

ODBORNÝ PROGRAM A ABSTRAKTY

REPROD - 5. ČESKO-SLOVENSKÝ DISKUSNÝ DEŇ

KOMPLEXNÝ POHĽAD NA PORUCHY REPRODUKČIE

ISBN 978-80-974233-0-8 (print)
ISBN 978-80-974233-1-5 (pdf)

 **MEDIREX GROUP**
všetko pre vaše zdravie

REPROD - 5. ČESKO-SLOVENSKÝ DISKUSNÝ DEŇ

KOMPLEXNÝ POHĽAD NA PORUCHY REPRODUKČIE

3. máj 2022 | od 9.00 hod.

konferenčná miestnosť **MEDIREX GROUP ACADEMY** n. o.
laboratórneho komplexu na Galvaniho ul. 17/C, v Bratislave, 5. poschodie

ORGANIZÁTOR:



ODBORNÝ GARANT:

RNDr. Elena Tibenská, PhD.
Medirex, a.s.

REPROMED

9.00 – 9.30 hod

ÚVOD DO PROBLEMATIKY IVF A PORÚCH REPRODUKČIE

Postřehy z konferencí ESHRE, ASRI, ESRI 2021 – 2022 5
Lenka Sedláčková

REPRODUKČNÁ IMUNOLÓGIA

9.30 – 12.00 hod.

BLOK I: PRÍNOS LABORATÓRIA V DETEKCII IMUNOLOGICKÝCH PORÚCH PLODNOSTI

Uterinné NK bunky a ich úloha v reprodukci 6
Elena Tibenská, Kinga Szabóová, Katarína Bergendiová

Imunohistochemické testovanie uterinných natural killer buniek u pacientok s rekurentným impantačným zlyhaním a habituálnym abortom 7
Lenka Lapides

Vyšetřování NK buněk endometria především u přísně vybraných pacientek s opakovanými potraty 8
Zdenka Ulčová-Gallová a kol.

BLOK II: OD LABORATÓRIA K LIEČBE

Kortikoidy neriešia každý problém v reprodukčnej imunológii 9
Slávka Belvončíková, Martin Lešťan

Imunomodulačný potenciál progesterónu v indukcií T-regulačných lymfocytov 10
Žanetta Dzurillová, Zdenka Ulčová-Gallová

Imunomodulačný efekt nízkomolekulárneho heparínu v asistovanej reprodukci 11
Silvia Toporcerová, L. Peterová, R. Nykolaichuk

12.00 – 13.00 hod. Obed

MEDZIODBOROVÁ SPOLUPRÁCA

13.00 – 16.30 hod.

Medical-social freezing oocytov – dve strany jednej mince	12
Peter Harbulák	
AMH z pohľadu laboratorného imunologa	13
Štepanka Luxová	
Endokrinopatie a poruchy reprodukcie u ženy	14
Ivica Lazúrová	
Diagnostika štítnej žľazy v súvislosti s ľudskou reprodukciou	15
Andrea Kestlerová a kol.	
Afektívne poruchy u žien s poruchou reprodukcie	16
Barbora Vašečková	
Infekcia COVID-19, mRNA vakcíny a ich vplyv na reprodukčné zdravie	
Katarína Bergendiová	
Zdravie muža a COVID-19	17
Igor Bartl	
Implementácia najnovších genetických laboratórnych metód pri	
diagnostike porúch plodnosti	18
Lucia Tatayová, Ľubica Majerová, Renáta Lukačková	
Genetická laboratórna diagnostika pri poruchách reprodukcie	
– kazuistiky	19
Diana Krištinová, Ivica Róžová a kol.	

REPMED

ÚVOD DO PROBLEMATIKY IVF A PORÚCH REPRODUKCE

Postřehy z konferencí ESHRE, ASRI, ESRI 2021 – 2022

L. Sedláčková

Alergologie a klinická imunologie, Gennet, s. r. o.

Reprodukční imunologie je obor velmi dynamicky se rozvíjející. V teoretické, experimentální i klinické oblasti rychle přibývají nové poznatky. V posledním roce se konaly tři mezinárodní konference, jejichž program byl bohatý a inspirující. Obě akce pořádané v roce 2021 byly virtuální, s výhodou dostupnosti záznamu paralelně probíhajících sekcí. Letos příznivější situace umožnila prezenční formu, s nenahraditelným osobním setkáváním a výměnou zkušeností v zanícených kuloárních diskusích. Výroční setkání Evropské společnosti pro lidskou reprodukci a embryologii (ESHRE) má velice široký záběr témat reprodukčního výzkumu a reprodukční medicíny. Setkání Americké a Evropské společnosti pro reprodukční imunologii (ASRI a ESRI) se zaměřují na imunologické aspekty lidské reprodukce a nabídka témat zajímavých pro imunologa je jaksi hutnější.

