

Індукція овуляції при різних варіантах ановуляторного безпліддя

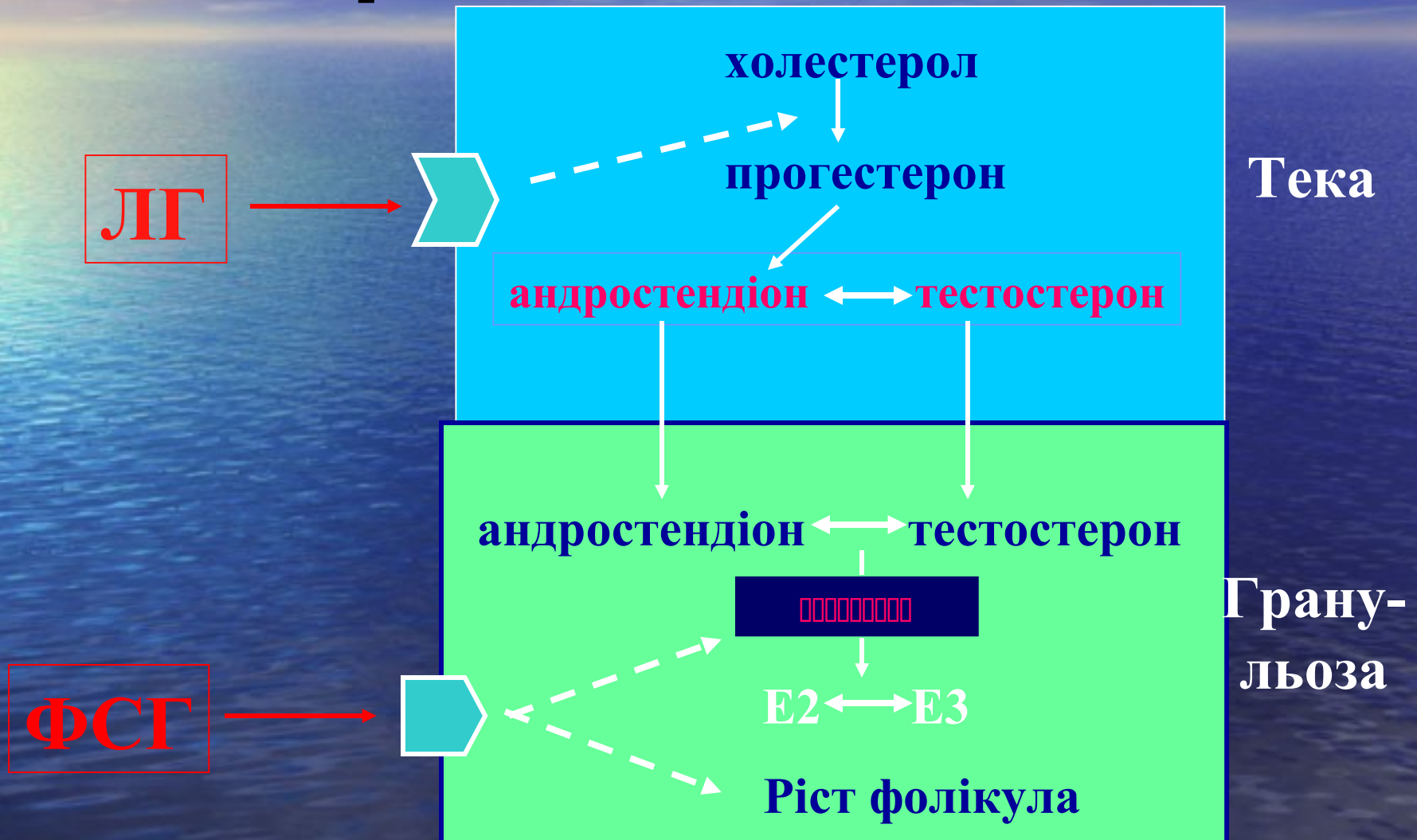
Стрелко Г.В.

**Кафедра акушерства та гінекології №1
НМАПО**

Клініка генетики репродукції "ВІКТОРІЯ"

Київ, 2009

Теорія двох клітин, двох гонадотропінів



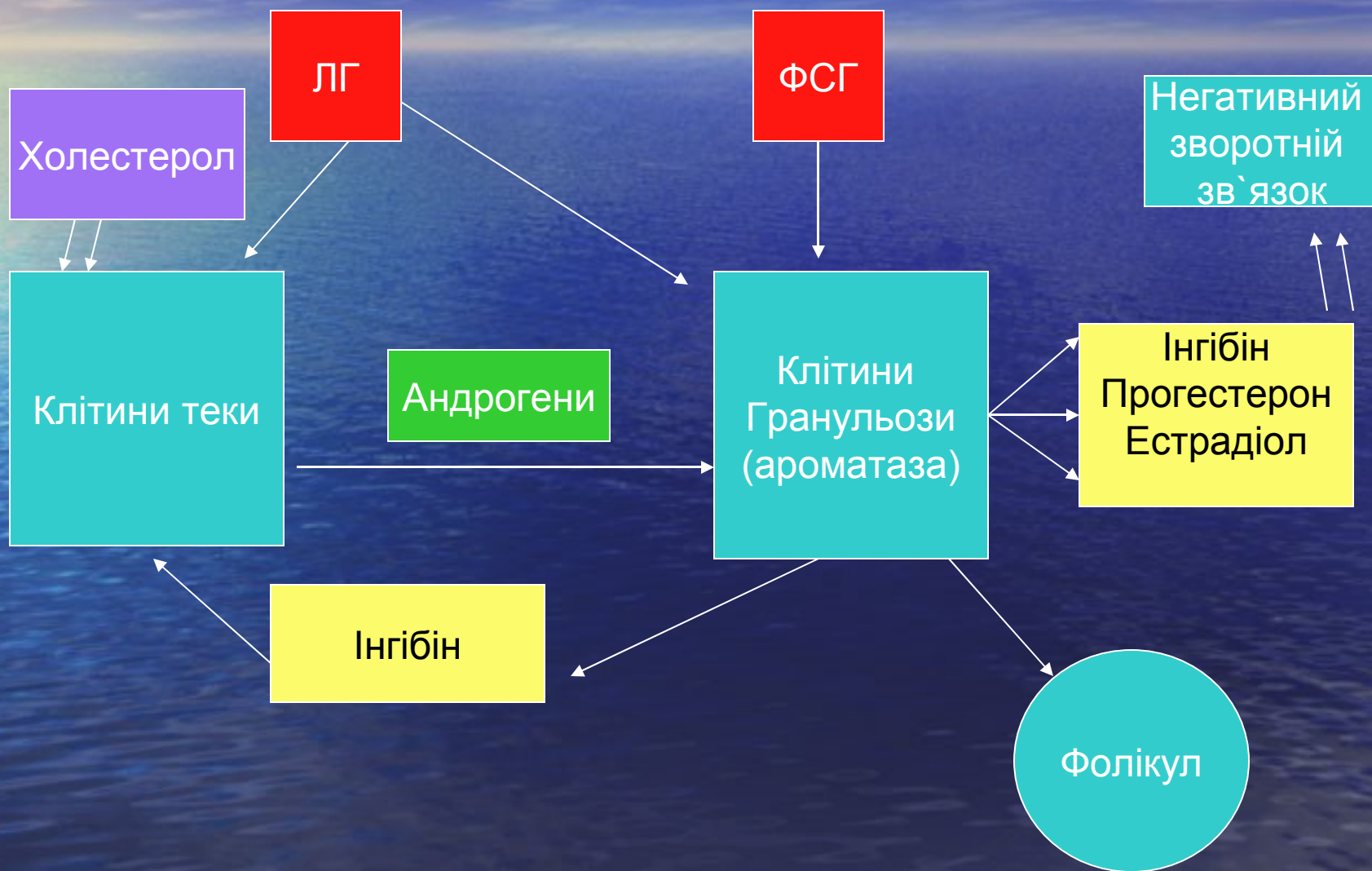
Роль ЛГ та ФСГ при фолікулогенезі

- Класична теорія, «два типи клітин – два типи гонадотропінів» (Hillier et al., 1994), ЛГ впливає на клітини теки зріючого фолікула та активує синтез андрогенів. Діяльність клітин гранульози регулюється ФСГ. ФСГ активує ароматазну активність, що приводить до конверсії андрогенів в естрогени. Згідно цієї теорії функція клітин теки та гранульози регулюються окремо за допомогою ФСГ та ЛГ.

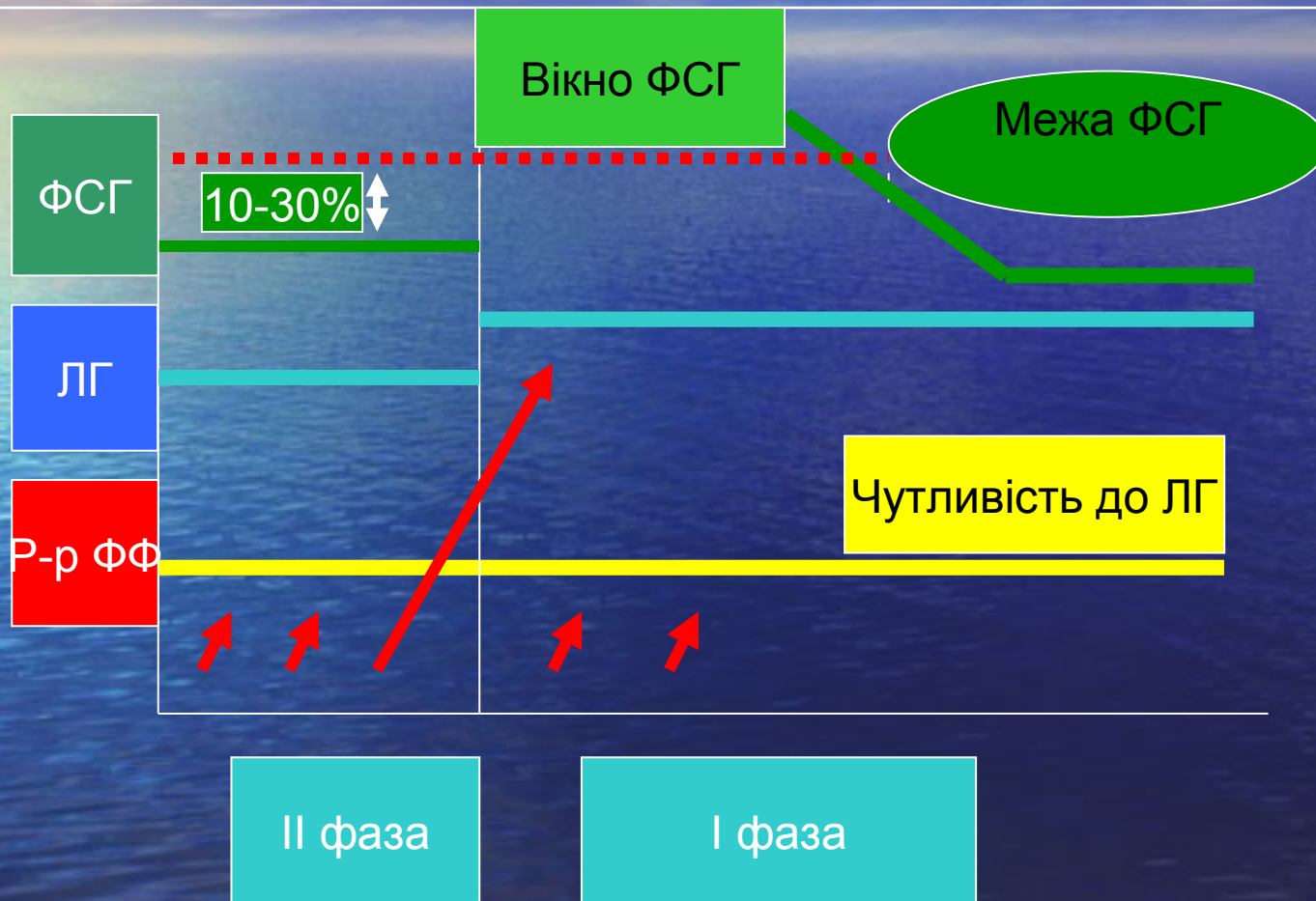
Роль ЛГ в фолікулогенезі

- ЛГ ініціює локальну продукцію інгібіну Б та факторів росту (ІПФР)-I та ІПФР-II, що відіграють важливу роль в дозріванні фолікулів (Huang et al., 1994).
- ФСГ- залежна активність може бути повністю замінена на ЛГ після набуття клітинами ранульози достатньої кількості рецепторів до ЛГ – це розмір фолікула близько 14 мм (Filicori et al., 2002)
- ЛГ відіграє важливу роль в виборі домінантного фолікула. Ця гіпотеза базується на спостереженні, що після піку ЛГ в середині циклу, в клітинах гранулези зупиняється мейоз (Shoham et al., 1995)
- Фолікул, що розвивається, має спеціальні вимоги до впливу ЛГ, без яких нормальний розвиток зупиняється (Hillier et al., 1994). Дане спостереження дало початок концепції «стелі ЛГ»: найвищий рівень ЛГ може бути вищим у фолікулах більшого розміру та меншим у менших фолікулах. Збільшення ЛГ - рост домінантного фолікула (бо для нього «стеля ЛГ» буде вище) та дегенерації інших фолікулів (будуть мати нижчий рівень «стелі ЛГ») (Filicori et al., 2003a)

