

Farmakologické možnosti embryoprotektivní terapie infertilních žen

Robert Hudeček, Renáta Krajčovičová, Pavel Ventruba

Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN, Brno

Práce podává ucelený přehled etiologie, diferenciální diagnostiky a terapie habituálního potrácení. Adekvátní diferenciální diagnostika usnadňuje stanovení etiologického faktoru infertility a následnou cílenou kauzální terapii. V souladu s nárůstem našich poznatků o mechanismech podmiňujících fyziologický průběh gravidity dochází k přehodnocování jednotlivých etiologických faktorů ve vztahu k habituálnímu potrácení. Dominantní role anatomických a infekčních příčin ustupuje narůstající incidenci imunologicky, geneticky a hematologicky podmíněných habituálních potratů. Diagnostika příčin habituálního potrácení vyžaduje komplexní diagnostický algoritmus a interdisciplinární terapeutický přístup. V první vlně je vhodná preference základních, jednoduchých a plošně dostupných vyšetřovacích metod. Pokud tyto nepřinesou jednoznačné řešení diferenciálně diagnostického problému, přistupujeme k metodám specifickým a technicky náročnějším. Adekvátní diferenciální diagnostika umožní stanovení pravděpodobného etiologického faktoru, na léčbu kterého je nutno cíleně zaměřit terapii. U genetických, enviromentálních a psychologických příčin jsou naše terapeutické možnosti značně omezené. U pacientek v období perimenopauzy využíváme v terapii *metody asistované reprodukce*. Rozšíření terapeutických možností u dysfertility perimenopauzálních žen přináší *program dárce oocytů spolu s estrogeny a gestageny substituční*. Trombofilní stavy léčíme dle doporučení hematologa podáváním *kyseliny acetylsalicylové a/nebo nízkomolekulárními hepariny*, u defektu MTHFR (mutace v genu pro enzym 5,10-methylenetetrahydrofolat-reduktasu) substituujeme *vitamíny skupiny B*. U myomatózy je vhodná předoperační příprava GnRH agonisty. Při zjištění endokrinní poruchy je důležitá *suplementace* nebo *blokování působení příslušných hormonů*, důsledná kompenzace diabetes mellitus (dietní režim, inzulinoterapie). Při zjištění hyperinzulinemii a u žen se syndromem polycystických ovarií (PCOS) aplikujeme *metformin*. Při pozitivním nálezu potvrzujícím akutní nebo chronickou infekci podáváme *antibiotika* dle zjištěné citlivosti původce infekce. Dle zjištěného typu imunologicky podmíněného habituálního potrácení aplikujeme *kyselinu acetylsalicylovou* v kombinaci s *heparinem*, případně se středně vysokými dávkami *glukokortikoidů*. Patologické protilátky lze také dočasně odstranit opakovanou *plazmaferézou*. Příznivou odezvu vyvolává intravenózní aplikace vysokých dávek *imunoglobulinů*. V současnosti se intenzivně studují nové terapeutické možnosti embryoprotektivní imunomodulace a systemové enzymoterapie. Finální úspěch léčby je podmíněn důslednou mezioborovou spoluprací gynekologa, hematologa, imunologa, endokrinologa, psychologa a dalších specialistů. Dominantní role ve vedení procesu diagnostiky a terapie habituálního potrácení by však měla zůstat v rukou erudovaného reprodukčního gynekologa.

Klíčová slova: habituální potrácení, infertility, embryoprotektivní imunomodulace.