Velké konference jsou jako návštěva lunaparku. Ze spousty podnětných informací jsem vybrala ty, které mne nejvíce zaujaly. ASRI představila novou specializaci reprodukční imunologie, jedná se o nástavbovou specializaci v oboru gynekologie. Reprodukčně imunologická diagnostika se posouvá z kompartmentu periferní krve do endometria, metodicky se rozšiřuje z metod serologických a průtokové cytometrie o detekci exprese mRNA klíčových biomarkerů a mikrobiomu metodami molekulární biologie. Vedle lymfocytárních populací (Th1/2, NK, Treg), zánětlivých a protizánětlivých cytokinů je zkoumán vliv a význam regulačních molekul (inhibiční receptory KIR, PD-1 aj.), angiogenních cytokinů a receptorů (IL-18, TWEAK aj.), růstových faktorů Treg (IL-35), hormonálně imunologických vazeb (PIBF) a řady dalších. Klinicky se již používá imunitní profil endometria (patentovaný test UtimPro, MatriceLab), který odlišuje stavy nadměrné lokální aktivace (immune over-activation) a nedostatečné lokální aktivace, spojené s nedostatečnou mobilizací a zralostí uterinních NK (low local immune activation). Výsledky monitorace imunomodulační léčby kortikosteroidy a intralipidy u nadměrné aktivace ukazují velmi individuální efekt a nutnost kontroly účinku léčby. Na kortikosteroidy odpovídá polovina pacientek a na intralipidy téměř polovina, ale u cca třetiny vede tatáž léčba ke zhoršení nálezu. Kohortové studie ukazují na příznivý vliv léčby vedené dle imunitního profilu endometria a v běhu je prospektivní randomizovaná studie.

V půlhodině nelze ukázat vše podstatné, jen přilákat pozornost k výběru, který je nutně subjektivní. Záměrem je předat tu trochu inspirace dál.

REPRODUKČNÁ IMUNOLÓGIA

Blok I: PRÍNOS LABORATÓRIA V DETEKЦИИ IMUNOLOGICKÝCH PORÚCH PLODNOSTI

Uterinné NK bunky a ich úloha v reprodukcii

E. Tibenská^{1,2}, K. Szabóová^{1,3}, K. Bergendiová⁴

¹Medirex, a. s., Bratislava

²LFUK Bratislava

³Medirexgroup academy, Bratislava

⁴Imunovital centrum, Bratislava

Uterinné NK bunky (uNK) predstavujú v deciduu podstatnú časť lymfocytového zastúpenia. Ich počet je ovplyvnený menštruačným cyklom, počas ktorého sa zastúpenie uNK buniek výrazne mení, pričom maximálne počty sú dosahované v raných fázach tehotenstva. Za fyziologických podmienok je ich hlavnou úlohou produkcia angiogénnych faktorov a cytokínov, ktoré hrajú dôležitú úlohu v implantácii embrya, remodelácii spirálnych artérií a v invázii trofoblastu. V prípade nesprávnej Th1/Th2 imunitnej odpovede, ktorá vedie k prevahe Th1 profilu, sa môžu uNK bunky meniť na cytotoxické, ktoré sú schopné spôsobiť napr. deštrukciu trofoblastu, a tým sa podieľať na aborte.

Dodnes nie je úplne opísaný kompletný fenotyp uNK buniek, na základe povrchových znakov vieme odlíšiť dva základné fenotypy. Hlavnú subpopuláciu (viac ako 80 %) tvoria NK bunky s vysokou expresiou molekuly CD56 a absenciou CD16 (CD3-CD56^{bright}CD16-CD45+/uNK^{bright}), tieto NK bunky sú charakterizované zníženou cytotoxickou aktivitou. Minoritnú subpopuláciu (menej ako 20 %) tvoria NK bunky, ktoré sú charakterizované nízkou expresiou CD56 a vysokou expresiou CD16 (CD3-CD56^{dim}CD16+CD45+/uNK^{dim}), tieto bunky sa vyznačujú cytotoxickou aktivitou, preto prípadné zmnoženie v deciduu predstavuje vysoké riziko pre úspešné tehotenstvo.

Stanovenie uNK buniek sa štandardne vykonáva z bioptrickej vzorky endometria, pričom samotné uNK bunky možno stanoviť imunohistochemicky alebo prietokovou cytometriou. Výhodou prietokovej cytometrie je nezávislé hodnotenie veľkého počtu buniek a možnosť využitia viacparametrovej analýzy, ktorou vieme stanoviť viaceré populácie buniek. Na druhej strane je pri nej problematická kvantifikácia počtu buniek.

Na našom pracovisku sme sa vzhľadom na naše skúsenosti rozhodli využiť práve metódu prietokovej cytometrie. V prezentácii prinášame naše prvé skúsenosti s metódou stanovenia uNK prietokovou cytometriou, ako aj prvé výsledky s využitím tejto metódy u pacientok s poruchami reprodukcie.

Táto publikácia vznikla vďaka podpore v rámci operačného programu Integrovaná infraštruktúra pre projekt: Centrum pre biomedicínsky výskum – BIOMEDIRES – II. etapa, kód ITMS: 313011W428, spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

Imunohistochemické testovanie uterinných natural killer buniek u pacientok s rekurentným implantačným zlyhaním a habituálnym abortom

