



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

Ановулацията - диагностика и терапия в репродуктивната медицина

Д-р Лилия Димитрова
Виена Ин Витро Център

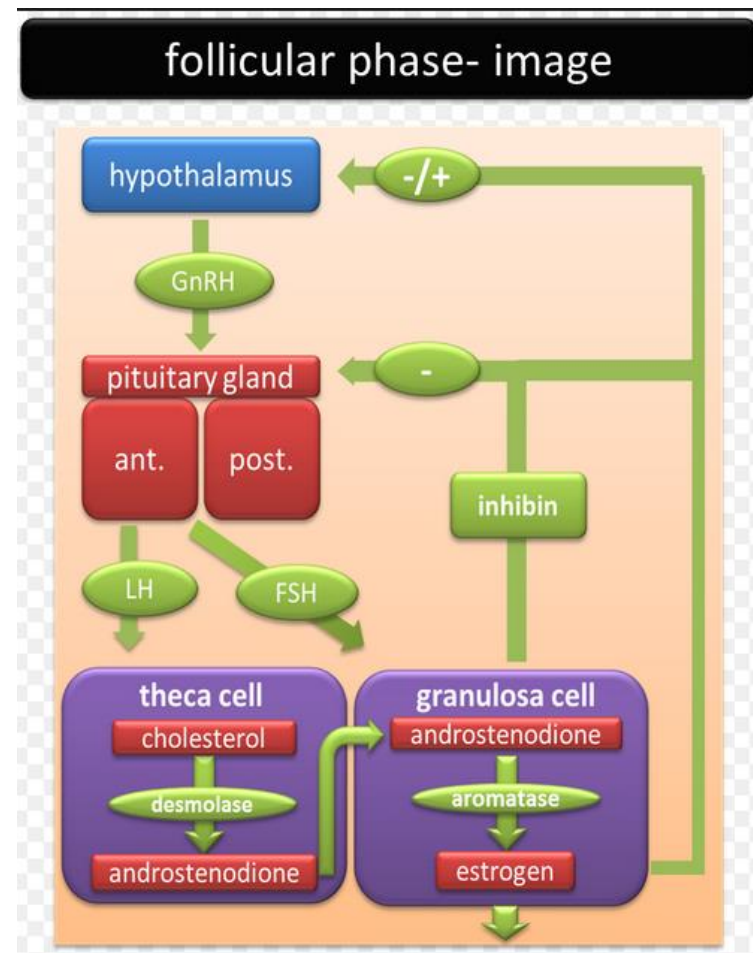
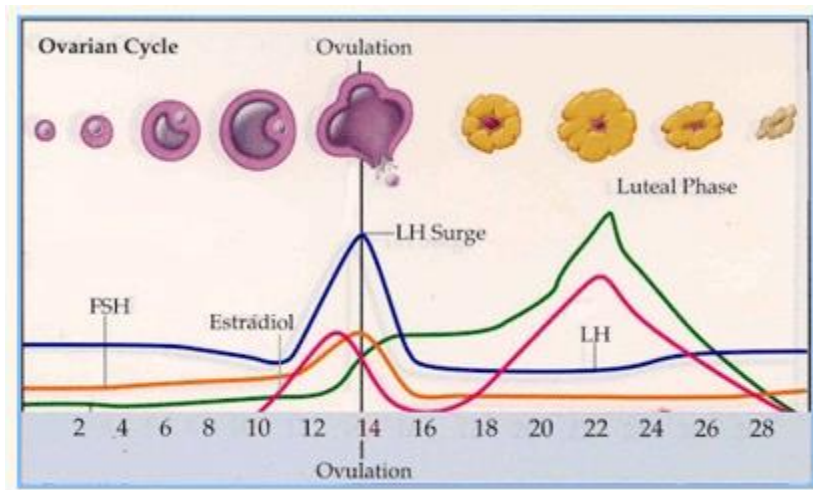


Ановулация

- Причина за 30 % от стерилитета
- Неспособност на яйчниците да отделят яйцеклетки от зрял граафов фоликул по време на менструалния цикъл (след менархе и преди менопауза при небременни жени)
- Клинични белези
 - олигоменорея (корелира с олигоовулация) или
 - аменорея



Механизъм на овулация. Невроендокринна регулация

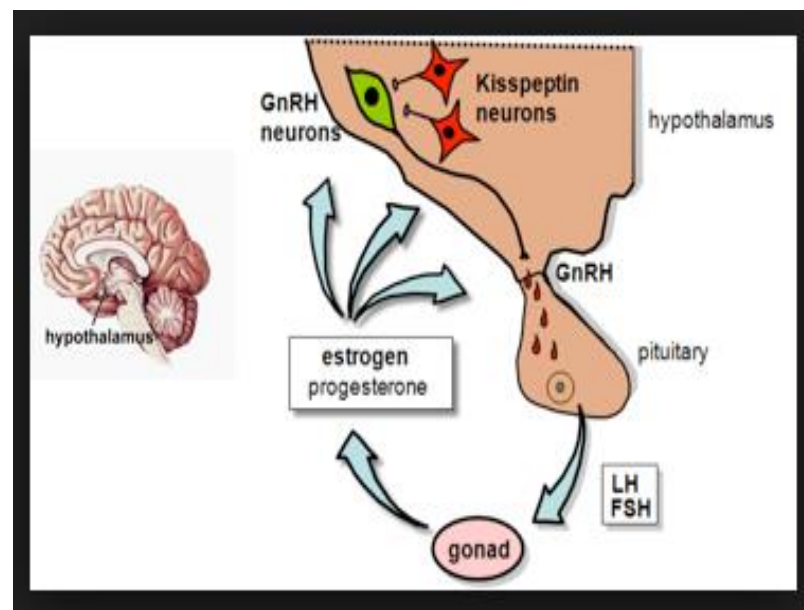




Механизъм на овулация.