Current pharmacological options of embryoprotective therapy in infertile women

The paper provides a survey of the aetiology, differential diagnosis, and therapy of habitual abortion. Appropriate differential diagnosis facilitates the determination of the aetiological factor of infertility and subsequent targeted causal therapy. As our knowledge of the mechanisms underlying a physiological course of pregnancy increases, the individual aetiological factors related to habitual abortion are being reappraised. The dominant role of anatomic and infectious causes is on a decline giving way to an increasing incidence of immune-, genetically-, and haematologically-related habitual abortions. Diagnosing the causes of habitual abortion requires a complex diagnostic algorithm and interdisciplinary therapeutic approach. Initially, elementary, simple, and widely available examination methods should be preferred. If these do not yield unequivocal conclusions concerning the differential diagnosis, specific and more technically demanding methods are approached. Appropriate differential diagnosis allows for the determination of a likely aetiological factor which the therapy has to be targeted at. In the case of genetic, environmental, and psychological causes, the therapeutic options are considerably limited. In patients at perimenopause, *assisted reproduction techniques* are used for treatment. *Oocyte donation programmes* along with *oestrogen and gestagen replacement* allow for extended therapeutic options in infertile perimenopausal women. Thrombophilic states are treated with *acetylsalicylic acid* and/or *low-molecular-weight heparin* based on the haematologist's advice, MTHFR defect (mutation in the gene encoding the enzyme 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase) is treated with *group B vitamins* replacement. In myomatosis, a preoperative pretreatment with *GnRH agonists* is advisable. When an endocrine disorder is present, *supplementation or blockage of effects of the appropriate hormones* is of importance as is consistent compensation of diabetes mellitus (dietary measures, insulin therapy). In hyperinsulinaemia and in women with polycystic ovary syndrome (PCOS), *metformin* is administered. In the case of a positive finding of acute or chronic infection, *antibiotics* are administered according to the sensitivity of the causative agent. Depending on the type of immune-related habitual abortion identified, *acetylsalicylic acid* in combination with *heparin* and/or with moderately high doses of *glucocorticoids* is given. Pathological antibodies can be removed temporarily using repeated *plasmapheresis*. Intravenous administration of high doses of *immunoglobulins* elicits a favourable response. Currently, new therapeutic options of embryoprotective immunomodulation and systemic enzymotherapy are being intensively studied. Successful treatment depends

upon a close interdisciplinary collaboration among the following: a gynaecologist, haematologist, immunologist, endocrinologist, psychologist, and other specialists. However, it is an experienced reproductive gynaecologist who should still play a dominant role in the diagnostic and therapeutic process of habitual abortion.

Key words: habitual abortion, infertility, embryoprotective immunomodulation.

Klin Farmakol Farm 2009; 23(2): 76–82

1. Úvod

1.1 Definice infertility

Pod pojmem *infertilita* rozumíme neschopnost ženy donosit graviditu do viability plodu. Diferenciálně diagnosticky odlišujeme od *sterility*, což je neschopnost ženy otěhotnět. Pokud žena opakovaně potratí konzekutivně nejméně třikrát, jedná se o *habituální potrácení*. Nižší výskyt chromozomálních aberací u plodů opakovaně potrácejících žen než u nahodilých spontánních potratů a větší pravděpodobnost uplatnění peristatických faktorů jako příčiny této porodnické patologie, dovoluje považovat *habituální potrácení* za samostatnou *nozologickou jednotku* a nikoli za pouhou kumulaci nahodilých faktorů (1). Pokud u ženy došlo v I. nebo ve II. trimestru těhotenství opakovaně konzekutivně ke ztrátě všech těhotenství, jde o *primární opakované potrácení*, pokud opakovaným potratům předcházelo těhotenství ukončené porodem nebo arteficiálním potratem, jde o *sekundární opakované potrácení* (1). Pro ženu, která potratila konzekutivně pouze dvakrát, je u nás používán termín *dysfertilita*, v anglosaské literatuře se pro tento stav v současnosti uvádí termín *recidivující potrat* (1).

Předpokládá se, že habituální potrácení postihuje asi 1 % žen v reprodukčním věku (1). Nejméně u jedné třetiny partnerských dvojic, u nichž došlo ke třem konzekutivním potratům, pokud nejsou adekvátně vyšetřeny a léčeny eventuální pravděpodobné příčiny těchto potratů, lze očekávat, že dojde k dalšímu spontánnímu potratu (1).