L. Lapidés

Iscare, Bratislava

Testovanie natural killer (NK) buniek (najmä NK buniek v periférnej krvi) sa robí od roku 1995 vo viacerých krajinách, najmä u pacientok s opakovaným zlyhaním implantácie. Názory na stanovenie počtu NK buniek a možnosti terapeutického zásahu v prípade ich patologických hodnôt sú ambivalentné a sú naďalej predmetom mnohých vedeckých diskusií. Hlavným popudom kritiky bol problém interpretácie výsledkov počtu NK buniek. Experti sa napriek rôznorodým výsledkom zhodujú, že testovanie a ďalší výskum, najmä v oblasti účinných terapeutických možností, je v jasne definovaných podskupinách pacientok na zváženie. Vzhľadom na aktuálnosť témy, potrebu intervencie v prípade habituálneho abortu aj rekurentného implantačného zlyhania sa zaoberáme problematikou uterinných NK (uNK) buniek. Aktuálne máme vyše 280 imunohistochemicky otestovaných pacientok s uvedenými diagnózami. U pacientok sme sledovali viacero faktorov, potenciálne vplyvajúcich na uNK bunky. U uvedených pacientok sme mohli pozorovať nasledujúce skutočnosti: vek nezohráva rolu v počte uNK buniek. Na základe našich dát sa preukázala významná korelácia medzi zníženým počtom uNK buniek a anamnézou abortu. Podobne pozorujeme úmernú koreláciu medzi počtom uNK buniek a stavom ich aktivácie. Pacientky so zvýšeným počtom uNK buniek mali v anamnéze častejšie endometriózu. Pacientky s imunologickým faktorom sterility mali nižšiu šancu na otehotnenie v porovnaní s pacientkami s inými faktormi sterility. Zatiaľ čo zvýšené uNK bunky sú predmetom viacerých článkov a diskusií o ich možnej liečbe, znížené uNK bunky sa javia u našich pacientiek ako častejší problém a máme na ich možné riešenie menej dostupných odporúčaní. Naše pacientky so zníženými uNK bunkami sa javia problematickými a tieto pacientky potrácajú aj po terapeutickom endometriálnom scratchingu pred embryotransferom.

Vyšetřování NK buněk endometria především u přísně vybraných pacientek s opakovanými potraty

Z. Ulčová – Gallová^{1,2}, M. Pešek³, P. Mukešnábl⁴, M. Haschová⁵,
J. Cibulka¹, K. Bibková¹, Z. Mičanová¹, P. Losan¹

¹Genetika – Plzeň, ²Gyn.-por. klinika LF UK Plzeň, ³Mulačova nemocnice, Gynekologie

⁴Šiklův patol.-anatomický ústav, LF UK a FN Plzeň

⁵MN Privamed, OKB Plzeň

Úvod: Přirození zabíječi (NK bb), jedny z nejdůležitějších buněk našeho imunitního obranného systému, jsou přítomny v krvi, v decidue, v sekrečním endometriu, ale už i dříve jsme je prokázali i v ovulačním hlenu. NK bb mají velký význam při implantaci, ale také v období časně i pozdní gravidity. Svou zvýšenou buněčnou aktivitou však mohou i negativně ovlivnit probíhající těhotenství. V rámci racionálního screeningu reprodukční imunologie u žen se sníženou plodností sledujeme u přísně vybraných pacientek densitu NK bb CD56+ a CD16+ v endometriu i v souvislosti s aktuálním stavem výsledků antifosfolipidových protilátek v séru a jiných faktorů.

Metodika a soubor: U 139 pacientek ve věku 23 – 43 (průměrný věk 32,5) let se sníženou plodností (v anamnéze 3-9 missed abortions) jsme pečlivě sledovali hormonální stav, humorální autoimunitní odpovědi ve screeningu reprodukční imunologie, trombofilní stavy, karyotypizaci, hysteroskopické nálezy s imunohistologicky vyšetřeným endometriem. Jeho NK bb CD56+ a CD16+ jsme identifikovali imunohistochemicky. Šestnáct různých antifosfolipidových protilátek v séru pak klasickou ELISA metodou.

Výsledky: Vysokou hustotu endometriálních NK bb CD56+ jsme našli u 101/139 (73 %), NK bb CD16+ u 57/139 (41 %), oboje, CD56+ a CD16+ pak u 48/139 (34 %) pacientek. NK bb CD56+ a CD16+ v krvi měly všechny pacientky zcela v normálních hodnotách. Šest z nich má pozitivní homozygotní formu leidské mutace, 34/139 (24 %) pak prokázaný antifosfolipidový syndrom. Léčbu imunoglobulíny jsme indikovali jen ve 41 případech (30 pacientek porodilo zdravý plod, 6 opět potratilo, 5 těhotenství je in cursu).

Závěr: Imunomodulační léčba imunoglobuliny ovlivňuje funkce i endometriálních NK bb CD56+ a CD16+, která bývá velmi často spojena s lokálně zvýšenou aktivitou embryocytotoxických cytokinů. Léčba pacientek i s patologickými imunologickými nálezy musí být řešena přísně individuálně.

Blok II: OD LABORATÓRIA K LIEČBE

Kortikoidy neriešia každý problém v reprodukčnej imunológii

S. Belvončíková, M. Lešťan

Alergoimunologické centrum Prešov, Sabinov

Autori prezentujú dve kazuistiky z pracoviska reprodukčnej imunológie a zamýšľajú sa nad indikáciou systémových kortikosteroidov.

Prvá opisuje pacientku, u ktorej začínajúce gravidity boli kryté liečbou kortikoidmi, no neboli úspešné a končili sa opakovaným abortom. Z tohto dôvodu bola odoslaná k nám na vyšetrenie. V anamnéze zisťujeme okrem uvedeného recidivujúce infekty močových ciest. V laboratórnych parametroch odhalený deficit v oblasti T-bunkovej adaptívnej imunity a komplementová porucha, čo viedlo na začiatku k preliečeniu transfer faktorom a imunoglobulínmi v nízkej dávke a následne v gravidite k cielenej imunomodulačnej liečbe. Tieto postup pomohol toto tehotenstvo ukončiť pôrodom zdravého donoseného chlapčeka.