Невроендокринна регулация. Роля на kisspeptin

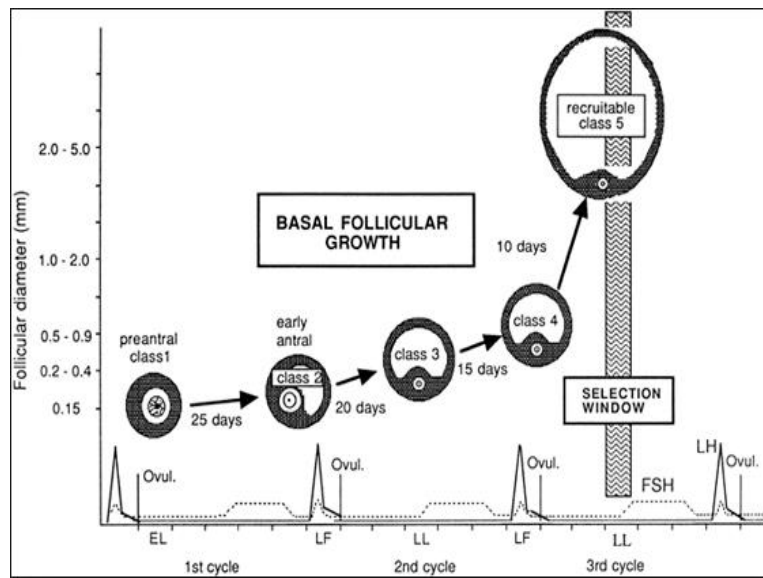
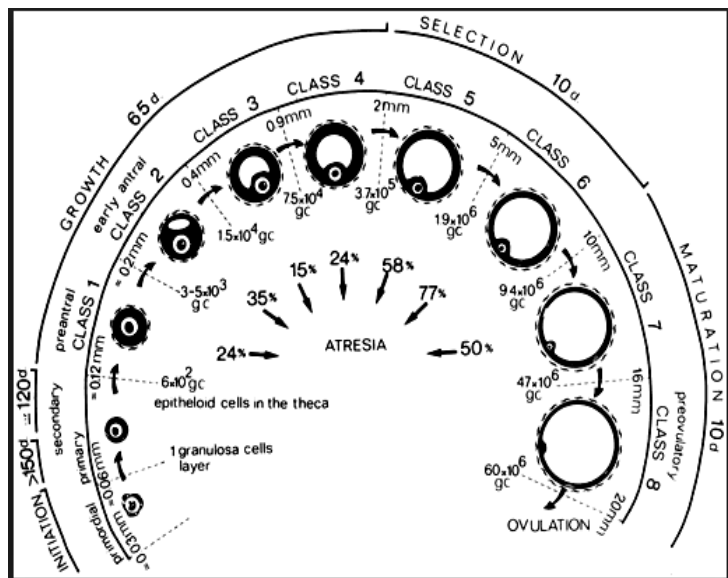
- Група от неврони в хипоталамуса (познати като kisspeptin неврони), експресират неuropeптида kisspeptin, стимулиращ GnRH секрецията, отговорна за пубертетното развитие и регулация на репродуктивната функция (Han et al, 2005)
- Мутации в рецептора за kisspeptin (GPR 54) водят до увреда в репродуктивната функция
- Извесни са 2 популации kisspeptin неврони в хипоталамуса – в RP3V и ARN
- ARN kisspeptin невроните експресират Neurokinin B и Dynorphin- отговорни за нормалната репродуктивна функция (Goodman et al, 2004, Topaloglu et al, 2009 and Lehman et al, 2010)





Механизъм на овулация

- Класификация на овариалните фоликули, Gougeon A, Hum Reprod, 1986
- Примордиални фоликули- 0.03-0.06 mm
- Преантрални фоликули- 0.06-0.2 mm
- Малки антрални фоликули 0.4-2mm
- Големи антрални фоликули 2-16mm
- Преовулаторни фоликули >16 mm



Класификация на ановулацията по СЗО



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

Group WHO	Disease/ Symptom
<u>Group I</u> Hypothalamic/pituitary failure	Weight loss, systemic illness, Kallmann's syndrome, 5% Hypogonadotropic hypogonadism
	Hyperprolactinemia Hypopituitarism
<u>Group II</u> Hypothalamic/pituitary dysfunction	PCOS 90 %
<u>Group III</u> Ovarian failure	Premature ovarian failure 5% Resistant ovary syndrome