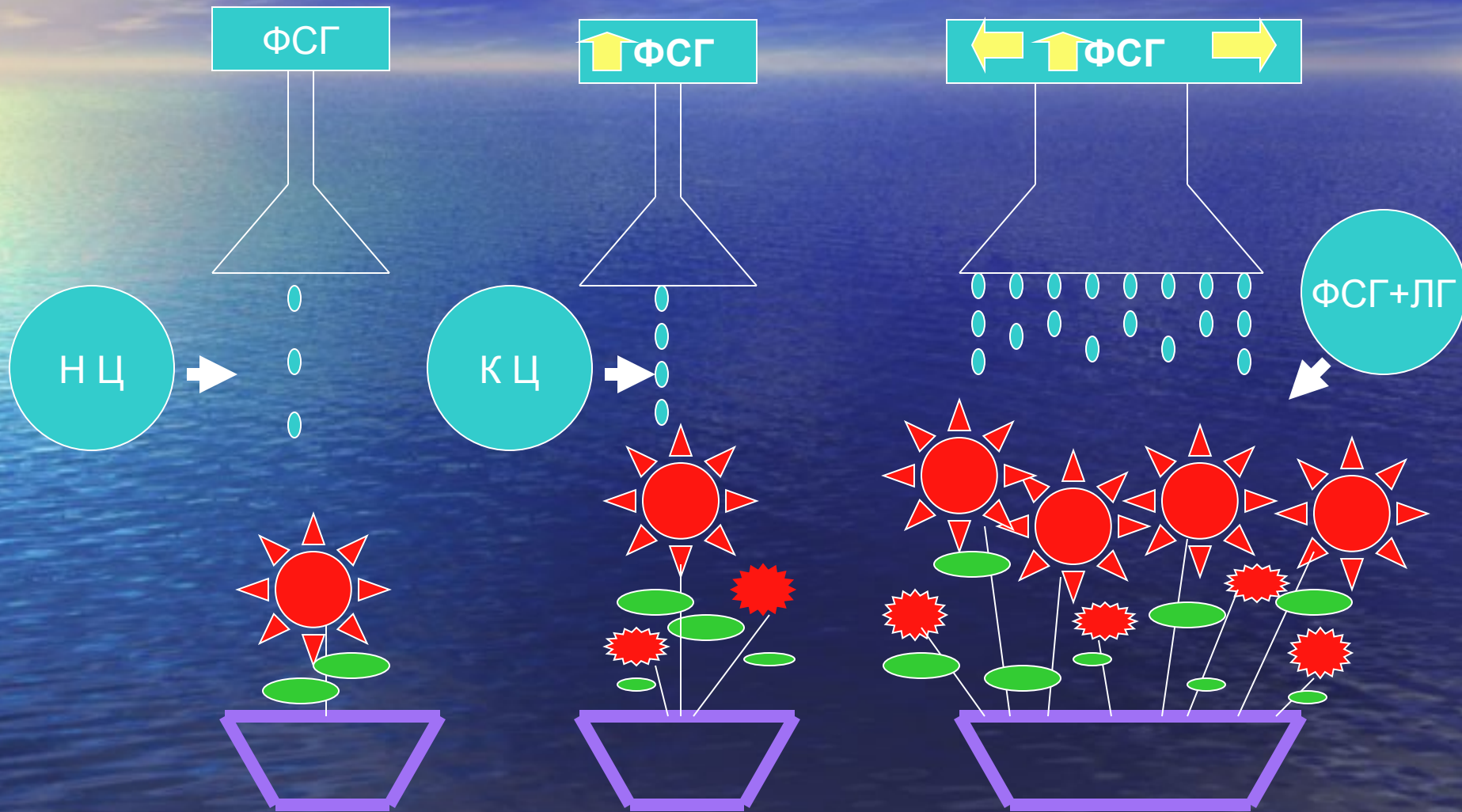
Роль ФСГ та ЛГ у фолікулогенезі



Теорія "межі", "вікна" ФСГ та "стелі" ЛГ



Чому та як ростуть фолікули???



Види ановуляції згідно WHO

1	Недостатність гіпоталамо-гіпофізарної системи	Аменорея, \square E 2, ФСГ, ЛГ, Прл, відсутні об'ємні утворення
2	Дисфункція гіпоталамо-гіпофізарної системи	Дисменорея, наявність синтезу E2, нормальні рівні ФСГ, Прл
3	Виснаження яєчників	Аменорея, \square E 2, ФСГ, ЛГ, норм. Прл, відсутні об'ємні
4	Вроджені або набуті вади статевого тракту	Утворення Аменорея, в тому числі при ЗГТ
5	Гіперпролактинемія з наявністю об'ємних утворень гіпоталамо-гіпофізарної зони	Дисменорея, Прл., наявність об'ємних утворень гіпоталамо-
6	Гіперпролактинемія без об'ємних утворень гіпоталамо-гіпофізарної зони	гіпофізарної зони Дисменорея, Прл., без об'ємних утворень гіпоталамо-гіпофізарної зони
7	Аменорея при нормальному рівні пролактину та з наявністю об'ємних утворень гіпоталамо-гіпофізарної зони	Дисменорея, наявність синтезу E2, нормальні або знижені рівні ФСГ, Прл

Показання до індукції овуляції (РАРЛ, 2004)

- СПКЯ (II тип згідно WHO)
- Гіперпролактинемія (V, VI тип згідно WHO)
- Гіпогонадотропний гіпогонадизм (I тип згідно WHO)
- Ановуляція/олігоовуляція
- Безпліддя неясного генезу
- Для регламентації часу овуляції
- Недостатність II фази
- Порушення функції щитовидної залози
- ВМІ
- Ендометріоз

Фактори, що знижують ефективність індукції овуляції

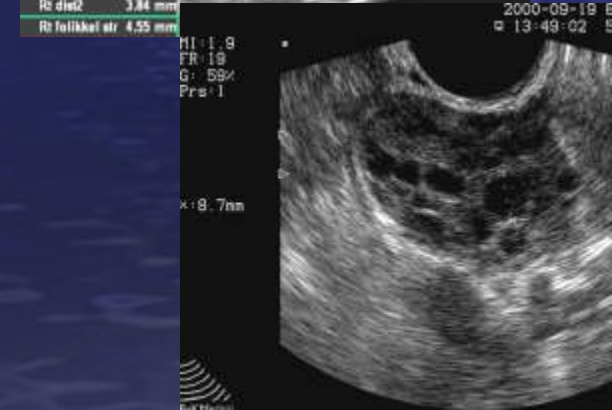
- Порушення структури ендометрію (гіперплазії, поліпи, сінехії)
- Генетичні (анеуплоїдії)
- Імунологічні (АФА синдром, НК активність...)
- Зниження здатності сперматозоїдів до запліднення
- Стан маткових труб
- Вогнища ендометріозу
- Вік
- Ожиріння
- Спосіб життя

Принципи стимуляції овуляції

- Вибір оптимальної стартової дози (що є більше порогової)
- Достатня тривалість стимуляції ("вікно" ФСГ)
- Додавання ЛГ певним категоріям пацієнток
- Адекватний моніторинг (УЗД та гормональний)
- Запобігання ускладнень

Стратегія стимуляції: кількість антральних фолікулів, чутливість до ФСГ, біодоступність ФСГ

- Яєчники (кількість антральних фолікулів - АФ)
- Анамнез
Вік, тривалість м/циклу (АФ)
- Ендокринні
ФСГ (АФ), ФСГ рецепт. поліморфізм
- ІМТ (біодоступність)

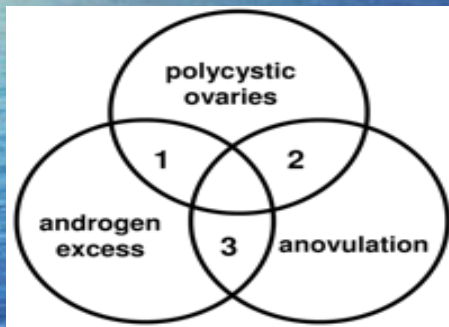


СПКЯ (тип ІІ згідно ВООЗ)

- Частота виявлення СПКЯ в популяції залежить від діагностичних критеріїв:
- При застосуванні критеріїв **NIH** – це близько 7%;
- При застосуванні більш сучасних **Роттердамських** - до 20-25% (серед білих жінок Великобританії);
- Серед деяких популяції симптоми, що притаманні СПКЯ знаходять в 52% (емігранти з південної Азії);
- Не всі пацієнтки з ПКЯ мають відповідні клінічні та БХ ознаки: до 20 % жінок з ПКЯ не мають жодних клінічних симптомів.

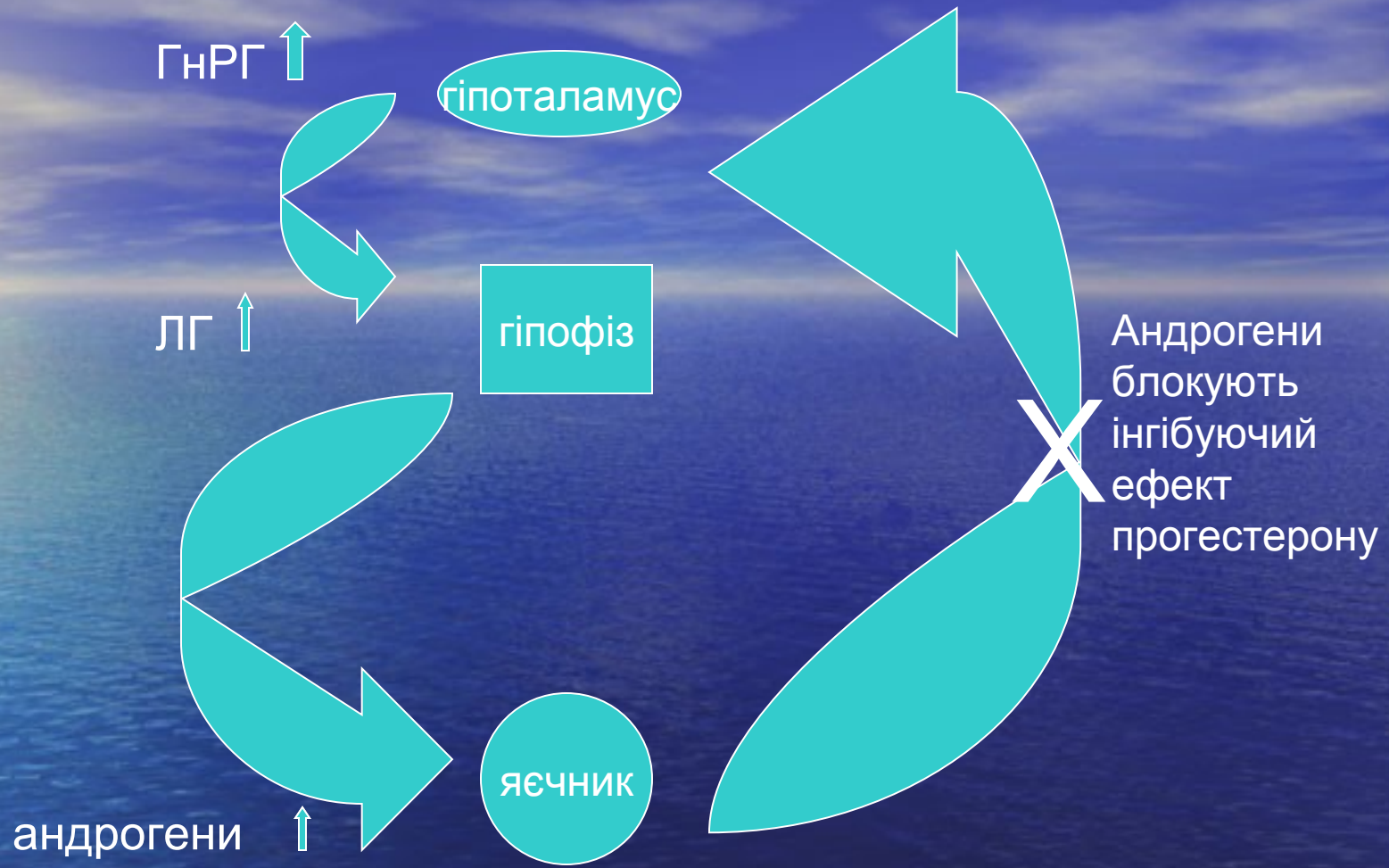
Діагностичні критерії СПКЯ (Роттердам, ESHRE/ASRM, 2003)

Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 2004; 19:41-7.