(Imunosupresia kortikosteroidmi by bola, naopak, nežiaduca)

V druhej kazuistike išlo o pacientku s opakovanými KET, pri ktorých indikované KS neriešili poruchy implantácie. Pri našom vyšetrení zistený opäť imunodeficit v oblasti bunkovej imunity, nález autoprotilátok, fokálna infekcia a hranične zvýšené intracelulárne cytokíny. Pacientka preliečená imunomodulačne (azoximerbromidom), antibiotikami. Po zastabilizovaní imunologických parametrov podstupuje KET, pričom je krytá nízkou dávkou imunoglobulínov a kortikosteroidov – tie kvôli autoimunitnému ladeniu. Gravidita sa rozvíja a pri opakovanej laboratórnej kontrole zistená akcelerácia prozápalových cytokínov. To nás vedie k potenciácii dávky imunoglobulínov a podávame ich intravenóznou formou do 21. TG. Aj v tomto prípade došlo k úspešnému ukončeniu tehotenstva a narodeniu zdravého dievčatka.

Časť žien so špecifickým klinickým problémom jednoznačne profituje z protizápalového a imunointervenčného účinku kortikoidov. Ale je nesprávne si myslieť, že paušálne podávanie (a napr. zaradenie do IVF protokolu) je namieste (a „one-size-fits-all“ approach). Liečba naslepo môže, naopak, spôsobovať potraty.

Nezanedbateľná je problematika vystavenia pacientok potenciálnym nežiaducim účinkom, najmä ak ide o ženy s vysokou inzulínovou rezistenciou a prediabetom.

Je potrebné sa zamerať na vyhľadávanie žien, ktoré budú skutočne z liečby KS profitovať.

Imunomodulačný potenciál progesterónu v indukcii T-regulačných lymfocytov

Ž. Dzurillová^{1,2,3}, Z. Ulčová-Gallová¹

¹Lékařská fakulta v Plzni, Karlova Univerzita, Česká republika

²Ambulancia reprodukčnej imunológie, Medicentrum Dzurilla, Nitra, SR

³Laboratórium klinickej imunológie a alergológie, Medicentrum Dzurilla, Nitra, SR

Úvod/ problematika: Imunomodulačné účinky progesterónu sú dobre známe. Najnovšie údaje ukazujú, že dostatočná produkcia progesterónu v žltom teliesku má vplyv nielen na skoré štádium tehotenstva, ale aj na jej neskoré fázy. Regulačné T-lymfocyty (Treg) sú nevyhnutné pri navodení tolerancie matky voči semialogénnemu plodu. Progesterón vyvoláva tvorbu a takisto ovplyvňuje funkciu Treg lymfocytov.

Náš súbor: Sledovali sme percentuálne zastúpenie periférnych Treg od prvého do tretieho trimestra. Našu skupinu tvorilo 215 pacientok, z ktorých 94 počalo spontánne, 44 po čerstvom embryotransfere, 4 po kryoembryotransfere a kontrolnú skupinu tvorilo 33 zdravých tehotenstiev. Okrem kontrolnej skupiny všetky ženy užívali progesterón. Ženy po čerstvom embryotransfere boli liečené 600-800 mg denne vaginálneho progesterónu, počnúc prvým alebo druhým dňom po odbere oocytov. Ženy po kryoembryotransfere boli liečené 600 mg vaginálneho progesterónu denne, počnúc 24 až 48 hodinami po prenose embryí. V skupine spontánnych tehotenstiev bola začatá liečba progesterónom (400 mg denne, kombinácia vaginálnej a perorálnej aplikácie), keď bola gravidita overená HCG pozitivitou. Prvá vzorka krvi bola odobratá, keď bola overená klinická gravidita. Ďalšie vzorky krvi sa odobrali v 13., 20. a 30. týždni tehotenstva. T-regulačné lymfocty sme detegovali prietokovou cytometriou na základe týchto CD znakov: CD4+, CD25+ a CD127.

Výsledky: Najnižšie percento T-regulačných lymfocytov bolo pozorované v kontrolnej skupine, kde sa podiel znížil z 5,85 % v prvom trimestri na 5,32 % v druhom trimestri a na 5,09 % v treťom trimestri. V skupinách tehotenstiev po transfere čerstvého a zmrazeného embrya sme zaznamenali konzistentný nárast od 1. do 2. trimestra, po ktorom nasledoval pokles do konca gravidity. Najvyšší počet Tregs bol pozorovaný u žien po prenose čerstvého embrya. V skupine spontánnych tehotenstiev bol pozorovaný mierne klesajúci počet Treg buniek do 2. trimestra, po ktorom nasledoval nárast počtu Treg buniek do konca tehotenstiev.

Záver: Tieto výsledky naznačujú, že včasné podanie vysokých dávok vaginálneho progesterónu zvyšuje počet periférnych T-regulačných lymfocytov, čo prispieva k vytvoreniu tolerogénneho prostredia pre plod.