Хормонален статус

Hypothalamic underweight	↓ FSH, ↓ LH, ↓ E2 nFSH, ↓ LH, ↓ E2
Hyperprolactinemia	↓ FSH, ↓ LH, ↓ E2
PCOS	↓/nFSH, ↑/n LH, ↑/n E2
Ovarian failure/menopause	↑↑ FSH, ↑ LH, ↓ E2



Изследвания за диагнозата

- FSH, LH, E2
- Prolactin
- Testosterone(SHBG)
- AMH
- GTT
- Липиден профил
- Ултразвуков преглед
- Спермограма
- Проходимост на маточните тръби



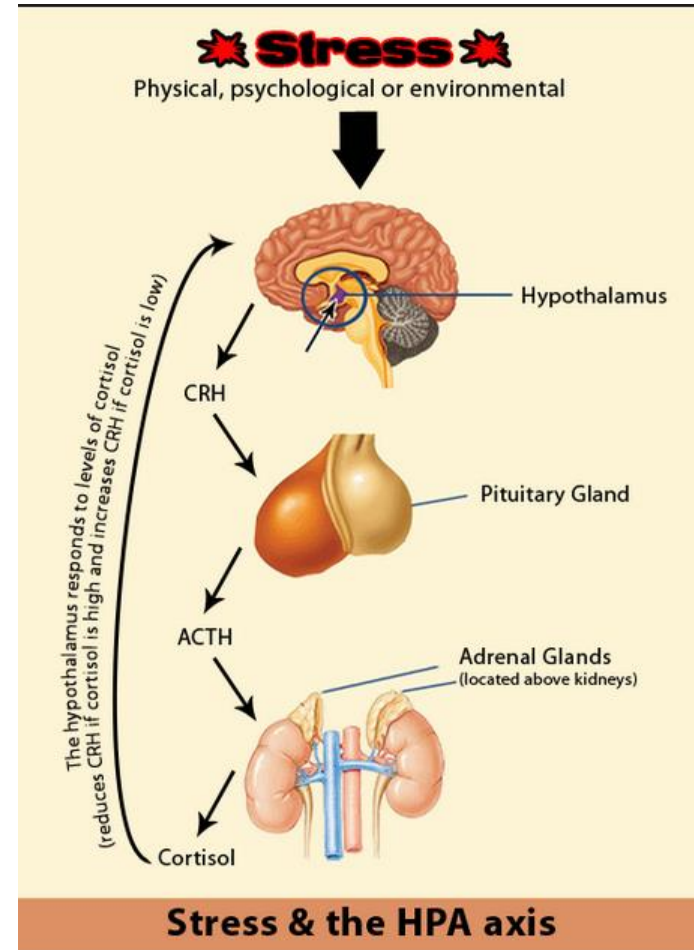
Причини за ановулация при пациентки група I по СЗО

Причини на ниво хипоталамус (хипогонадотропен хипогонадизъм)	Редукция на тегло Психогенна травма и стрес Интензивни физически упражнения Идиопатични Kallmann синдром
Причини от хипоталамус/хипофиза увреждане	Тумори - краниофарингеома Радикационни облъчвания Травми Саркоидоза, туберкулоза
Системни причини	Хронични заболявания
Ендокринни заболявания	На щитовидна жлеза, Cushing syndrome
Хиперпролактинемия	



Група I по СЗО. Стрес - механизъм на действие

- Химични медиатори на стреса (CRH, глюкокортикоиди - кортизол, β -ендорфини)
- Кортизола редуцира ефектите на LH, E2, Progesterone
- CRH и кортизола подтискат секрецията на GnRH и овулацията
- β -ендорфините се секретират от невронните окончания в отговор на CRH и предизвикват първичната еуфория при остър стрес, необходим за оцеляването. Те също подтискат секрецията на GnRH





Група I по СЗО. Загуба на тегло (Anorexia nervosa)

- Диагностичен критерий -аменорея
- 0,5-1% от подрастващите
- Липсата на овулация - на метаболитни промени в резултат на загуба на тегло
- FSH, LH, E2-понижени
- CRH-повишен и кортизол и съответно понижен GnRH
- Лептин- понижен
- Понижени нива на GnRH
- Терапия- екзогенно приложение на GnRH - нормализиране на гонадотропиновата пулсативност и настъпване на овулация



Група I по СЗО. Интензивни физически упражнения



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center





Роля на лептин

- Протеин, продуциран от мастните клетки, действащ като хормон на репродуктивната ос.
- Серумните нива на лептин флукутират с храненето и са индикатор за енергия
- Рецептори за лептин има в хипоталамус, хипофиза, гранулозни и тека клетки, интерстициалните клетки на яйчника
- Инсулина и естрогените стимулират лептиновата продукция
- GnRH пулсативността се повишава индиректно в отговор на лептин
- Лептин е индикатор за енергиен баланс и затова при гладуване и anorexia лептиновите нива са ниски
- ОВУЛАЦИЯТА СЕ ИНХИБИРА ПРИ ЛИПСА НА ЛЕПТИНОВА СТИМУЛАЦИЯ ВЪРХУ СЕКРЕЦИЯТА на GnRH!



