголемени стапки на забременување. hCG не обезбедува подобри резултати од прогестеронот, а е асоциран со зголемен ризик од ОНСС кога се користи со GnRHа (ннд-А).
- Перфузијата на јајцеводите со контрасти растворливи во масти изгледа е ефективно за зголемување на шансите за забременување и живородени деца, наспроти не-интервенирање кај жени со неплодност (ннд-А).
- ИУИ може да не е ефективен третман за цервикален фактор (слаба или недоволна слуз) споредено со темпиран однос или експектативен менаџмент (ннд-С).
- Стапките на забременување може да се зголемат со употреба на гонадотропини за машка неплодност (ннд-С).
- Гонадотропините изгледа се најефективните лекови кога ИУИ се комбинира со оваријална хиперстимулација (ннд-В).
- Не постојат доволно докази за ефективноста на ИУИ споредена со темпирани односи за машка супфертилност (ннд-Д).
- Обезболувањето веројатно не е ефективно за време или непосредно по ХСГ, но може да ја намали болката 30 минути после процедурата (ннд-С).
- Кoadминистрација на рекомбинантен лутеинизиращки хормон(rLH) со rFSH кај надолно регулирани со GnRHа циклуси не резултира со повеќе живородени деца во споредба со циклуси само со rFSH (ннд-А).
- Лапароскопската салпингектомија ги зголемува шансите за забременување кај жени со хидросалпингси кои треба да одат на ИВФ (ннд-А).
- Супресијата на овулацијата не е ефективна кај супфертилни жени со ендометриоза кои сакаат да забременат (ннд-А).
- Интравенозен HES е ефективен во превенцијата на тешка ОНСС кај високоризични жени, компариран со плацебо (ннд-А).



- Изгледа дека нема разлика по однос на фертилитетната ефикасност ако миомите се отстранат лапароскопски наспрема лапаротомиски, иако доказите се лимитирани (ннд-**D**).
- ИУИ ги зголемува стапките на живородени деца и на забременување споредено со цервикална инсеминација при стимулирани циклуси и употреба на криопрезервирана сперма за донација (ннд-**A**).
- Нискодозажен аспирин веројатно е неефективен за зголемување на стапките на забременување и живородени деца кај жени кои ќе се подложат на ИВФ (ннд-**C**).
- Не постојат доволно докази за заклучок за релативните предности и мани на различни хируршки техники за третман на тубарната неплодност (ннд-**D**).

### Други сумарни докази

- Не постојат доволно докази за да се процени ефикасноста на третманот на супклинички варикоцели за да се намали машката неплодност (ннд-**D**).
- Жени кои биле подложени на индукција на овулација заради неплодност изгледа имаат зголемен ризик за оваријален канцер, но ова може да е заради општо покажаниот ризик кај жените со неплодност, а не заради медикаментите за индукција (ннд-**D**).
- Дискриминативниот капацитет на титрите на хламидија-антитела со ЕЛИСА, микроимунофлуоресценца или имунофлуоресценца во дијагнозата на тубарна патологија може да е споредлив со оној на ХСГ (ннд-**C**).
- Дискриминативните можности на посткоиталниот тест може да се слаби (ннд-**C**).
- Изведувачето на SPA може да е недоволно за селектирање пациенти за третман со ИВФ (ннд-**C**).
- Речиси две третини од жените со леомиоми на утерус и инаку необјаснета неплодност може да забременат после миомектомија, но не постојат податоци кои ги споредуваат миомектомијата и експектативниот менаџмент (ннд-**C**).

## ЛИТЕРАТУРА

### Клинички практични прегледи

1. De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. Lancet 2010 Sep 11;376(9744):911-21. **PubMed**
2. Sutcliffe AG, Ludwig M. Outcome of assisted reproduction. Lancet 2007 Jul 28;370(9584):351-9 **PubMed**
3. Balen AH, Rutherford AJ. Management of infertility. BMJ 2007 Sep 22;335(7620):608-11 **PubMed**
4. Balen AH, Rutherford AJ. Managing anovulatory infertility and polycystic ovary syndrome. BMJ 2007 Sep 29;335(7621):663-6 **PubMed**

Authors:

Aila Tiitinen

Article ID: ebm00567 (025.055)

© 2012 Duodecim Medical Publications Ltd

1. **EBM Guidelines, 17.04.2009, www.ebm-guidelines.com**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на четири години.**
3. **Предвидено е следно ажурирање до март 2013 година.**