Imunomodulačný efekt nízkomolekulárneho heparínu v asistovanej reprodukcii

S. Toporceroová, L. Peterová, R. Nykolaichuk
Gyncare – centrum reprodukčnej medicíny Košice

Úspešnosť embryotransferov v rámci procesov in vitro fertilizácie (IVF) v posledných rokoch narazila na svoje biologické hranice. Napriek tomu sa v odbornej literatúre objavujú štúdie o adjuvantnej liečbe, ktorá by mohla byť schopná zvýšiť šance na otehotnenie, a to predovšetkým v skupine pacientok s opakovaným implantačným zlyhaním. Medzi takéto intervenčné postupy patrí napríklad intrauterinná infúzia periférnych mononukleárných buniek, subkutánna alebo intrauterinná aplikácia faktora stimulujúceho kolónie granulocytov, intrauterinná aplikácia plazmy bohatej na trombocyty, aplikácia imunoglobulínov, choriogonadotropného hormónu a nízkomolekulárnych heparínov. Výsledky týchto štúdií sú však stále diskutabilné.

LMWH (low molecular weight heparins, nízkomolekulárne heparíny) sú používané predovšetkým pre svoje antikoagulačné účinky. Počas ich používania sa však potvrdili aj ich ďalšie účinky, a to predovšetkým protizápalový efekt, vplyv na angiogénezu a imunomodulačný efekt. V rámci IVF sa predpokladá predovšetkým efekt LMWH na podporu invázie trofoblastu, a tým zvýšenie šance na implantáciu, čo však viaceré štúdie nepotvrdili. Viacerí autori však dokumentujú práve neantikoagulačnú cestu podpory implantácie v prípade použitia LMWH – moduláciou decidualizácie endometriálnych stromálnych buniek a následným zvýšením receptivity endometria, eventuálne cestou zvýšenia expresie heparín viažuceho epidermálneho rastového faktora, ktorý následne stimuluje včasnú diferenciáciu trofoblastu a jeho inváziu.

V našom súbore sme vyhodnotili 92 kryoembryotransferov u pacientok do 39 rokov v plne substituovaných cykloch pri štandardnej schéme. Do súboru boli zaradené pacientky bez potvrdenej trombofilie, bez spontánneho potratu v anamnéze, s maximálne jedným neúspešným embryotransferom v minulosti v prípade, že sa do maternice transferovala blastocysta kvality 5AA, 4AA alebo 3AA. U 42 pacientok bol do liečby pridaný LMWH, u 50 pacientok bol kryoembryotransfer vykonaný bez pridania LMWH. V skupine pacientok s LMWH bola pozitivita hCG 10. deň po embryotransfere potvrdená u 50 % pacientok, vitálna gravidita v 10. týždni tehotenstva u 45 % pacientok. V skupine bez LMWH bola pozitivita hCG 10. deň po embryotransfere zaznamenaná u 52 % pacientok, pokračujúca vitálna gravidita v 10. týždni tehotnosti u 48 % pacientok.

V našom súbore pacientok bez anamnézy opakovaného implantačného zlyhania sme nepotvrdili benefit pridania LMWH k štandardnej hormonálnej príprave v rámci kryoembryotransferu v plne substituovanom cykle.

MEDZIODBOROVÁ SPOLUPRÁCA

Medical-social freezing oocytov – dve strany jednej mince

P. Harbulák

GYN-FIV, a. s., Bratislava, Centrum pre gynekológiu, urológiu a asistovanú reprodukciu

Kryokonzervácia oocytov predstavuje pre zachovanie ženskej fertility významný prínos. Poskytuje možnosť uchovávať oocyty u žien zo zdravotných dôvodov a odкрýva nové možnosti pre veľkú populáciu žien, ktoré z rôznych osobných dôvodov plánujú materstvo na neskoršie obdobie.

V dôsledku trendu odkladania rodičovstva narastá populácia mladých žien s karcinómom pred ukončením reprodukcie. Včasná diagnostika a možnosti liečby zvyšujú percento prežitia pacientok s karcinómom. Protinádorová liečba je zameraná na zlepšovanie kvality života a redukciu jej dlhodobých následkov. Je veľmi dôležité, aby sa k ženám s onkologickým ochorením, ktoré v budúcnosti plánujú rodinu, dostali aktuálne a presné informácie o možnostiach zachovania plodnosti. Včasné informácie sú kľúčové pre následné rozhodnutia, ktoré môžu ovplyvniť celý ich život.

V súčasnosti ženy vo vyspelých krajinách často odsúvajú plány otehotnieť až do vyššieho veku, či už z kariérnych, alebo zo spoločenských dôvodov. Tento trend môže mať na ženskú fertilitu nepriaznivý vplyv a spôsobiť ťažkosti pri počatí. Pokročilý materský vek má nepriaznivý vplyv na kvalitu oocytov, čím sa znižuje šanca na otehotnenie a súčasne sa zvyšuje incidencia potratov vo včasnej gravidite. Mrazenie oocytov zo sociálnych dôvodov poskytuje ženám perspektívu mať zdravé deti, aj keď plánujú odklad tehotnosti na neskoršie obdobie. Táto metóda je akceptovateľnou alternatívou aj pre ženy, ktoré majú morálne alebo náboženské námietky proti kryokonzervácii embryí. U žien bez partnerov, ktoré majú súčasnú zníženú ovariálnu rezervu, sa rozdiel medzi spoločenskou a medicínskou indikáciou vyrovnáva. Pre túto skupinu žien je ovariálna stimulácia s následnou kryokonzerváciou oocytov tým najlepším riešením. Inak by v budúcnosti ich šanca na otehotnenie bola nižšia a náklady na stimulačnú liečbu vyššie. Muži už dlhý čas využívajú kryokonzerváciu spermií z medicínskych indikácií (napr. práca v toxickom prostredí, plánovaná chemoterapia), ale aj z iných dôvodov (napr. pred vazektómiou). Mrazenie oocytov z medicínskych alebo zo spoločenských dôvodov zrovnoprávňuje ženy s mužmi a poskytuje im rovnakú šancu na založenie vlastnej rodiny.