Група I по СЗО. Конгенитални дефекти Kallmann syndrome

- Дефект в миграцията на GnRH секретиращи неврони от таламуса и агенезия на олфакторни неврони (аносмия или хипоосмия)
- Честота 1:50 000
- Симптоми- аменорея и диспареуния
- Някои мутации на KAL-1 ген се свързват с X-свързаната форма на синдрома, други са спорадични
- LH, FSH ниски поради липса на секреция на GnRH
- Гонадотропинова терапия или пулсативна терапия с GnRH

Група I по СЗО. Конгенитални дефекти

Идиопатичен хипогонадотропен хипогонадизъм (ИНН)



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

- Група генетични мутации, свързани с отлагане на пубертета, инфертилитет и ниски нива на гонадотропините
- Конгенитална адренална хипоплазия (АНС)- секреция на абнормален DAX1 протеин, които регулират секрецията на гонадотропини
- Мутации в гени KAL1, FGFR1, GNRHR и NELF
- Leptin - мутации и Leptin- рецепторни мутации
- Клиничната картина с хипоестрогенизъм, аменорея, ниски гонадотропинови нива
- Bardet-Biedl или Laurence- Moon syndrome (затлъстяване, полидактилия, ретинални и бъбречни аномалии, хипогонадизъм)
- Терапия с GnRH



Фармакологични агенти

- Norepinephrine и Epinephrine са отговорни за връзката между хипоталамус и хипофиза
- Медикаментите повлияват метаболизма и отделянето на тези амини и водят и до промени в оста ХХЯ
- До повишени LH и Prolactin
- Не влияят върху FSH обикновено

Phenothiazines
Tricyclic antidepressants
Metoclopramide
Morphine
Dextroamphetamine
Alpha-methyldopa
Verapamil
Cimetidine



Група I по СЗО. Лезии хипоталамус-хипофиза

- Краниофарингеома
най-честия хипоталамичен тумор
GH, Thyroxin, FSH, LH-понижени
стимулацията с GnRH не води до повишена
секреция на гонадотропини
оперативно отстраняване на хормонално-активния тумор
- Възпалителни лезии (туберкулоза и саркоидоза)
до грануломи в много органи
налице са ниски гонадотропини - компресия на
жлезата от грануломите и ановулация

Група I по СЗО. Тумори на хипофизата



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

- Микро и макроаденоми
- Функционални (70%) и нефункционални
- 45% от аденомите секретират пролактин
- Макроаденоми
 - ановулация от компресия на хипофизата
 - компресията на съдове и на жлеза води до намалена секреция на хормони на хипофизата (първоначално е растежния формон, а после на гонадотропините)
- Микроаденоми –повишен пролактин и до ановулация
- Гонадотропин- секретиращи тумори с високи нива на FSH и LH

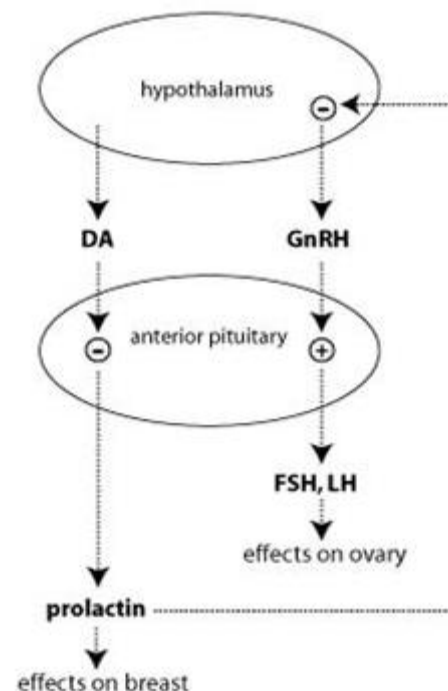


Група I по СЗО

Хиперпролактинемия

- Секрецията на пролактин е под тоничния инхибиторен контрол на допамин, който действа чрез D2-рецептори в лактофорите
- Повишаване нивата на пролактина понижават секрецията на GnRH
- Терапия с допаминови агонисти
Bromocriptine 2,5-20 mg дневно
Cabergoline 0.25-1 mg 2 пъти седмично
- В резултата на терапия с допаминови агонисти настъпва възвръщане на овариалната функция в 85 % от случаите и забременяване в около 85 % от тях

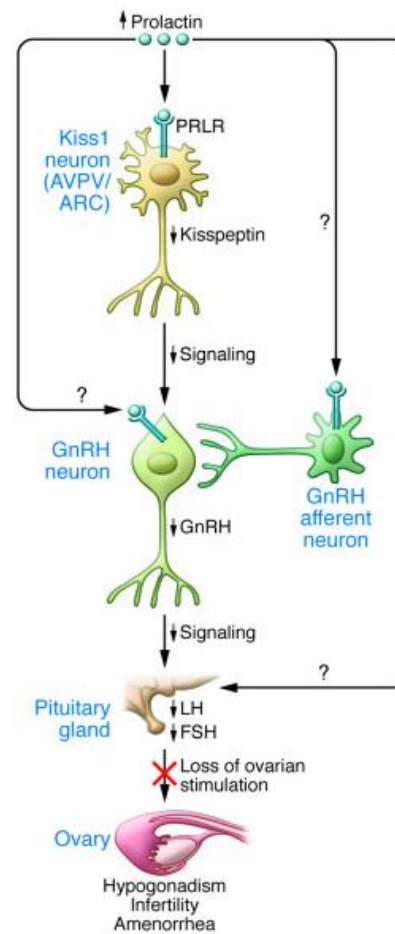
Figure 2





Група I по СЗО Хиперпролактинемия . Модел на механизъм на хиперпролактинемия-индуциран хипогонадизъм