- **1 – гіперандрогенія**
(клінічна або БХ) у жінок з **регулярним циклом** та **полікістозними яєчниками** (УЗД)
- **2 – хронічна ановуляція** та **полікістозні яєчники** при відсутності ознак гіперандрогенії
- **3 – 1990 NIH критерії:** **гіперандрогенія** та **ановуляція**





Диференційна діагностика СПКЯ

1. Гіперпролактинемія

- Виражена менструальна дисфункція
- Відсутність ознак гіперандрогенії

2. Вроджена гіперплазія надниркових залоз

- Рівень 17-гідроксіпрогестерону більше 200 нг/дл в ранню фолікулярну фазу
- Після введення високої дози АКТГ(250 мкг) плазматичний рівень 17-гідроксіпрогестерону менше ніж 1000 нг/дл

Диференційна діагностика СПКЯ

3. Пухлини яєчників та надниркових залоз

- Плазматична концентрація тестостерону більша ніж 150 нг/дл
- Пухлини надниркових залоз: плазматична концентрація ДГЕА-с більше, ніж 800 мкг/дл
- **Низький рівень ЛГ**

4. Синдром Кушинга

5. Медикаменти: даназол; КОК

Діагностичні параметри, що доцільно вивчати при СПКЯ

- Тест на вагітність
- Виключення пухлин або гіперплазії надниркових залоз
- Тестостеронемія, клінічні прояви гіперандрогенії
- Рівні E2, Пр, ФСГ, ЛГ, Пролактину
- Ліпідний профіль
- Тест толерантності глюкози
- Рівень гормонів щитовидної залози
- УЗД-ознаки полікістозних яєчників

“МЕНЕДЖМЕНТ” СПКЯ

Нормалізація ваги та фізичні навантаження

Медикаментозне лікування

- Антиестрогени (кломіфен-цитрат, тамоксифен, і т.п.)
- Зворотні інгібітори ароматаз (летрозол, анастразол)
- Гонадотропіни: сечові, рекомбінантні
- Препарати, що збільшують чутливість до інсуліну (метформін, розіглітазон, траглітазон)
- Адьювантна терапія (дексаметазон, естрогени)

Хірургічне лікування

Симптоматичне лікування

- Акне, гірсутизм – антиандрогени
- НМЦ – прогестини, КОК

Ожиріння та індукція овуляції при СПКЯ

- Від **30 до 60 % жінок з СПКЯ** - надлишок ваги часто по андрійдному типу
- Резистентність до кломіфену
- Потребують більшої дози гонадотропінів (навіть незначне ожиріння – ІМТ 25-28 – збільшує загальну дозу на 50%)
- Гіперінсулінемія може приводити до порушення дозрівання фолікулів
- Знижує вірогідність овуляції, настання та виношування вагітності
- Лептин, що виробляється адіпоцитами, пригнічує нейропептид Y, що є інгібітором ГнРГ. Збільшення лептину = збільшення ЛГ (30% при СПКЯ мають збільшений рівень лептину)

Вроджені вади розвитку та ожиріння (ІМТ $30 >$ кг/м² (Fertil. Steril., 2008))

- Дефект передньої черевної стінки \square 3,3 рази;
- Дефект нервової трубки \square 2,7 разів;
- Серцево-судинні дефекти \square 2,0 рази;
- Множинні вроджені вади розвитку \square 2,0 рази.



Зниження маси тіла при СПКЯ та ожирінні



Медикаментозна індукція овуляції

- Антиестрогени (Кломіфен, Тамоксіфен)
- Інгібітори ароматаз (Летрозол)
- Гонадотропіни
- КОК - відміна

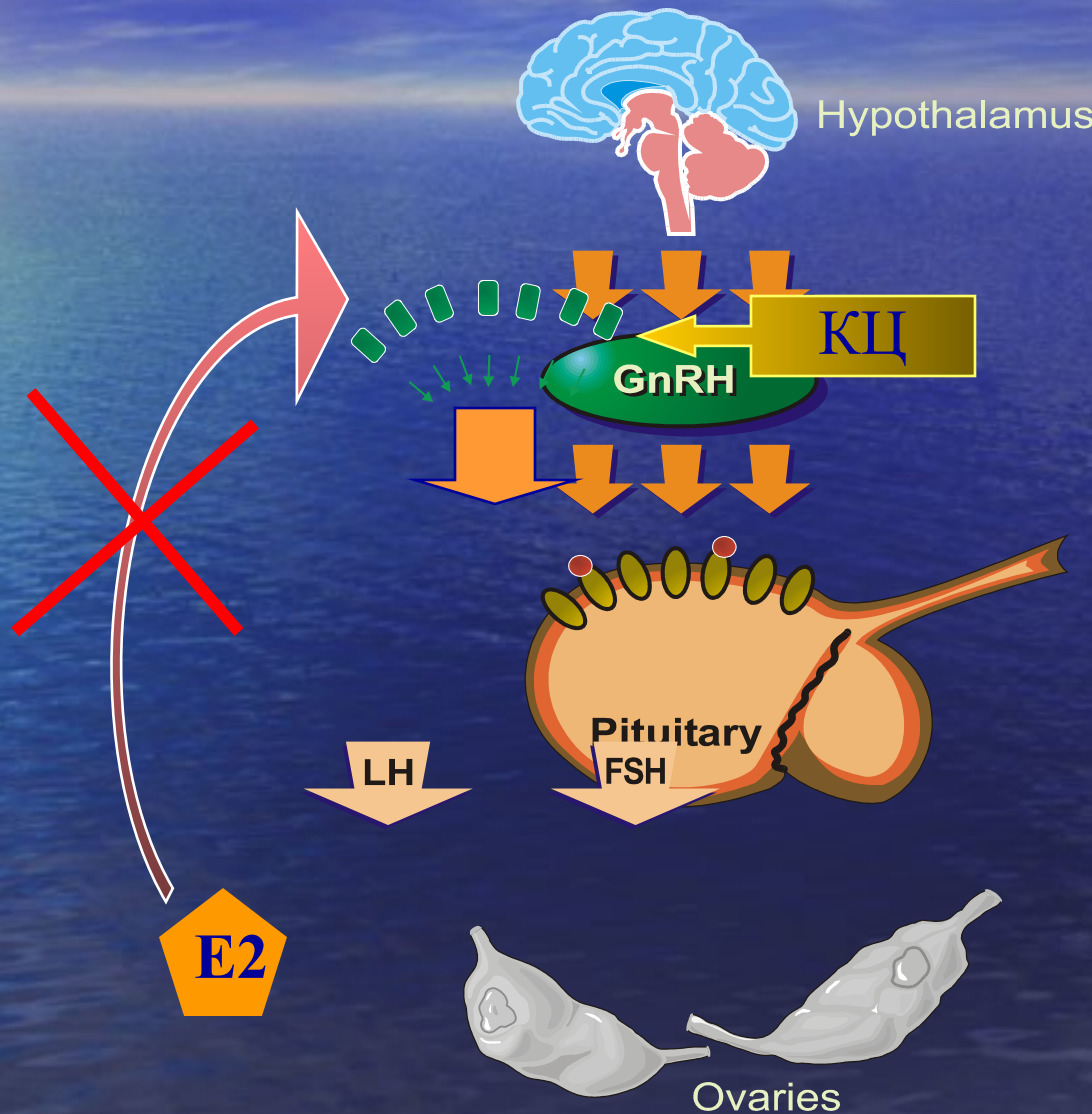
Антиестрогени (Кломіфен цитрат)

- Синтезовано в 1956 році
- Клінічне застосування з 1967 року
- Нестероїдна речовина з антиестрогенною активністю (спорідненість з діетільбестролом)
- Розроблявся як протизаплідний препарат
- Овуляція – 70-80%, вагітність – 40%, 75% з тих, хто завагітнів – перші 3 місяці.
- Овуляція при більшому розмірі фолікула, ніж в натуральному циклі або на гонадотропінах, майже ніколи – перші 2-3 дні після відміни.

КЦ – суміш 2 стереоізомерів

- Енокломіфен – активніший стимулятор, концентрація швидко збільшується та знижується
- Цукломіфен – повільне виведення (до 1 міс.)
- 85% введеної дози виводиться за 6 днів

Механізм дії КЦ (↑↑↑ частоти імпульсів ГнРГ)



Динаміка росту фолікулів при застосуванні КЦ (Fertility and Sterility, Vol. 91, No 2, 2009)

- Середня швидкість росту фолікулів **1,69 ± 0,02 мм/день** (нат. цикл – 1,42 ± 0,05 мм/день)
- Інтервал від періоду селекції домінантного фолікула (прибл. діаметр 10 мм) до овуляції **5,08 ± 0,07 днів** (нат. Цикл – 7,16 ± 0,23 днів)
- Середній діаметр овуляторного фолікула зменшується з віком

СС 50-100 мг



ДМЦ

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17



УЗД



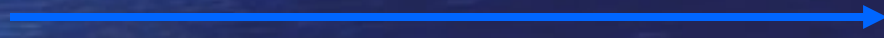
УЗД, Ø фол. < 17-19 мм



УЗД

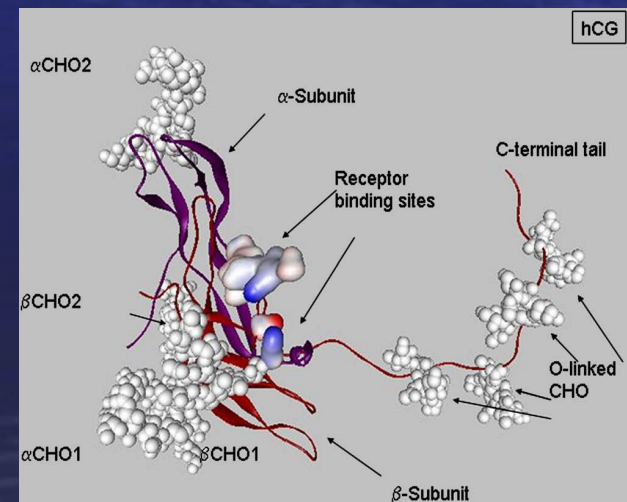
**Ø фолікула
20мм**

**5 - 10 тис.
МО ЛХГ**



Тригер овуляції (тривалість піку ЛГ) 5 – 10 тис. Од/дії

- Натуральний цикл (48,7 +/- 9,3 години ЛГ та ФСГ)
- ЛХГ прикл.: **Хорагон, Прегніл, Профазі** (більше 24 годин інколи до 6 днів, більше ЛГ)
- Рекombінантний ХГ прикл. **Овітрел** (22 год.)
- Рекombінантний ЛГ – прикл. **Люверіс** (22 – 36 год.)
- ГнРГ (24-36 годин, ЛГ та ФСГ)
**Декапептил,
Діферілін, Бусерін, і т.д.**



Моніторинг при стимуляції КЦ

- **Перед початком стимуляції (2-5 д.м.ц.)**
 - *виключення функціональних та органічних утворень яєчників*
 - *визначити відповідність УЗД картини фазі циклу*
- **Через 2-3 дні після останньої таблетки**
- **Повторно через 2-3 дні при додатковому застосуванні гонадотропінів або недостатньому розмірі фолікулів**
- **Для констатації факту овуляції після призначення ЛХГ**

Оцінка ефекту від застосування стимулюючої терапії

№	Фаза циклу	Ендо-метрій	Структ у-ра	Розмір фолікулів	День КЦ
1	Десквамація 1-5 д.м.ц.	2-4 мм	набряк	3-7 мм	- 2 / +3
2	Рання проліферативна 7 – 8 д.м.ц.	3 – 6 мм	тришарова	7 – 9 мм	+ 5 - 6
3	Середня проліфераитивна 10 д.м.ц.	7 – 10 мм	тришарова	14-15 мм	+10 - 11
4	Пізня проліферативна 14 д.м.ц.	10-13 мм	Тришарова	19 – 22 мм	+14 – 15
5	Секреція 18	10 – 13	Гіперехо	Жовте	+18 -20

Ускладнення при застосуванні КЦ

- Приливи – 10%
- Коливання настрою, головний біль – 1%
- Тазові болі – 5,5%
- Нудота – 2%
- Розмитість контурів предметів, спалахи світла, скотоми – 1,5%
- ↓ якість цервикального слизу внаслідок антиестрогенного ефекту

Відсутність адекватної реакції на КЦ можна передбачити:

- При більш виражених порушеннях циклу або вторинній аменореї
- ІМТ > 30 кг/м²
- Середній об'єм яєчників > 8 см³ (N – 3 см³)
- Рівень ЛГ > 10 МО/л
- Високий рівень андрогенів
- Частіше в 2-3-му циклі у порівнянні з першим циклом стимуляції овуляції

Звернути увагу!