Refundácia nákladov na zmrazenie oocytov si vyžaduje odbornú aj spoločenskú diskusiu pre ženy s medicínskou indikáciou, ktoré do veku 40 rokov využijú vitrifikované oocyty na liečbu neplodnosti so svojím heterosexuálnym partnerom, čo je horná veková hranica na čiastočnú úhradu cyklu IVF zdravotnou poisťovňou.

V súčasnosti sa už techniky mrazenia vajíčok nepovažujú za experimentálne a stále stúpa počet dôkazov o ich účinnosti a bezpečnosti. Hlavnou výhodou vitrifikácie oocytov je, že v čase odberu oocytov nie sú potrebné spermie. Pribúda počet hlasov, ktoré podporujú potrebu posunúť kryokonzerváciu oocytov z roviny „luxusnej medicíny“ do roviny preventívnej medicíny, pri zachovaní prísnych etických pravidiel.

AMH z pohledu laboratorního imunologa

Š. Luxová

GENNET, s. r. o., Imunologická laboratoř Gennet, Praha

Antimüllerianský hormon (AMH) patří do skupiny transformujících růstových faktorů β . Název je odvozen od role v procesu pohlavní diferenciaci plodu, kdy indukuje regresi Müllerových vývodů v mužském embryu. U mužů je produkován Sertoliho buňkami varlat v prenatálním i postnatálním období, u žen pak granulózovými buňkami preantrálních a časných antrálních folikulů. U mužů hraje v postnatálním období důležitou roli v pohlavním dozrávání, u žen se AMH spolu s FSH podílí na procesu dozrávání folikulů.

Stanovení hladiny AMH má široké klinické využití. Jedná se o důležitý parametr hodnocení ovariální rezervy, slouží k předpovědi ovariální reaktivity na stimulaci při IVF cyklu, k diagnostice a sledování PCOS, ale také k pooperačnímu sledování u nádorů granulózových buněk nebo při diferenciální diagnostice narušeného pohlavního vývoje u dětí.

Hladina AMH může být ovlivněna řadou exogenních i endogenních faktorů. Mezi známé faktory patří kromě věku například užívání hormonální antikoncepce, obezita, hladina vitamínu D. V literatuře jsou publikovány snížené hladiny AMH v souvislosti s některými autoimunitními onemocněními (např. revmatoidní artritidou, autoimunitním onemocněním štítné žlázy nebo diabetem mellitus 1. typu) a ke změnám může dojít také v souvislosti s nádorovými nemocemi a jejich následné protinádorové terapii.

Koncentraci AMH je možné detekovat pomocí různých systémů. Tyto systémy se liší použitými protilátkami zachytávajícími různé isoformy AMH (pro AMH, AMH_N , AMH_C , AMH_{NC}), detekčními mechanismy, kalibrátory, způsobem zpracování, s čímž souvisí různá specifita, citlivost, nejistota a mez detekce. V našich podmínkách jsou nejčastěji používány automatizované systémy Elecsys (Roche Diagnostics), Access (Beckman Coulter) a manuální metoda Gen II assay (Beckman Coulter). V současné době stále neexistuje mezinárodní standarda pro AMH a výsledky z uvedených systémů se značně liší.

Laboratorní vyšetření AMH patří již k rutinním vyšetřením hojně využívaným především reprodukčními gynekology. Vzhledem k výše popsaným rozdílům v analytických systémech, je nezbytné, aby si každá laboratoř stanovila vlastní referenční rozmezí, a vychází-li z odborných publikací, musí si ověřit, že data byla stanovena za použití stejné metody. Lékař by měl být informován o typu použité diagnostické soupravy, zvláště využívá-li hodnoty AMH při řízení ovariální stimulaci.

Endokrinopatie a poruchy reprodukcie u ženy

I. Lazúrová

1. interná klinika UPJŠ LF a UNLP Košice

Medzi najčastejšie endokrinné ochorenia, ktoré ovplyvňujú reprodukčné funkcie, patria ochorenia hypofýzy a hypotalamu, poruchy funkcie štítnej žľazy a poruchy ovariálnej činnosti. Zriedkavejšou endokrinnou príčinou infertility je nadprodukcia adrenálnych androgénov.

Choroby štítnej žľazy patria medzi najčastejšie endokrinopatie u žien vo fertilnom veku a zo všetkých endokrinopatií sú po syndróme polycytických ovárií (PCOS) na druhom mieste príčin infertility. Výskyt ochorení štítnej žľazy má celosvetovo stúpajúcu tendenciu s prevalenciou medzi 10 až 20 % a je niekoľkonásobne častejší u žien ako u mužov. Množstvo štúdií ukázalo, že tyreopatie ovplyvňujú nielen schopnosť ženy otehotnieť, ale výrazne zasahujú aj do priebehu gravidity a vývoja plodu. Tyreoidálne hormóny ovplyvňujú sekréciu gonadotropínov, periférny metabolizmus sexuálnych steroidov, sekréciu prolaktínu a funkciu žltého telieska. To sú najčastejšie patomechanizmy porúch reprodukcie pri tyreopatiách.