- Повишените нива на пролактин подтискат секрецията на kisspeptin от невроните в хипоталамуса и редуцират секрецията на GnRH и съответно FSH и LH от хипофизата. Изявите са липса на овариална стимулация и хипогонадизъм, инфертилитет, аменорея (Sonigo et al. *J Clin Invest.*, 2012)
- Последни проучвания сочат , че инфузионната терапия с kisspeptin може да възвърне пулсативната секреция на LH
- Възможността за екзогенно приложение на kisspeptin е нова терапевтична възможност при лечение на хиперпролактинемията





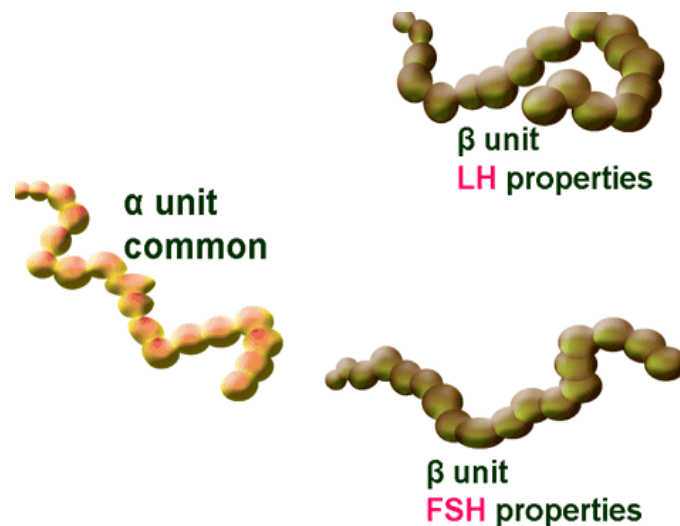
Група I по СЗО. Ишемия на хипофизата

- Компресия на съдовете на хипофизата може да доведе до ановулация
- Причини (компресия от тумори, церебрални васкуларни инциденти, диабет, Sheehan's syndrome)
- Често засяга секрецията на всички хормони на хипофизата



Абнормалитети в структурата на гонадотропните хормони (FSH и LH)

- Мутации в структурата на бета единицата могат да доведат до нефункциониране на един от двата хормона
- Пациенти с FSH абнормалитети - късен пубертет и понижени полови хормони
- Диагнозата - с приложение на GnRH, която води само до секреция на един хормон (в случая LH)



Група I по СЗО. Терапия



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

- Съобразена с причината за ановулация
- Програма за възстановяване на теглото при поднормено тегло и психологично консултиране
- GnRH- приложен подкожно (15-20 mcg обикновено всеки 90 минути) или интравенозно (5 mcg обикновено всеки 90 минути) пулсативно чрез помпа
- Гонадотропини (с LH активност) с по-добър ефект отколкото само FSH самостоятелно

Група I по СЗО. Терапия



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center



J Clin Endocrinol Metab. 2014 Jun; 99(6): E953–E961.

PMCID: PMC4207927

Published online 2014 Feb 11. doi: [10.1210/jc.2013-1569](https://doi.org/10.1210/jc.2013-1569)

Increasing LH Pulsatility in Women With Hypothalamic Amenorrhoea Using Intravenous Infusion of Kisspeptin-54

[Channa N. Jayasena](#),* [Ali Abbara](#),* [Johannes D. Veldhuis](#), [Alexander N. Comninou](#), [Risheka Ratnasabapathy](#), [Akila De Silva](#), [Gurjinder M. K. Nijher](#), [Zainab Ganiyu-Dada](#), [Amrish Mehta](#), [Catriona Todd](#), [Mohammad A. Ghattei](#), [Stephen R. Bloom](#), and [Waljit S. Dhillo](#)[✉]

[Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#) ►



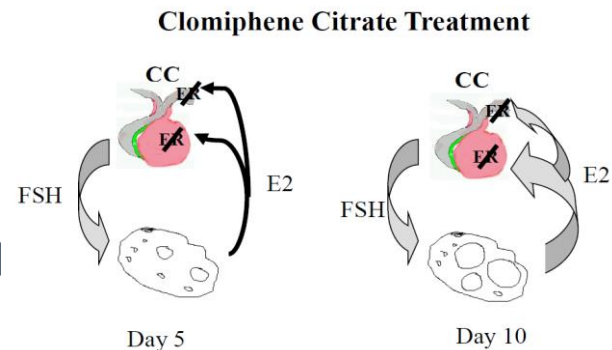
Група II по СЗО. Принципи на поведение при PCOS