- Наявність рідини в черевній порожнині не є прямою ознакою овуляції, тільки зменшення та змінення структури домінантного фолікула!!!
- Виражена невідповідність структури ендометрія та домінантного фолікула – перехід на стимуляцію летрозолом або гонадотропінами
- Не всі фолікули можуть овулювати, НЕ повторювати ЛХГ!!!

Причини ненастання вагітності при застосуванні кломіфену

- Антиестрогенна дія кломіфену:
 - ендометрій (дуже тонкий ендометрій)
 - цервикальний слиз (збільшення в`язкості, що поруше пенетраційну здатність сперматозоїдів)
- Зниження якості яйцеклітин (збільшення частоти хромосомних аномалій, Wramsby та ін.)
- Збільшення базального рівня ЛГ
- Кломіфенрезистентність

Ад`ювантна терапія при стимуляції овуляції

- Застосування естрогенів (пр. Прогінова або Дівігель) по 2-6 мг/добу при невідповідності розмірів фолікулів та ендометрію – КЦ!
- Дексаметазон (0,5 мг) – при гіперандрогенії
- Достінекс при збільшенні рівня Пролактину
- КОК в якості підготовки до ІО, особливо при високих рівнях ЛГ та андрогенів

Гормональні контрацептиви (з антиандрогенними властивостями)

	Контроль ($n=29$)	Діане-35 – 3 м. ($n=29$)
ФСГ мМО/мл	5.8 ± 1.2	5.5 ± 1.4
ЛГ мМО/мл	10.3 ± 4.0	5.0 ± 1.7
Тесто Нг/мл	0.76 ± 0.2	0.44 ± 0.16

Застосування медикаментів, які впливають на чутливість до інсуліну

- Метформін
- Розіглітазон
- Троглітазон
- Д-хіро-інозітол



**Питання про довготривале
застосування як індукторів овуляції
обговорюється** (↓ ризик СГЯ,
мультіфолікулярної реакції)

Метформін

- Вперше був застосований в 1957 році для лікування діабету II типу
- Зменшує ендогенну продукцію глюкози шляхом пригнічення глюконеогенезу
- Збільшується чутливість до інсуліну периферичних тканин
- Знижує базальний рівень інсуліну не викликаючи гіпоінсулінемії
- Призначення метформіну в дозі 500 мг 3 рази на день на протязі 4-8 тижнів, призводило до відновлення овуляції у 65,7% — 90% кломіфен-резистентних пацієнток; вагітність наступила в 20% випадків
- Зниження гіперінсулінемії приводить до зменшення рівня андрогенів

Порівняння відсотка народження дітей в залежності від варіанту індукції овуляції

ІМТ (кг/м ²)	Кломіфен	Метформін	Кломіфен + метформін
< 30	36.8%	8.8%	36.9%
30–34.9	19%	13.3%	20.8%
35 та >	16.4%	3.8%	22.9%
Всього	22.5%	7.2%	26.8%

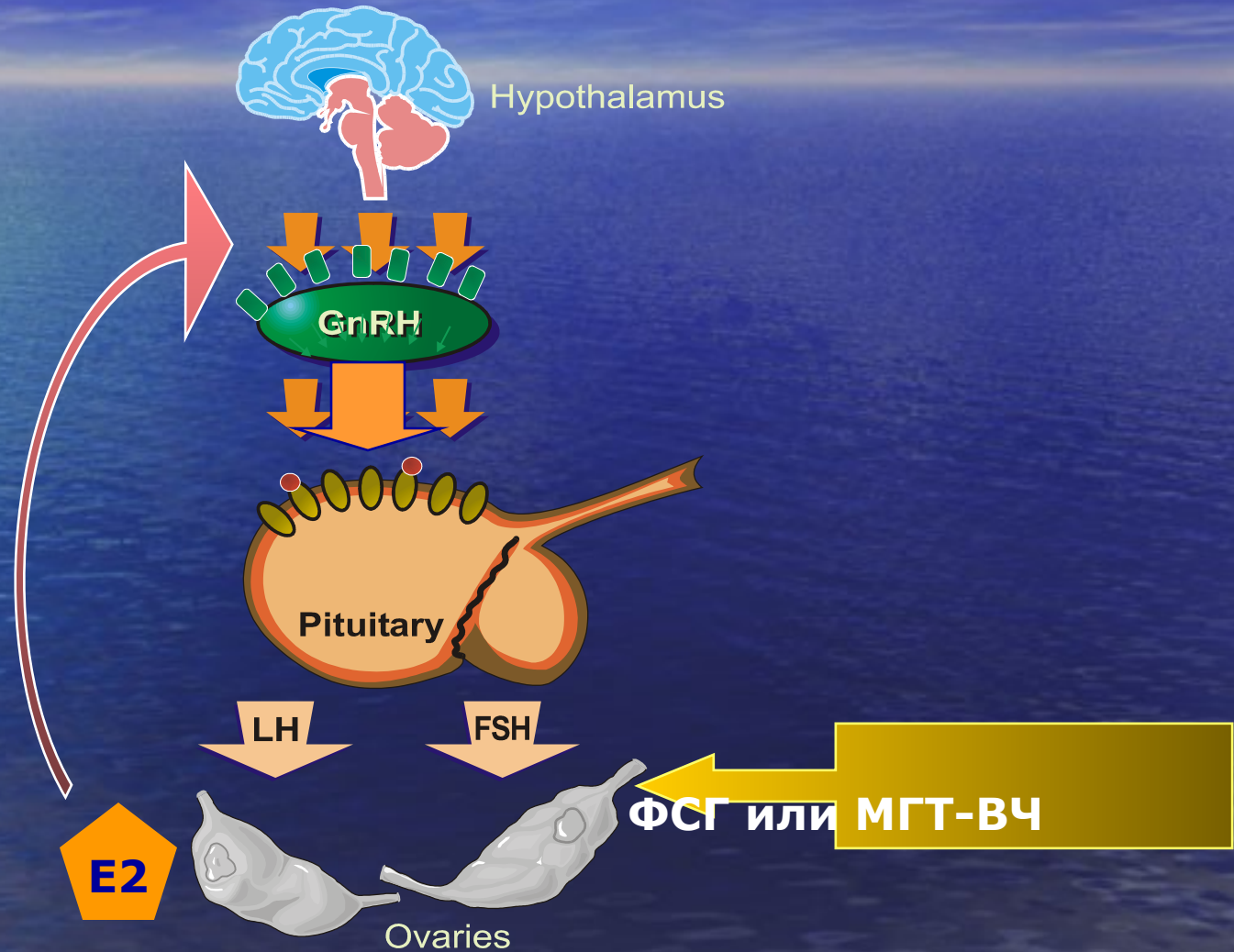
МЕТФОРМІН

- *Не приводить до суттєвого зниження маси тіла*
- *Не впливає на рівень ФСГ*
- *Знижує рівень ЛГ та нормалізує співвідношення ЛГ/ФСГ незалежно від наявності порушення цукрової кривої*
- *Зниження ЛГ та нормалізація співвідношення ЛГ/ФСГ інтенсивніше відбувається у пацієнток з нормальною вагою*

Сполучення КЦ з гонадотропінами

- Кломіфенорезистентність
- Виражений антиестрогенний ефект КЦ (особливо, при високих дозах)
- Зниження вартості лікування у порівнянні з протоколами виключно на гонадотропінах
- Протоколи з метою суперовуляції (IVF)

Механізм та місце дії гонадотропінів



ГОНАДОТРОПІНИ

Сечові (ФСГ) – (прикл. – Бравель)

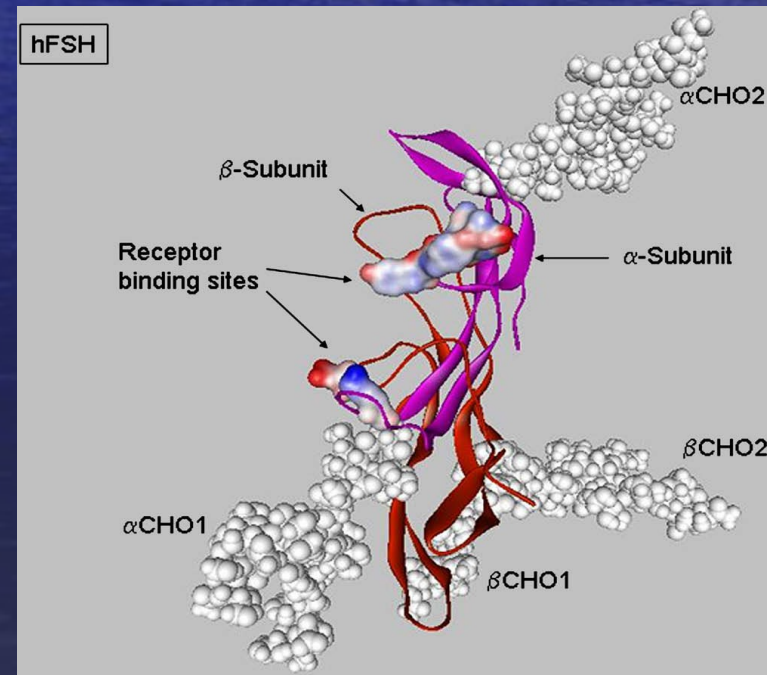
Сечові (ФСГ + ЛГ) – (прикл. – Менопур)

Рекомбінантні (ФСГ) – (прикл. – Гонал-Ф, Пурегон)

Рекомбінантні (ЛГ) – (прикл. – Люверіс)

- **Ключовий момент:**

Визначитись з дозою гонадотропінів, що є незначно вищою від порогової – ріст 1-3 фолікулів



СС 150/СС 100 +гонадотропіни

	Кломіфен в дозі 150 мг на добу	Кломіфен в дозі 100 мг на добу + гонадотропіни
Відсоток овуляторних циклів	7%	57%
Частота настання вагітності	0%	18%

СС 50-100 мг



**Препарат ФСГ
– 75-150 МО**

ДМЦ



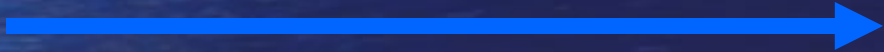
УЗД



**УЗД, Ø фол. <
12-13 мм**



УЗД



Ø фолікула 20мм

**5 - 10 тис.
МО ЛХГ**

СС 50-100 мг



ДМЦ

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17



УЗД

**Препарат ФСГ
– 75-150 МО**



УЗД



УЗД

∅ фолікула 20мм

**5 - 10 тис.
МО ЛХГ**



СС 50-100 мг



ДМЦ

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17



УЗД



**Препарат ФСГ –
75-150 МО**



УЗД



УЗД

∅ фолікула 20мм

**5 - 10 тис.
МО ЛХГ**

Індукція овуляції гонадотропінами

- Вперше індукцію овуляції **гонадотропінами** описано в 1958 р.
- При індукції моноовуляції, препарати починають вводити не пізніше 5-го дня циклу в дозі 75—150 од. дії. Після 5-7 днів лікування контролюють реакцію яєчників за допомогою УЗД або вимірювання рівня Е2
- При досягненні фолікулом розміру 18-20 мм - (ЛХГ) в дозі 3—10 тис. Од. дії
- Овуляція - через 36—40 годин після призначення препарату
- Кумулятивна частота настання вагітності за 6 місяців у кломіфен-резистентних пацієнток з СПКЯ в складала 62%, а за 12 місяців лікування - 73%. Частота багатопліддя - 19% (Valen та ін.)