Potratem končí asi 15–38 % těhotenství (2). Ve skutečnosti bude toto číslo mnohem vyšší, neboť více než 40 % koncepcí končí ještě v době před stanovením diagnózy gravidity (3). Frekvence samovolných potratů stoupá s věkem matky.

2. Etiologické faktory infertility

Podmínkou úspěšné terapie infertilních žen je důsledná a individuální diferenciální diagnostika etiologie habituálního potrácení. Mezi příčiny habituálního potrácení patří:

- věk ženy,
- anatomické faktory,
- genetické faktory,

- hematologické faktory,
- endokrinologické faktory,
- infekční faktory,
- imunologické faktory,
- environmentální vlivy,
- psychologické faktory,
- idiopatické faktory.

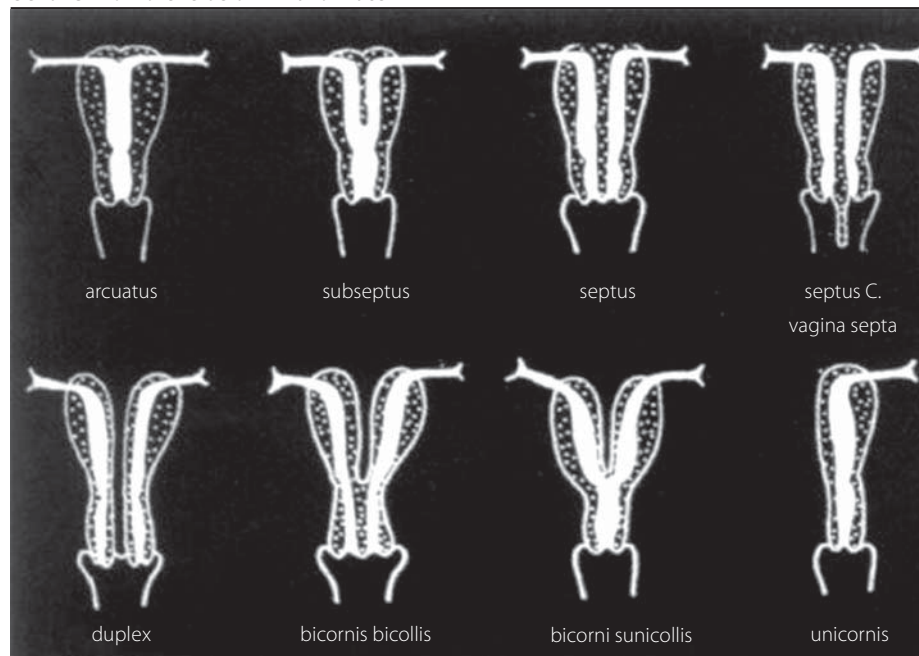
První samovolný potrat je až v 90 % důsledkem chromozomální aneuploidie, většinou vzniklé de novo, přičemž riziko opakování stejné změny je minimální (3, 4). Při opakované těhotenské ztrátě v následující graviditě je vhodné ženu podrobit komplexnímu vyšetření s cílem zjistit konkrétní příčinu infertility. Jenom důsledná diagnostika příčin opakovaného potrácení umožní následnou efektivní terapii.

2.1 Věkový faktor infertility

Pokles přirozené fertility v období perimenopauzy je multifaktoriální komplexní proces, který je podmíněn snižující se koitální aktivitou ženy i nižší frekvencí ovulačních cyklů. Negativně se uplatňují faktory genetické, které v souvislosti s věkem výrazně snižují kvalitu vznikajících embryí a které resultují v jejich aneuploidii. Uterinní faktor snižuje schopnost nidace a implantace zá-