- Редукция на тегло - BMI < 35 kg/m², при жени под 37 години BMI < 30 kg/m² (BFS Guidelines, 2007, Balen & Anderson, Human Fertility, 2007)
- Clomiphene citrate
- Aromatase inhibitors?
- Гонадотропини
- Лапароскопска хирургия на яйчниците
- IVF
- ?Insulin sensitizers- Metformin
- ?IVM на яйцеклетки



Clomiphene citrate

- Механизъм на действие
- Доза и старт на стимулацията
- Отговор към медикамента (R. Homburg 2005, 5268
пациентки- Овулация – 73 %, Бременности - 36 %, Спонтанни аборти- 20%,
Двуплодни бременности - 8%, Живородени деца - 25%)
- Странични ефекти
- Често задавани въпроси
- Принципи за прекратяване на терапията

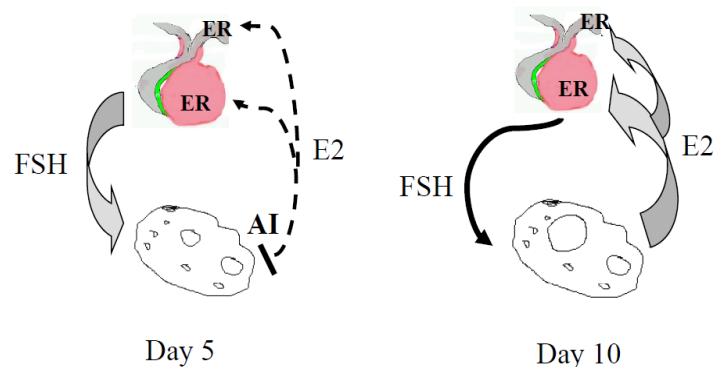




Aromatase inhibitors?

- Механизъм на действие
- Доза
- Теоретични предимства
- Често задавани въпроси
- Безопасност на ароматаза инхибиторите (Aghssa at al, 2007 при терапия на 1102 пациентки с Letrozole 2,5-10 mg дневно-бременности в 33,4 % - при 368 пациентки- 0.2 % фетални аномалии)