Передбачення стартової дози гонадотропінів (номограми)

Для жінок з

- – Регулярним циклом
- – Олігоменореєю
- – Аменореєю

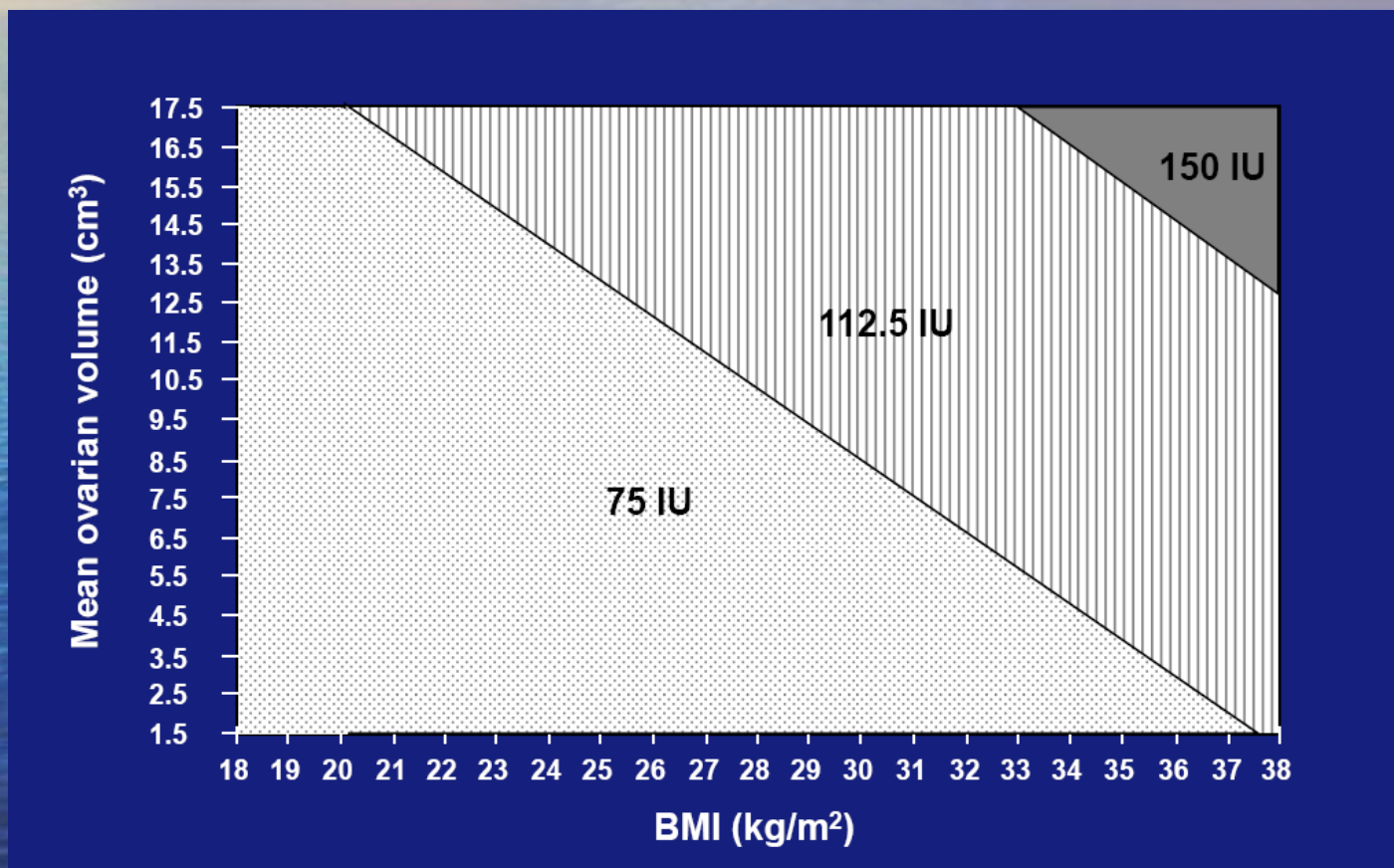
**ІМТ та середній об'єм
яєчників** як фактори
передбачення стартової дози ФСГ

Nyboe Andersen et al. Predicting the FSH threshold dose in women with WHO Group II anovulatory infertility failing to ovulate or conceive on clomiphene citrate. Submitted Hum Reprod

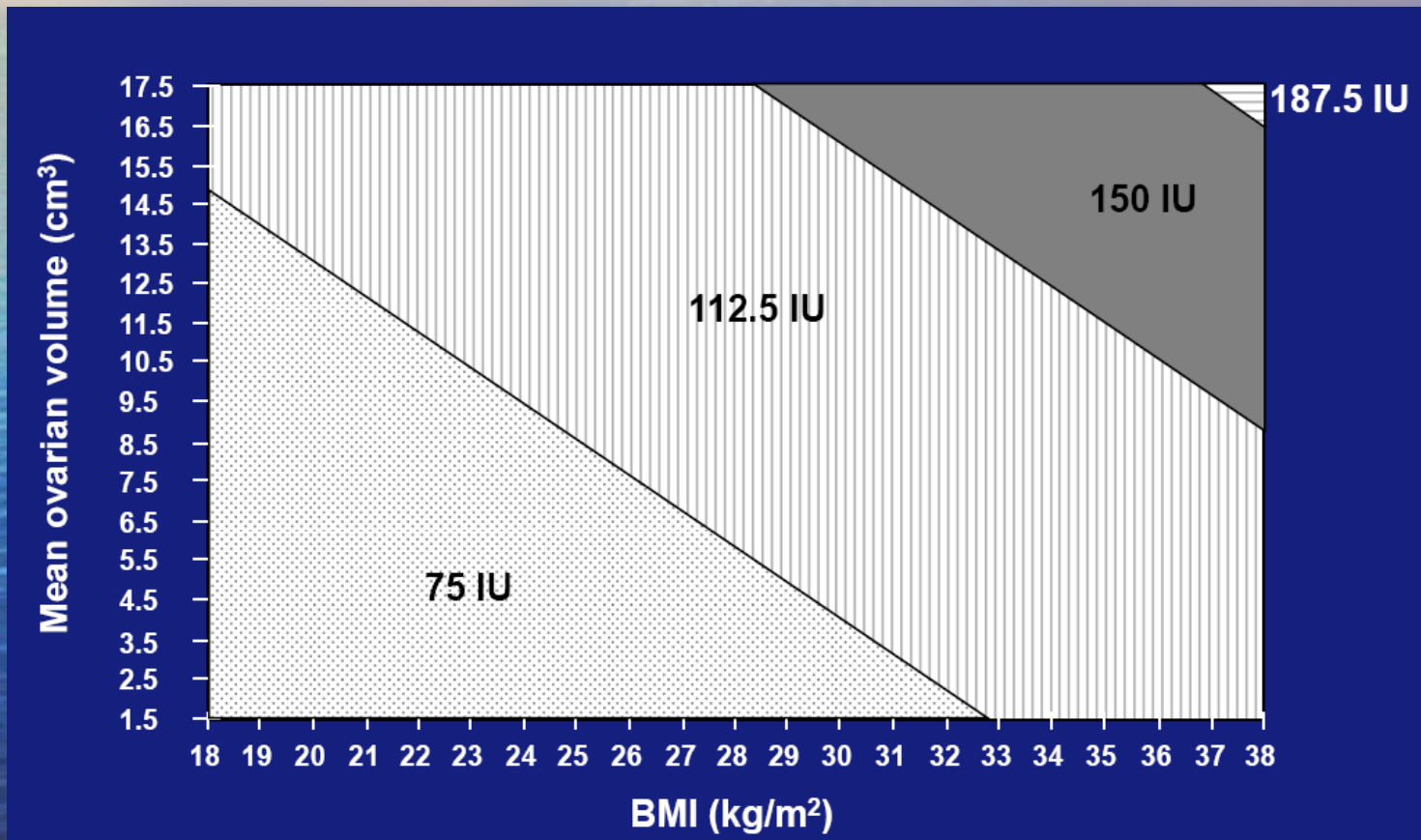
Balen et al. Hum Reprod 2007; 22(7):1816–1823