Najčastejšou príčinou porúch menštruačného cyklu a fertility je primárna hypotyreóza, zriedkavejšie sa poruchy fertility vyskytujú u žien s tyreotoxikózou. Po liečbe týchto tyreopatií sa fertilita obnovuje. Aj autoimunitná tyreoiditída s normálnou funkciou štítnej žľazy je asociovaná s vyšším rizikom abortov, ale efekt liečby tyroxínom na zlepšenie fertility je diskutabilný a vyžaduje si ďalšie štúdie.

Diagnostika štítné žlázy v souvislosti s lidskou reprodukcí

A. Kestlerová^{1,2,3}, A. Talpová¹, D. Nováková, J. Madar¹

¹AREPIM, Praha, ČR

²1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze, Praha, ČR

³2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze, Praha, ČR

Imunita je nedílnou součástí lidského organismu. Mezi nejdůležitější funkce patří obranyschopnost a autotolerance. Při selhání autotolerance dochází k autoimunitnímu onemocnění. V rámci této problematiky jsme se tentokrát zaměřili na komplexní studii štítné žlázy, její anatomii, funkci, ale také na její patologie. Poruchy štítné žlázy mohou vést u žen k nepravidelnosti menstruační, nebo ke změnám hormonální funkce vaječníků. Hormony štítné žlázy se také účastní většiny fází reprodukce a změna jejich hladiny může vést například k poruše vývoje embrya. Stejně tak při poruše hormonální funkce může docházet jak k nesprávnému neurologickému vývoji plodu, tak i k předčasnému porodu. Nejdůležitějším krokem v prevenci poruch plodnosti je včasná diagnostika autoimunitních onemocnění a jejich správná léčba. Jejich prevence by mohla vést ke snížení počtu párů, které nyní podstupují asistovanou reprodukci. Cílem bylo prokázání vlivu patologií štítné žlázy na lidskou reprodukci. Vyhodnocení probíhalo na základě statistického zpracování souboru pacientek, pomocí dvouvýběrového nepárového t-testu. Ten potvrdil, že hormony štítné žlázy a aTPO mají vliv na lidskou reprodukci. Hodnoty statistického zpracování na 5% hladině významnosti byly při porovnání pacientek po potratu a po porodu pro FT3 $p=0,04869$. U pacientek po potratu a v graviditě byly hodnoty pro FT3 $p=0,03853$, pro FT4 $p=0,01235$, pro TSH $p=0,01917$ a pro aTPO $p=0,01153$. U porovnaných -gravidních pacientek s pacientkami po porodu byly hodnoty pro FT4 $p=0,02167$.

Afektívne poruchy u žien s poruchou reprodukcie

B. Vašečková^{1,2}

¹Psychiatrická klinika SZU a UNB Ružinov, Bratislava

²Psychiatrická ambulancia, UNsP Milosrdní bratia, Bratislava

Afektívne poruchy predstavujú skupinu psychiatrických diagnóz, kde v popredí stojí paticky zmenená nálada v kombinácii s ďalšími psychopatologickými symptómami. Najtypickejšou diagnózou tejto skupiny je depresívna porucha. Epidemiologické štúdie opakovane dokazujú, že výskyt afektívnych porúch u žien je dvojnásobný v porovnaní s mužmi. Príčiny tohto rozdielu sú komplexné. Z biologických faktorov sa najčastejšie diskutuje o vplyve pohlavných hormónov, ktoré pôsobia ako modulátory nálady. Na rozvoj depresie však v nemalej miere vplyvajú aj psychologické a socio-kultúrne vplyvy.

Infertilita a jej liečba z tohto pohľadu predstavujú modelový príklad, v ktorom sa kumulujú známe rizikové faktory pre rozvoj afektívnej poruchy. Hormonálna liečba, nápor na vzťah, stigmatizácia (interná aj externá), ohrozenie sebaobrazu, existenciálne otázky, strata kontroly nad situáciou a mnohé ďalšie pôsobia ako chronický a zle kontrolovateľný stresor.

Súčasťou komplexného prístupu o ženy s poruchou reprodukcie je aj poradenstvo a prípadná psychologická, psychoterapeutická či psychiatrická liečba. Výzvou klinickej praxe je skoré rozpoznanie symptómov, ktoré sú rizikové, prípadne typické pre afektívnu poruchu a dostupnosť vhodnej terapeutickej intervencie.

V príspevku sú prezentované jednotlivé formy psychologickej a psychiatrickej starostlivosti s prihliadnutím na praktické otázky. Cieľom je poskytnúť informácie o špecifikách komunikácie, skríningu afektívnych symptómov, rizikových faktoroch, ale aj možnostiach psychoterapeutickej a farmakologickej liečby.