Aromatase Inhibitor Treatment

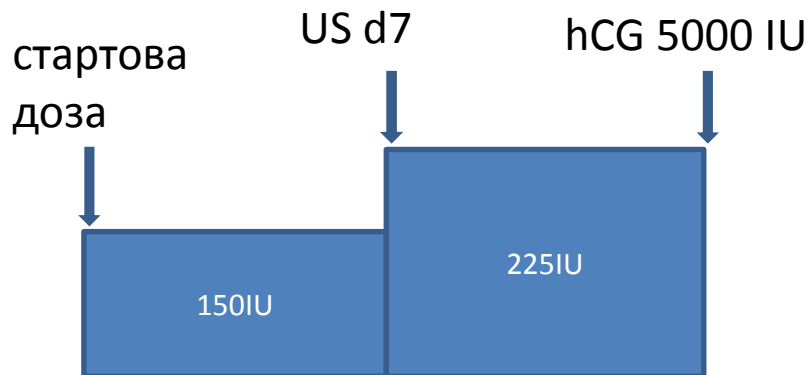


Гонадотропинови протоколи при хронична ановулация

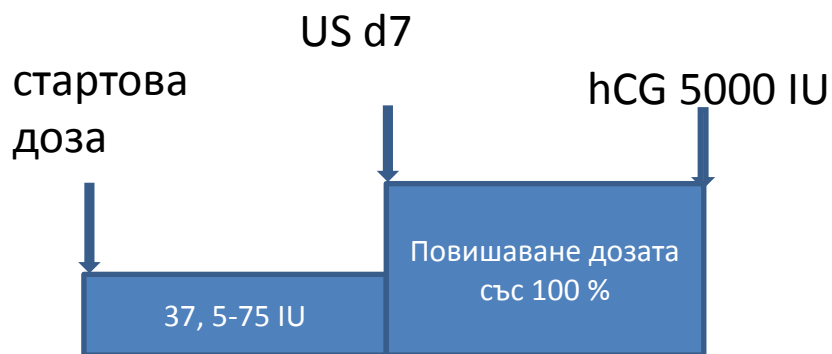
Step up protocols



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center



**Conventional dose
protocol**



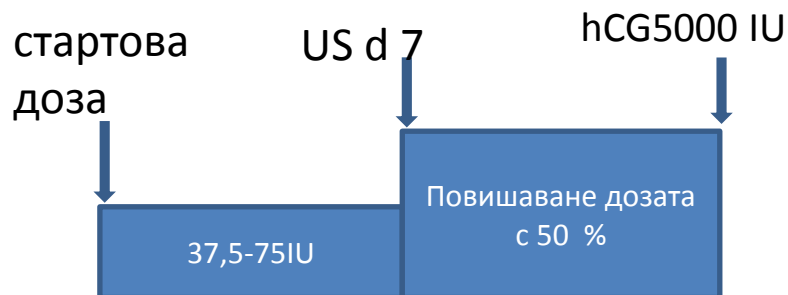
**Low dose
protocol**

Гонадотропинови протоколи при хронична ановулация

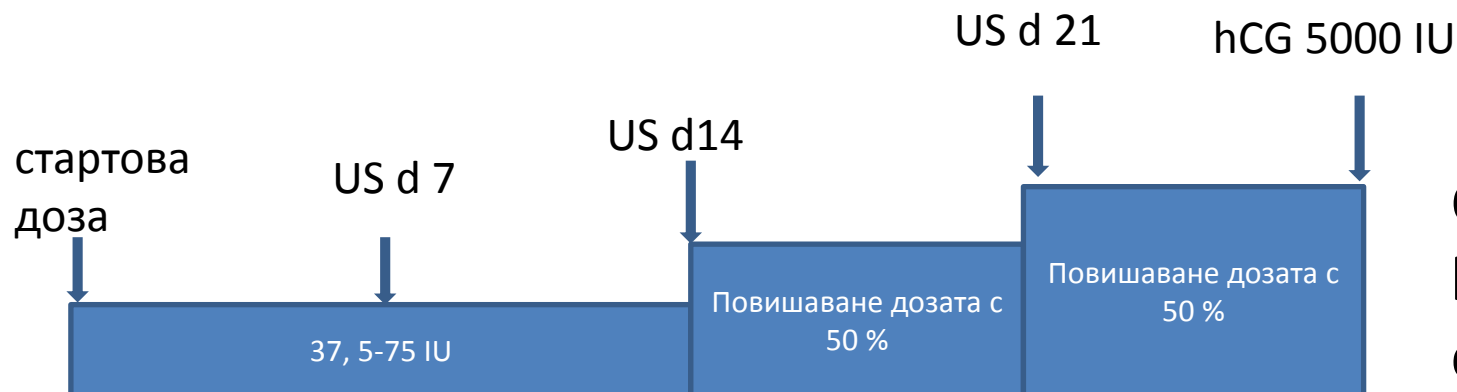
Low dose step up protocols



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center



Low dose protocol



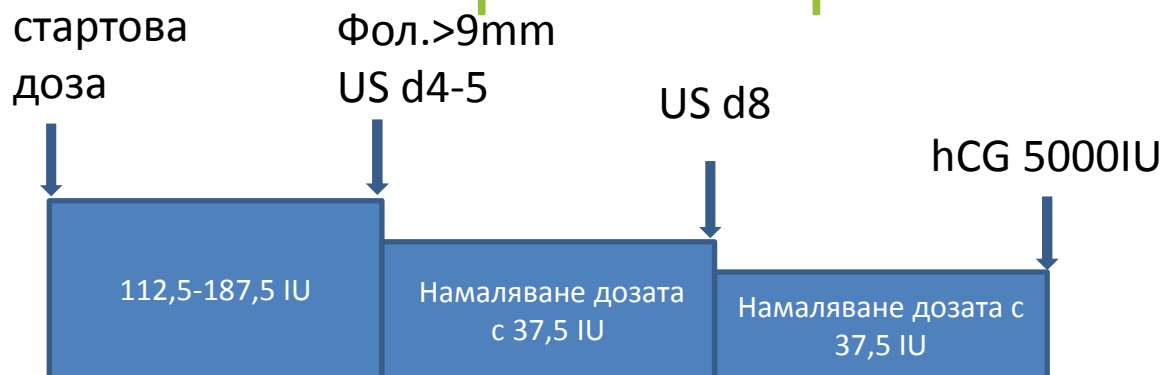
**Chronic
low
dose
protocol**

Гонадотропинови протоколи при хронична ановулация

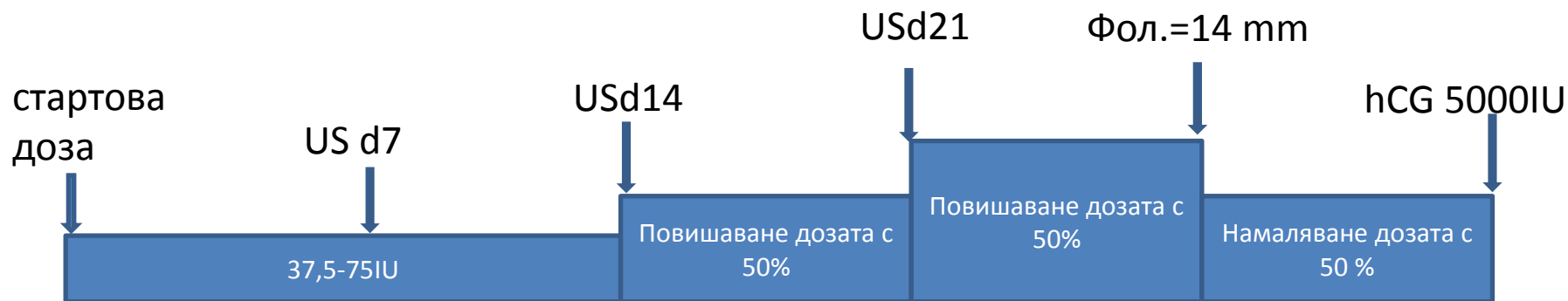


Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

Step down protocols



Step down protocol



Sequential protocol

Група II по СЗО. Гонадотропинови протоколи



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

- Риск от многоплодна бременност около 10 %
- Препоръчителна стартова доза 37.5- 50 IU/дн.
- Първа линия: CLD step up protocol
- Втора линия : Step down protocol с индивидуален подход към стартовата доза
- Терапия - Не повече от 6 овулаторни цикъла
- Стриктно мониториране на стимулационните протоколи