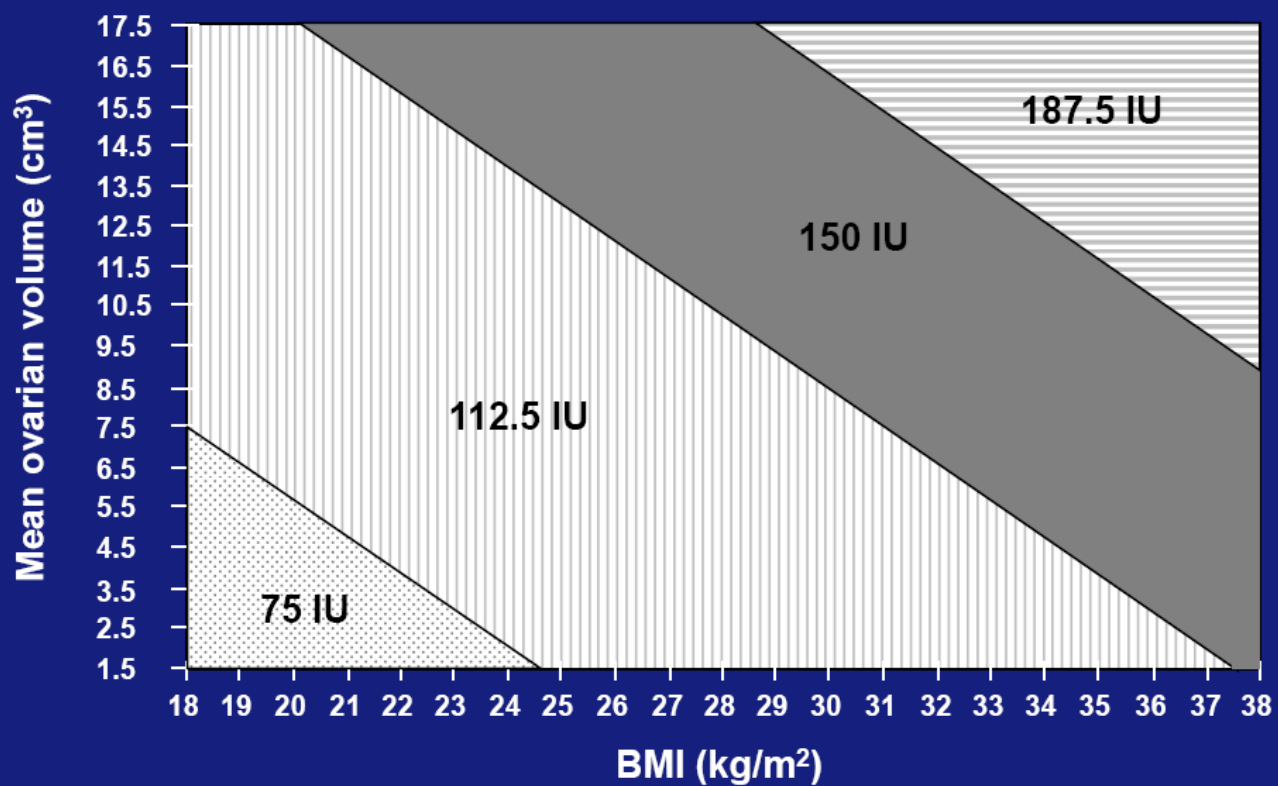
При регулярному циклі



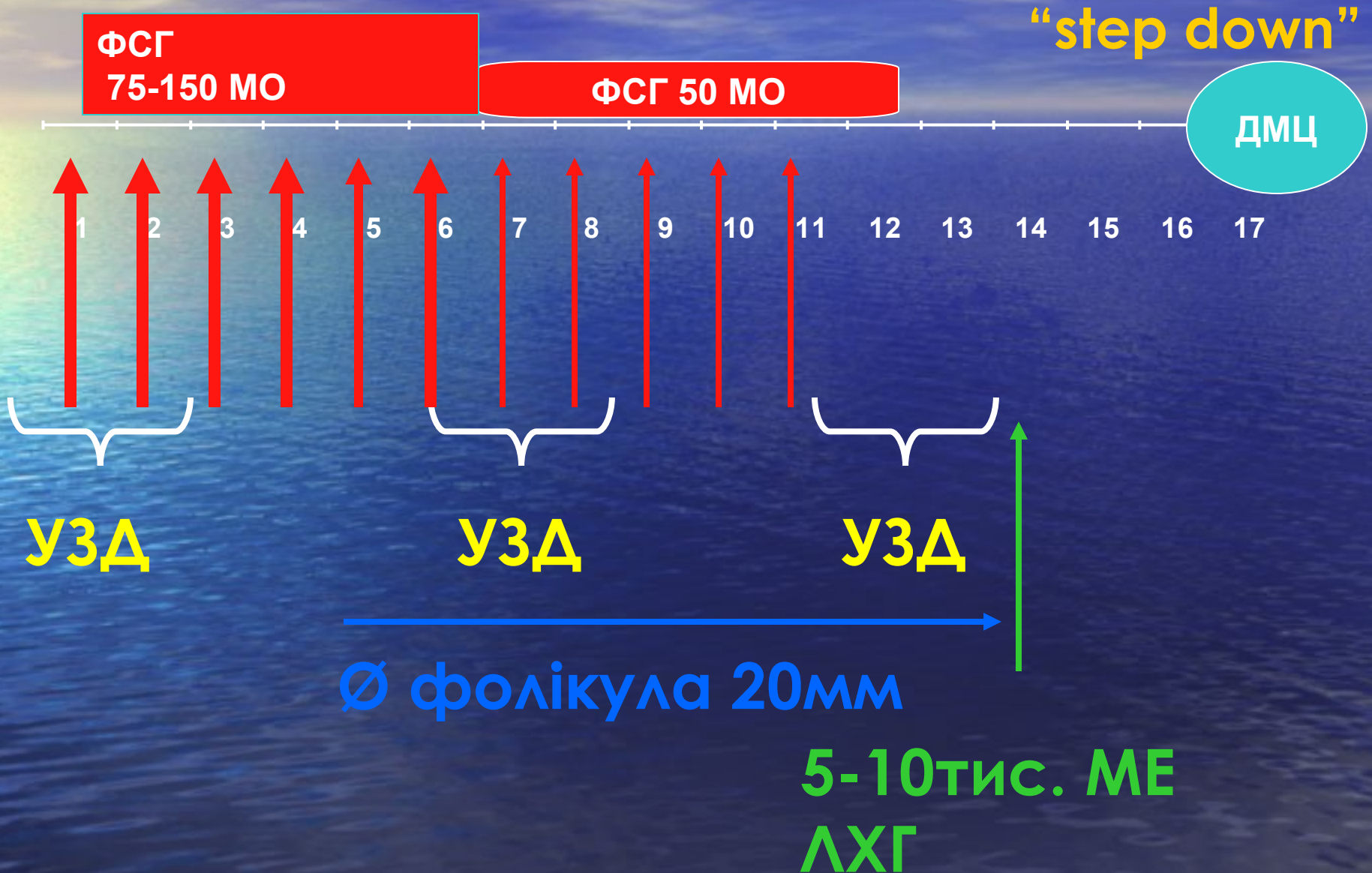
Олігоменорея



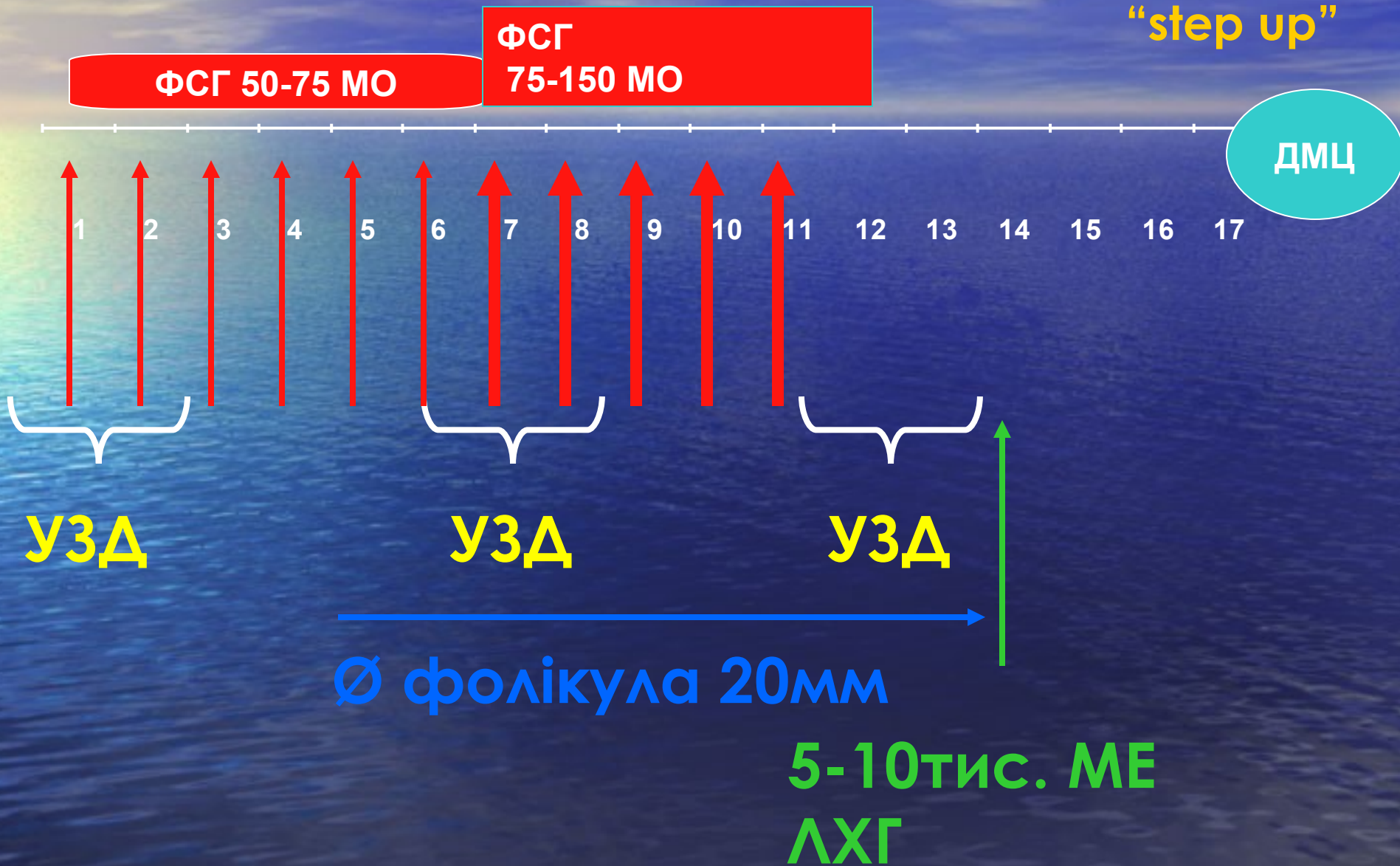
Аменорея



Індукція овуляції гонадотропінами



Індукція овуляції гонадотропінами



Ускладнення стимуляції овуляції

Так:

- СГЯ (ранній, пізній – при настанні вагітності)
- Багатопліддя (залежить від кількості фолікулів0)
- Ектопічні вагітності в 2-3 рази
- Ризику невиношування в 2-3 рази (можливо, внаслідок основного захворювання - СПКЯ)
- Кісти

Ні :

Виснаження функції яєчників

Збільшення ваги

Збільшення частоти онкозахворювань -?

Фактори ризику СГЯ

- Молодий вік
- Низька вага
- СПКЯ
- E2 > 4000-6000 пг/мл (**1 фолікул – 200-300пг/мл E2**)
- Велика кількість фолікулів > 14 мм
- **ЛХГ !!!**

Попередження виникнення:

- Зняття з програми при кількості фолікулів
- Зниження дози або відміна ЛХГ
- Протоколи "step up"
- Прогестини

Використання інгібіторів ароматаз (Letrozole)

- Нестероїдний зворотній інгібітор ароматаз
- Препарат зменшує рівень E2, і тим самим, збільшує концентрацію ФСГ та ЛГ
- В інструкції до препарату (в Україні) немає дозволу на застосування для індукції фолікулогенезу
- Застосування по 2,5 – 5 мг (1-2 т.) на добу з 2-3 д.м.ц.

Інгібітори ароматози

(Анастрозол, Летрозол)

Переваги

- Простота у використанні та невисока вартість
- Здатність сполучатися у протоколах ІО
- Застосування при вираженому пригніченні росту ендометрія в протоколах з КЦ
- Гіперактивна реакція на стимуляцію КЦ (3 або більше фолікулів)

Недоліки

- нижча ефективність (у порівнянні з КЦ)
- зміни в амплітуді та ритмі ФСГ-секреції
- асинхронний ріст фоллікулів

Летрозол (Фемара) 2,5 - 5 мг



ДМЦ

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17



УЗД



УЗД, Ø фол. < 17-19 мм



УЗД

Ø фолікула
20мм

5 - 10 тис.
МО ЛХГ

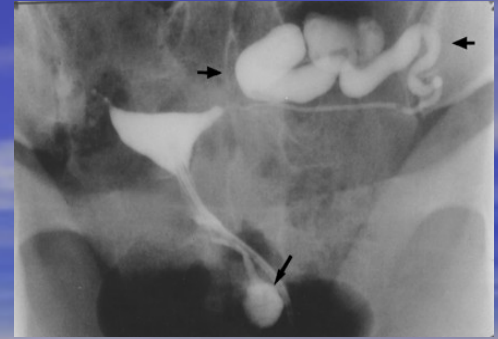


Показання до запліднення *in vitro* при СПКЯ

- 3-6 невдалих спроб індукції овуляції
- Непрохідність маткових труб
- Чоловічий фактор
- Відсутність вагітності після хірургічного лікування
- Необхідність в проведенні ПГД



В разі необхідності застосування **запліднення in vitro у жінок з СПКЯ:**



- Корекція гормональних та біохімічних розладів (зниження ваги, зниження рівня ЛГ, призначення препаратів, що збільшують чутливість до інсуліну)
- Відновлення менструальної функції
- Нормалізація структури ендометрія
- Застосування більш делікатних протоколів стимуляції (короткі схеми стимуляції овуляції з використанням антГнРГ)
- Застосування мінімально ефективної дози гонадотропінів (протоколи step up, step down)
- Запобігання виникнення СГЯ
- Гормональний моніторинг I та II фази

Гіперпролактинемія

- **ПРОЛАКТИН** виділяється передньою долею гіпофіза
- Секреція в пульсуючому режимі – 1 імпульс кожні 90 хвилин
- Максимальна концентрація між 3 та 5 годинами ранку
- По структурі зустрічаються мономерні форми (більшість – 75-90 %, біологічно активні), димерні (big), полімерні (big-big)
- Період напівжиття у мономерних форм – 20 хвилин, у полімерних – години

Регуляція секреції пролактину

- Основна фізіологічна функція у жінок – лактація, у чоловіків – достеменно не відомо (сперматогенез ?)
- Секреція регулюється допаміном (пригнічує) та серотоніном (активує)
- Максимальна концентрація в плазмі виявляється в перші 2-3 місяці після пологів в разі лактації, далі, навіть при продовженні лактації, поступово знижується
- У новонароджених перші три місяці зберігається дуже висока концентрація пролактину

Фізіологічні причини збільшення рівня пролактину

- Прийом їжі
- Фізичні вправи
- Статеві контакти
- Естрогени (період овуляції)
- Прогестерон
- Стреси (в тому числі гіпоглікемія)

Гіперпролактинемія

- Фізіологічна та патологічна стимуляція лактотропних клітин гіпофіза:

Надлишок естрогенів: вагітність, КОК, інші естрогени

Нервові імпульси: подразнення сосків, травма грудної клітини, herpes zoster

Надлишок ТТГ: первинний гіпотіреоз

Гіперпролактинемія

- **Порушення гальмування секреції пролактина допаміном**

Виснаження кількості допаміну в гіпоталамусі: Резерпін, Метілдопа

Блокада допамінових рецепторів:
нейролептики (Трифторперазін,
Галоперідол), Метоклопрамід, Сульпірід

Гіперпролактинемія

- Первинні захворювання гіпоталамуса та аденогіпофіза

Гіпоталамус: краніофарінгеома, саркоїдоз, ін. гранульоматози

Гіпофіз: ідеопатична гіперпролактинемія, мікроаденома, макроаденома, порушення цілісності ніжки гіпофіза, синдром порожнього турецького сідла

- **Інші причини** – ниркова недостатність

Клінічні прояви гіперпролактинемії

- Галакторея
- Аменорея
- Симптоми, що пов'язані з наявністю пухлини гіпофізу (головний біль, порушення зору: бітемпоральна геміанопсія та ін.)
- Порушення статевої функції
- Зниження лібідо (можливо, викликається вторинним гіпогонадізмом)
- Ерекційна дисфункція у чоловіків

Обстеження

- Визначення плазматичного рівня пролактину, бажано в ранню фолікулярну фазу
- Визначення ФСГ, ЛГ, ТТГ
- Виключення інших причин аменореї
- Обстеження на наявність пухлин гіпофізу

Медикаментозне лікування

гіперпролактинемії

- Бромкріпін (агоніст допаміна)
- Має короткий період напіввиведення, відповідно, потребує 2-4 кратного введення, починаючи з доз 1,25 мг (1/2 таб.)
- Часто (до 70%) викликає побічні дії: нудота, блювота, болі в животі, неврологічні та психічні симптоми
- Можливий вагінальний шлях введення бромкріптину (знижується частота побічних дій)