Zdravie muža a COVID-19

I. Bartl

Oddelenie urológie, Ružinovská nemocnica, UNB
V. interná klinika Lekárskej fakulty UK a UN Bratislava

Hromadiace sa epidemiologické údaje o „kovidovej dobe“ naznačujú, že hoci je incidencia SARS-CoV-2 u oboch pohlaví podobná, závažnosť, progresia a smrtnosť ochorenia COVID-19 sú u mužov významne vyššie ako u žien. Nedávne štúdie dokázali, že pohlavné hormóny môžu významne ovplyvniť infekciozitu vírusov pôsobením na imunitný systém; estrogény majú pozitívny vplyv, naopak testosterón jeho ochrannú funkciu tlmí. Citlivosť na androgény môže byť rozhodujúcim faktorom pri určovaní závažnosti ochorenia COVID-19, a preto testy citlivosti by mohli pomôcť pri prognózovaní závažnosti ochorenia. Existujú dostatočné dôkazy o tom, že pandémia COVID-19 aj jej následky môžu mať vplyv na sexuálne zdravie mužov. Erektálna dysfunkcia sa stala excelentným markerom pľúcnych aj kardiovaskulárnych komplikácií u mužov po zotavení z ochorenia COVID-19. Hoci je sexuálny prenos u uzdravených mužov nepravdepodobný, stredne závažná až závažná infekcia COVID-19 môže viesť k deplícii zárodočných aj Leydigových buniek, čo vedie k hypogonadizmu a defektom spermatogenézy. SARS-CoV-2 môže aktivovať proinflamačné kaskády k indukcii oxidačného stresu, ktorý môže zmeniť funkciu a morfológiu spermií a spôsobiť ich apoptózu. Spoločnosť pre mužskú reprodukciu a andrológiu (SMRU) a Spoločnosť pre výskum mužskej reprodukcie (SSMR) vydali spoločné vyhlásenie, že „vakcíny proti COVID-19 sú z pohľadu fertility mužov bezpečné a nemajú vplyv na kvalitu spermioqramu a fertilitu mužov“. Infertilita ako súčasť kompozitných biomarkerov sa stáva významným nástrojom prevencie a stratifikácie rizika civilizačných, nenádorových aj nádorových ochorení mužov.

Kľúčové slová: mužské reprodukčné zdravie, COVID-19, androgény, sexuálna dysfunkcia, infertilita, kompozitné biomarkery

Implementácia najnovších genetických laboratórnych metód pri diagnostike porúch plodnosti

L. Tatayová, L. Majerová, R. Lukačková

Oddelenie lekárskej genetiky, Medirex, a. s., Bratislava

Príčiny porúch plodnosti zahŕňajú variabilné odchýlky fyziologického stavu vrátane gynekologických, andrologických, imunologických či endokrinných abnormalít organizmu. Genetické príčiny tvoria významný podiel prípadov neplodnosti. Reprodukčná genetika sa zameriava na preventívne prekoncepčné a prenatálne genetické vyšetrenia párov s poruchami plodnosti. Spája systém špecializovaného genetického poradenstva s výsledkami klasickej cytogenetiky, molekulovej cytogenetiky a molekulovej genetiky. Vyšetrenia sú zamerané predovšetkým na detekciu možných hematologických príčin, monogénne ochorenia, chromozómové aberácie a včasnú identifikáciu vývojových chýb. Práve v oblasti molekulovej genetiky dochádza v poslednom období k enormnému pokroku. Najnovšou možnosťou je implementácia komplexného panelového NGS sekvenovania, ktorým by bolo možné nahradiť jednotlivé vyšetrenia. Takýto diagnostický prístup umožňuje vyšetriť viac ako 50 génov v jednej analýze spojených s dedičnými ochoreniami a faktormi ovplyvňujúcimi plodnosť. V konečnom dôsledku by bolo možné znížiť náklady na vyšetrenie a výrazne skrátiť čas vyšetrenia. Táto publikácia vznikla vďaka podpore v rámci operačného programu Integrovaná infraštruktúra pre projekt: Dlhodobý strategický výskum a vývoj zameraný na výskyt Lynchovho syndrómu v populácii SR a možnosti prevencie nádorov spojených s týmto syndrómom, kód ITMS: 313011V578, spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

Kľúčové slová: neplodnosť, genetické príčiny, diagnostika

Genetická laboratórna diagnostika pri poruchách reprodukcie – kazuistiky

D. Krištínová, I. Róžová, R. Lukačková, D. Landlová,
Ľ. Majerová, G. Minárik, P. Križan
Genetické oddelenie, Medirex, a. s.

Genetická laboratórna diagnostika je dôležitou súčasťou komplexného prístupu k poruchám plodnosti. Neustále sa rozširuje spektrum genetických laboratórnych vyšetrení, ktoré možno v diagnostike využiť. Prinášame kazuistiky z genetickej ambulancie MEDIREX GROUP, v ktorých sa zistila kauzálna príčina neplodnosti na genetickej úrovni. V prvej kazuistike ide o veľmi zriedkavý cytogenetický nález u probandky, čím chceme poukázať na to, že štandardné stanovenie konštitučného karyotypu má napriek zavádzaniu nových metód svoje miesto v diagnostickom postupe. V druhej kazuistike prezentujeme pár, u ktorého sa zistila genetická príčina neplodnosti u obidvoch partnerov. V tretej kazuistike chceme zdôrazniť význam opakovanej genetickej konzultácie, pretože diagnóza, ktorá sa zistí v detstve, môže mať následky aj pri plánovaní gravidity. V poslednej kazuistike chceme ukázať, že v niektorých prípadoch sa podarí odhaliť príčinu až s pomocou podrobných vyšetrení na úrovni génov (napr. vyšetrenie tzv. klinického exómu, prípadne celoexómové sekvenovanie).

A close-up, low-angle shot of several dandelion seed heads against a clear blue sky. The seeds are white and feathery, with some heads in sharp focus and others blurred in the background. The stems are thin and brown.

..MEDIREX GROUP

všetko pre vaše zdravie

www.medirexgroupacademy.sk

www.medirex.sk