Група II по СЗО. Лапароскопска хирургия на яйчника

- Алтернатива на гонадотропиновата терапия за СС- резистентни ановулаторни PCOS пациентки
- Чрез монополярна електрокаутеризация или чрез лазер
- Като самостоятелна терапия е ефективна в <50 % от случаите
- Обикновено е нужно допълнително медикаменти за индукция на овулацията



Група II по СЗО. IVF

- При неуспех от предишните методи
- Първа линия на терапия при PCOS пациентки, които имат съпътстваща патология (запушени тръби, мъжки фактор на стерилитета)
- Различни стимулационни протоколи
 - CC+hMG(Dor et al, 1990)
 - hMG(Urman et al, 1992)
 - rec FSH
 - GnRH agonist + hMG или rec FSH (Griesinger et al, 2006)
 - GnRH antagonist+hMG или rec FSH
(Griesinger et al, 2006)



Група II по СЗО. Metformine

- Каскада на Metformin
понижава инсулиновата резистентност
повишава SHBG
нормализира LH и FSH
регулира овулацията (частично)
- Препоръките са за приложение основно при инсулинова резистентност
- Относно индукция на овулацията при PCOS Metformin самостоятелно е по-малко ефективен, отколкото приложението на Clomiphene citrate



Група III по СЗО. Преждевременна яйчникова недостатъчност

- Преждевременна яйчникова недостатъчност (POI/POF) - Отпадане на функцията на яйчника (като ендокринен и репродуктивен орган) преди 40 годишна възраст на жената.
- 1-4 % от жените
- 1:100 – на възраст до 40 год
- 1:250 - на възраст до 35 год
- 1:1000- на възраст до 30 год

Група III по СЗО. Патогенеза на спонтанната първична яйчникова недостатъчност



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

- Фоликуларно изчерпване
- Фоликуларна дисфункция

Малък първичен брой фоликули	Ускорена фоликуларна атрезия
Фамилна 46 XX гонадна дисгинезия	X хромозомна монозомия/анеуплоидия (Търнър синдром, 47 XXX)
Хипоплазия /аплазия на тимуса	X хромозомни абнормалитети
Идиопатични	Галактоземия
	Цитотоксична терапия
	Лъчения
	Възпалителни процеси

Специфични генни дефекти	Ензимна недостатъчност	Сигнални дефекти	Аутоимунни дефекти
-FOXL2 ген (3q23) -FSH рецепторен ген (2p) -LH рецепторен ген(2p)	-Холестерол десмолаза -17-α хидроксилаза -17-20-десмолаза	псевдохипопаратиреоидизъм	-с адренален аутоимунитет - без адренален аутоимунитет



Диагноза на РОФ. Анамнеза

- Последен менструален цикъл
- Операции в малкия таз, химиотерапия
- Симптоми на хипотиреоидизъм
- Симптоми на надбъбречна недостатъчност (ортостатична хипотония, хиперпигментация, необяснима слабост, намаление на аксиларното и пубисното окосмяване)
- Фамилна история за POI/POF
- Автоимунни заболявания (витиго, лупус), умствено изоставане (съмнения за чуплива X хромозома)
- Оплаквания за естрогенна недостатъчност



Диагноза на POF

1. За установяване на диагнозата

- аменорея
- FSH (двукратно изследване с интервал поне 1 месец > 40 μ IU/ml)
- LH
- Естрадиол

Комбинацията потвърждава диагнозата!

2. За изясняване на етиологията (кариотип, генетичен тест за FMR1 премутация, скрининг за автоимунни заболявания (ANA, TSH, TAT, антитела срещу надбъбречната жлеза))

3. Скрининг тестове за други заболявания, асоциирани с POF



Поведение при POF

- Психологично консултиране
- Хормонална терапия
- Фертиритилитет

при около 5-10 % е възможна овулация и бременност

реален шанс за бременност са АРТ процедурите: донорски яйцеклетки и донорски ембриони

осиновяване



Заклучение

- Съществуват различни причини за ановулация
- В основата на лечението стои точната диагноза
- Необходим е индивидуален подход при всеки клиничен случай
- Опит на специалиста по репродуктивна медицина



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center





Благодаря, мамо.
Благодаря, тате.
Благодаря, Виена Ин Витро.



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

*Love meets life...
...it's a miracle!*



Виена Ин Витро Център
Vienna In Vitro Center

Виена Ин Витро Център

МБАЛ „Токуда Болница София“, ет. 9
бул. „Никола Вапцаров“ 51Б,
София 1407, България

www.vienna-ivf.com; office@vienna-ivf.com

телефон 1: +359 2 42 00 281

телефон 2: +359 2 403 4227

мобилен: +359 882 70 99 48