Медикаментозне лікування

гіперпролактинемії

- Каберголін (агоніст допаміна з тривалим періодом напіввиведення)
- Звичайний режим застосування – 1-2 рази на тиждень в дозі 0,25 (1/2 таб.)-1 мг
- Терапевтичний ефект настає через 2-4 тижні від початку лікування
- Побічні ефекти можливі, але частота значно нижча, ніж при прийомі бромкриптину

Гіперпролактинемія – 70 - 80% за 6 місяців терапії отримують вагітність

- **Мікроаденома гіпофіза** (< 10 мм, локалізація – бокові відділи гіпофізу)
Ризик прогресії в макроаденому – 7%
Лікування - агоністи Допаміну
- **Макроаденома гіпофіза** (> 10 мм, ріст – вгору, в бік перехресту нервів зіру, вниз – турецьке сідло, вбік – печеристі синуси)
Лікування - агоністи Допаміну (зменшення пухлини на 50 – 30% у 75 – 90% пацієнтів) або хірургічне

Вагітність

- В більшості випадків, при настанні вагітності на фоні лікування гіперпролактинемії, **немає необхідності контролю рівня пролактину**
- При виявленні симптомів росту аденоми (головний біль, порушення зору і т.п.), та підтвердження діагнозу інструментальними методами, застосовують медикаментозне лікування
- Збільшення мікроаденоми
- 5%, макроаденоми – 15 – 35%
- Хірургічне втручання під час вагітності збільшує ризик с/а



Гіперпролактинемія



Прийом ліків



Виключити інші ендокринні захворювання (акромегалія, с-д Кушинга)



Виключити КФ, ↓ТТГ, хрончні захв. печінки



Наявність утворень гіпоталамусу



Відповідне медичне або хір.лікування



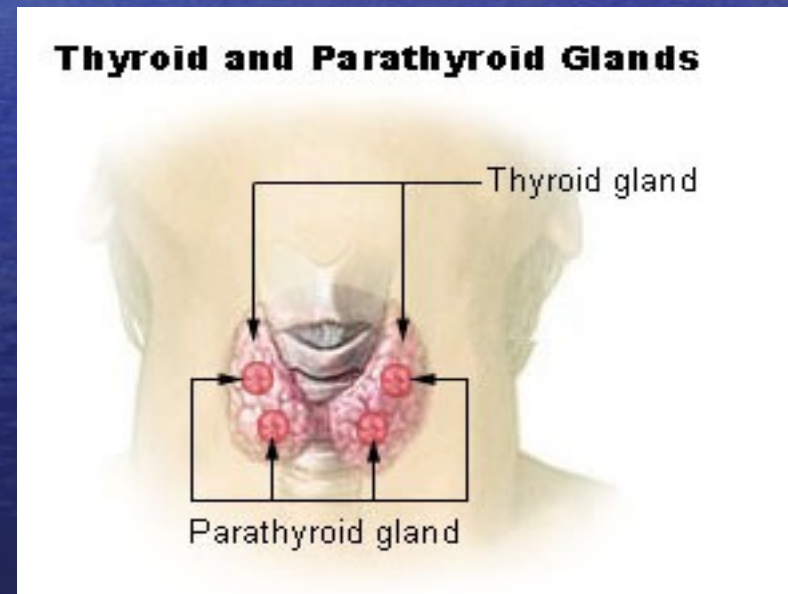
Відсутність утворень гіпоталамусу



**Макропролактинемія
Транзиторна
СПКЯ**

Порушення функції щитоподібної залози

- Гіпертіреоз
- Гіпотіреоз
- Аутоімунний тиреоїдит
- Зоб (ендемичний, дифузний, мультінодулярний)
- Пухлини



Йод

- Добова потреба - **150** μg , з яких - 125 μg потреби щитоподібної залози
- В **1994**, близько **30%** загальної світової популяції мали дефіцит І в раціоні.
- Політика ВООЗ по профілактиці дефіциту І привела до зниження відсотка людей з дефіцитом І до **15%** в **1997** році.

Вплив лікарських засобів на функцію щитовидної залози

Знижують ТТГ: допамін, глюкокортикоїди

Знижують синтез Т3, Т4

- Препарати, що мають йод як складову: амідарон (особливо, при аутоімунних захворюваннях щитоподібної залози – феномен Вольфа-Чайкова)
- Препарати літія (терапія МДП)

Вплив лікарських засобів на функцію щитовидної залози

Збільшують синтез T3, T4:

Препарати, що мають йод як складову

Препарати, що впливають на тироксинзв'язуючий глобулін: E2 (□), андрогени (□)

Впливають на периферічний метаболізм тиреоїдних гормонів: пропранолол знижує дейодування T4 – зниження T3

Порушення функції щитовидної залози (гіпо-, гіпертіреоз)

- Частота серед жінок з безпліддям складає до 25%; та 15% серед жінок з порушеннями циклу.
- Причини виникнення – аутоімунні, дефіцит йоду, хірургічні втручання та ін.
- Має серйозні наслідки як на етапі індукції вагітності, так і під час виношування, та після пологів.

Клінічні прояви гіпотиреозу

- Збільшення ваги
- Зниження адаптації до холоду
- Втомиюємість, апатія
- Закріп
- М`язева слабкість
- Менорагія
- Безпліддя
- набряки
- Брадікардія, анемія
- Макроглосія, охриплість голосу
- Суха, холодна шкіра
- Алопеція

Інші прояви (нетипові)

- Анемія
- Жовтушність шкірних покривів
- Головний біль
- Остеопороз
- Дратівливість, депресія
- Тонкість та ламкість ногтів та волосся
- Порушення сприйняття смаку та запаху

Наслідки зниження Т3, Т4

- Збільшення рівня пролактину
- Зниження рівнів ФСГ, ЛГ
- Зниження рівня тестостерону
- Зниження рівнів Е2 та прогестерону
- Порушення циклу, овуляції, ендокринне безпліддя

Вагітність та гіпотиреоз

- Зустрічається в 0,3% (до 2,5% субклінічний)
- Збільшений ризик невиношування вагітності
- Необхідність в лікуванні під час вагітності (прийом ЗГТ, можливе збільшення дози)
- В більшості випадків, діти мають нормальні рівні гормонів щитовидної залози при народженні, але можливий транзиторний гіпотироїдизм
- Після пологів тенденція до підсилення гіпотиреозу (збільшення ваги - ?)

Вагітність та гіпотіреоз (ускладнення під час вагітності)

- Гіпертензія, прееклампсія – 22%
- Відшарування плаценти – 5%
- Низька вага плоду – 16,6%
- Внутрішньоутробна загибель плоду – 6,6%
- Вади розвитку – 3,3%
- Післяпологова кровотеча – 6,6%

Післяпологові порушення

- Післяпологові порушення функції щитоподібної залози виявляють у 50% жінок, що мали АТПО під час вагітності.
- Близько (25-30%) таких жінок в подальшому мають постійний гіпотиреоз.
- До 50% пацієнток мають ризик розвитку гіпотиреозу на протязі 7 років.

Аутоімунний тиреоїдит

- АТТГ знаходять у 14 % жінок, що страждають на безпліддя та в 8% в контрольній групі
- Можуть бути причиною невиношування вагітності, безпліддя "неясного" генезу, безуспішних спроб ЗІВ
- Часто знаходять сполучення з ендометріозом – 29%, передчасним виснаженням яєчників, первинним біліарним цирозом, цукровим діабетом 1-го типу, ревматоїдним артритом, вовчанкою та ін.

Аутоімунний тиреоїдїт та вагітність

- Збільшений ризик розвитку гіпотиреозу під час вагітності (до 20 % та 6,8% - контроль)
- Невиношування вагітності: частота С/А 13,3% - 22% (3,3% - 5% - контроль); !! Існують і протилежні точки зору
- Зниження Т4 у вагітних на ранніх термінах є фактором ризику затримки психомоторного розвитку дитини (IQ дітей у жінок, що не отримували лікування гіпот. під час вагітності, був знижений)
- Післяпологові тиреопатії

Практичні рекомендації

- Планове обстеження функції щитовидної залози + АТ у всіх жінок, що планують вагітність;
- Визначення рівнів ТТГ на ранніх термінах вагітності;
- Призначення йодної профілактики
- Лікування гіпотиреозу до та під час вагітності (ЗГТ); доза, як правило, збільшується.

Клінічні прояви гіпертіреозидизму

- Втрата ваги
- Втоплюємість
- Зниження адаптації до тепла
- Пронос
- Проксимальна міопатія
- Олігоменорея
- Тремор
- Збільшення апетиту
- Тривожність
- Гіперрефлексія
- Суправентрикулярна аритмія

Лікування гіпертіреозу

- Пропілтіоурацил (ПТУ) – тривале застосування
- Оперативне лікування
- Лікування радіоактивним I 131

Під час вігінності – тільки ПТУ в мінімальній концентрації (100 – 200 мг/добу)

Щитовидна залоза

Гіперфункція

↑ ФСГ ЛГ

Порушення виділення ЛГ в середині мц

↑ T3, T4

↑ тироксин зв'язуючий глобулін

↑ E2, Тесто

Гіпофункція

↓ T3, T4

↓ тироксин зв'язуючий глобулін

↑ конверсії андростендіону в тестостерон та тестостерону в E2

Порушення обміну E2, неадекватний зворотній зв'язок

Ановуляція

Зниження резерву яєчників та передчасне виснаження функції яєчників (тип III - BOO3)

- Суттєве зниження активності або припинення роботи яєчників до 35 років
- Поганий прогноз лікування будь-якими методами (за винятком застосування донорських яйцеклітин)

Етіологія

- Хромосомні аномалії
- Спадковість
- Аутоімунні причини
- Хіміотерапія
- Випрмінювання
- Хірургічні втручання
- Фактори навколишнього середовища (діоксін)
- Невідомі причини

Оцінка оваріального резерву

- *ФСГ на 2-5 день циклу*
- Естрадіол на 2-5 день циклу
- *Інгібін В*
- Антимюллерівський гормон
- *Визначення кількості антральних фолікулів на початку циклу (УЗД), об`єм яєчників*
- *Вік (після 40 років 80 % та більше яйцеклітин мають генетичні дефекти)*
- ІМТ
- Тест з кломіфен-цитратом
- Індекс резистентності судин матки (Доплерометрія)



Вплив віку на репродуктивний потенціал жінки

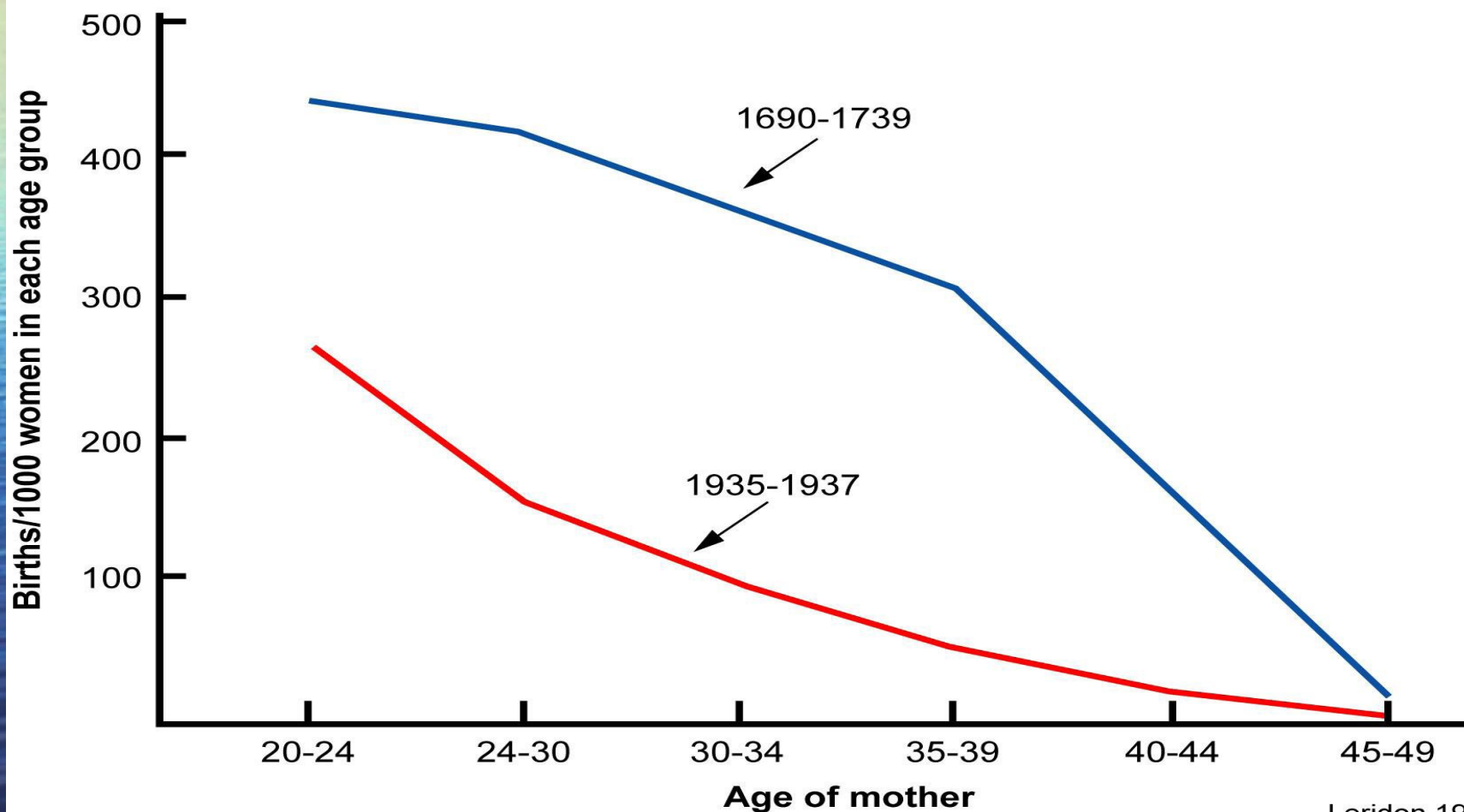
- **Зниження** репродуктивного потенціалу після **36 років (суттєво – після 40)**;
- Зниження фертильності, пов'язаної з віком, **проявляється за 10 років** до настання **менопаузи**;
- Зменшується як **кількість так і якість** яйцеклітин (більше 80% яйцеклітин у жінок 40-45 %, в ЗІВ циклах, мають генетичні дефекти).

Репродуктивні проблеми, що пов'язані з віком

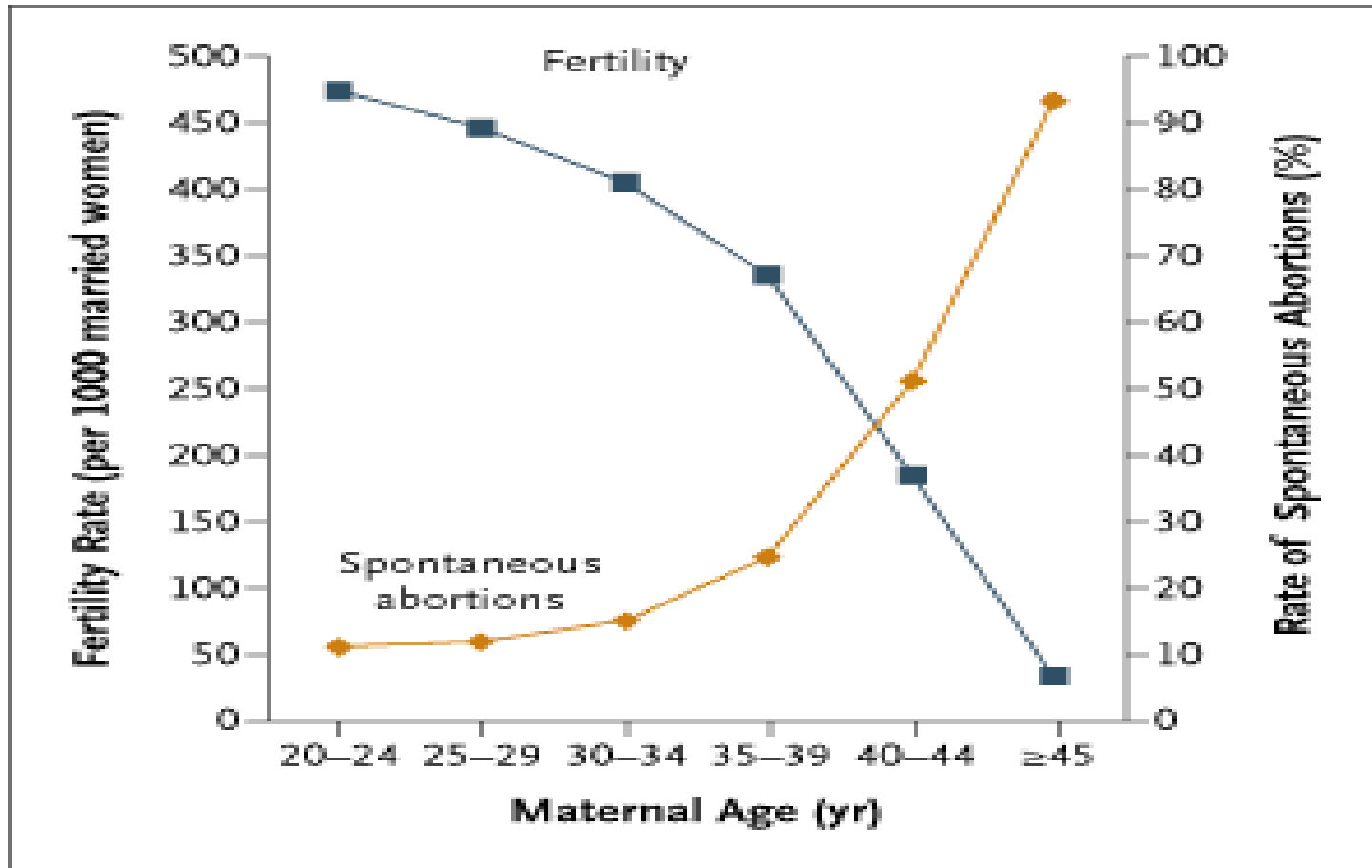
	Вік 25-35 р.	Вік 36-40 р.	Вік 41-45 р.
Кількість антральних фолікулів	15-18	7-10	2-5
Анеуплоїдія	25-50%	50-80%	Більше 80%
Частота СА	12-17%	20%	35-50%

Фертильність та вік

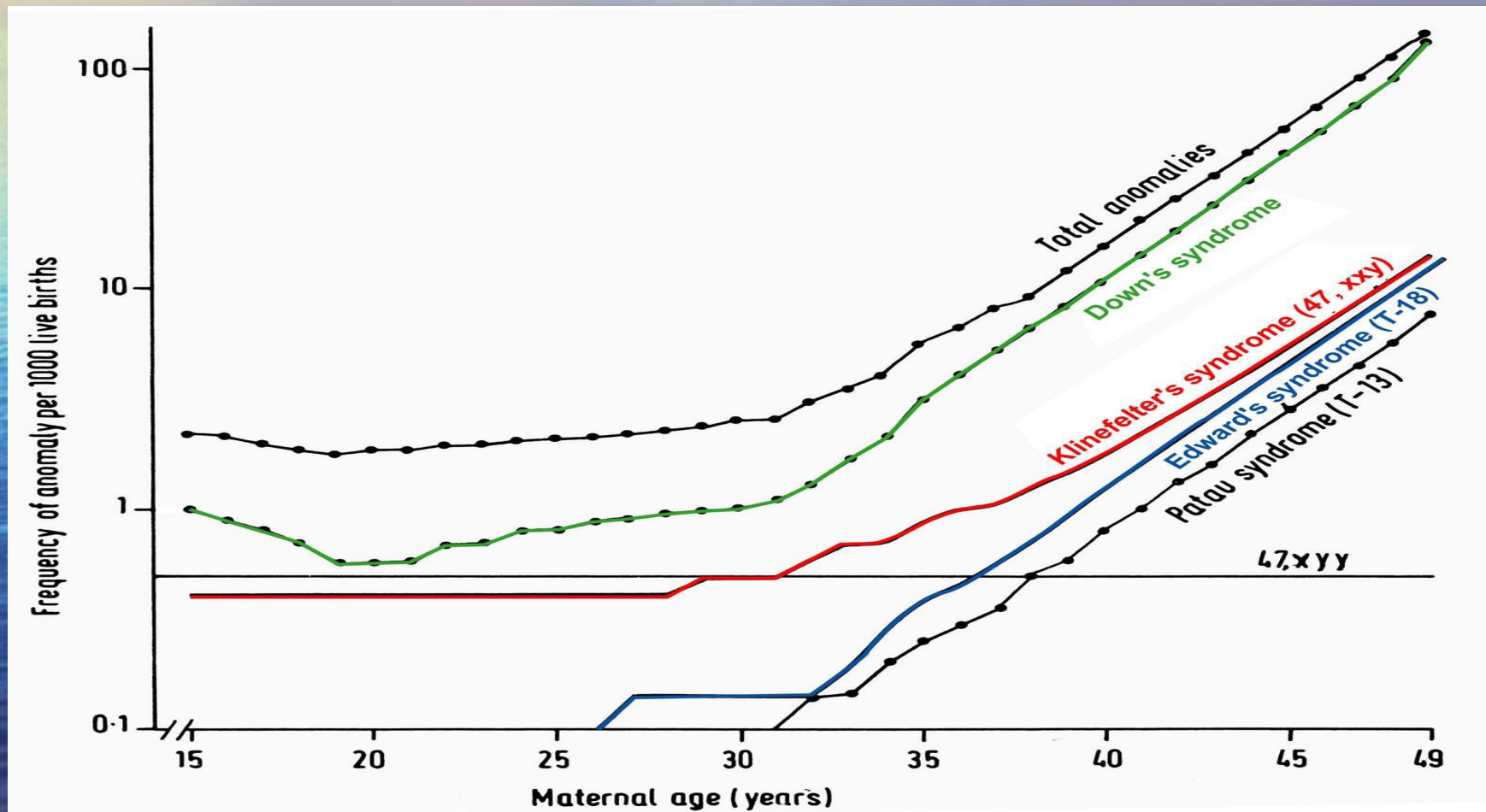
PATTERNS OF LATE FERTILITY IN SE FRANCE



Menken et al 1986: Anderson et al 2000



Частота виявлення хромосомних аномалій в залежності від віку



Вплив віку жінки на успішність програм ДРТ

Вік жінки	Менше 35 років	35-37	38-40	41-42
Частота імплантації (%)	37	21	13	7
Частота СА (%)	14	16	25	37
Кількість народжених дітей на ЕТ (%)	23	17	12	5

Лікувальна тактика при зниженні оваріального резерву

- Відмова від тривалих курсів лікування
- Відмова від хірургічних методів лікування
- Віддавати перевагу ЗІВ
- Збільшення стартової дози ФСГ
- Короткі схеми стимуляції
- ЗІВ в натуральному циклі

ФСГ = кількість яйцеклітин, вік = якість
яйцеклітин

Лікувальна тактика при передчасному виснаженні функції яєчників

- Призначення ЗГТ
- Відмова від стимуляції фолікулогенезу
- Інформування пацієнтки про незворотність подібних станів
- Обговорення програми з застосуванням яйцекліти



Гіпогонадотропний гіпогонадизм (тип I - ВООЗ) - ГГ

- ФСГ, ЛГ – нормальні або знижені, Е2 – знижений
- Аменорея
- Введення прогестинів не викликає кровотечі
- Гіпоплазія матки
- Специфічний габітус


Причини ГГ

- Порушення харчування
- Зниження ваги
- Стрес
- Важкі фізичні навантаження
- Постпромінева дисфункція
- Пухлини
- Синдром Кальмана
- Інфаркт гіпофіза

“Типовий” пацієнт:

- Вік 20 – 30 років
- Дієти, втрата ваги до 25% від оптимальної
- Анорексія
- Гіперактивність, брадікардія, закріп
- Підсилення росту пушкового волосся
- Гіперкаротинемія

Лікувальна тактика при гіпогонадотропному гіпогонадизмі

- Антиестрогени (КЦ) не дає ефекту 
- Призначення ФСГ+ЛГ (75 ОД/д/день)
Близько 25% вірогідність настання вагітності на цикл
Ризик багатопліддя – 20%
Висока собівартість
- Пульсова терапія ГнРГ при збереженні функції гіпофіза – 5 мкг/60-90 хв.
Відновлення овуляції – 80%
Близько 25% вірогідність настання вагітності на цикл
Багатопліддя – 5% на цикл
Висока собівартість, необхідність спеціального обладнання



Чи доцільна стимуляція овуляції при овуляторному циклі?

- ↑↑ кількості фолікулів
- “гарантованість” овуляції
- ↑↑ частоти настання вагітності

ТАК

>>

НІ



? = ?

- ↑↑ собівартість циклу
- Ризик багатопліддя ↑↑
- Ризик СГЯ ↑↑

ДЯКУЮ ЗА УВАГУ