rodku (5). U pacientek nad 40 let věku je typická nedostatečná ovariální odpověď na terapii gonadotropními hormony. Dále přistupuje snížená receptivita endometria a při adekvátní úspěšnosti oplozovacího procesu in vitro – standardní fertilisation rate, je pozorováno nižší procento implantací embryí in utero (6). Pokles receptivity endometria nad 40 let věku je charakterizován sníženou reaktivitou s nedostatečnou sekreční transformací sliznice. Za tento proces zodpovídá především celkový pokles Estrogenových receptorů coby „promotorů Progesteronových receptorů“. Situace je medikamentózně řešitelná aplikací suprafyziologických dávek progesteronu (150 mg/D) v průběhu léčebného cyklu asistované reprodukce (AR) (7). S děložním faktorem úzce souvisí pokles „Implantation rate“ u pacientek starších 40 let. Kromě snížené receptivity endometria se uplatňuje i nižší vaskularizace děložní sliznice a další anatomicko-mechanické vlivy – například myomatóza. V důsledku nedostatečné sekrece estrogenů v perimenopauze pochva ztrácí svou hormonální ochranu, sliznice atrofuje, laktobacily mizí a přibývá anaerobních bakterií. Porušená rovnováha vaginálního ekosystému často vede k chronickým zánětům (8). Chronický zánětlivý proces pod obrazem endometritidy

Obrázek 1. Vrozené děložní malformace



spolu s nižší kvalitou embryí rezultuje ve vyšší incidenci spontánních abortů u perimenopauzálních pacientek (41–62 %) (9).

2.1.1 Terapeutické možnosti

V terapii dysfertility perimenopauzálních žen se využívají zejména metody asistované reprodukce. Mezi moderní, vysoce efektivní a dnes prakticky nejrozšířenější typ ovariální stimulace patří protokoly s využitím agonistů Gonadotropin releasing hormonů (GnRH) v kombinaci s lidským menopauzálním gonadotropinem (hMG) a/nebo folikulostimulačním hormonem (FSH), nebo s vysoce čištěným FSH (FSH-HP) případně s rekombinantním FSH (rFSH). Efektivní alternativou tohoto typu stimulace se jeví protokoly s GnRH antagonisty (rFSH + ganirelix, rFSH + cetrorelix) (6). Nemalý význam mají terapeutické postupy, které samotnou stimulaci ovarií předchází, eventuálně ji modifikují, či jsou využívány obecně jako prostředky doplňkové a podpůrné. Použití těchto podpůrných léčebných prostředků může dramaticky ovlivnit průběh a vývoj léčebného cyklu in vitro fertilizace (IVF) i jeho výsledek (6).

Rozšíření terapeutických možností řešení dysfertility perimenopauzálních žen přináší rovněž program dárcovství oocytů spolu s estrogeny a gestageny substitucí. Při zachování vysoké úspěšnosti léčby se jeví jako neoptimálnější léčebný postup ve věkové skupině nad 40 let (6).

2.2 Anatomické příčiny opakovaných fetálních ztrát

Anatomické abnormality genitálního traktu bývají častou příčinou opakovaných fetálních ztrát především ve II. trimestru. Jedná se o vrozené a získané anatomické malformace dělohy.

Vrozené malformace genitálního traktu se řeší výlučně chirurgicky (obrázek 1).

Získané malformace genitálního traktu, které zvyšují riziko těhotenské ztráty reprezentuje děložní myomatóza, přítomnost korporálních polypů, intaruterinních synechií či plášťové poruchy dělohy a výskyt děložního septa. Jejich řešení je rovněž chirurgické. Farmakologické ovlivnění anatomických příčin infertility je částečně možné u myomatózy (obrázek 2). Pětileté užívání kombinované hormonální kontracepce (COC) snižuje riziko vzniku myomatózy o 17%. Protektivní účinek je připisován gestagenní složce COC a je prokazatelný i u nízkodávkované COC (10). U větších myomů indikujeme operační řešení (podle velikosti a lokalizace laparoskopickou, hysteroskopickou, či laparotomickou myomektomií), předoperačně je možná příprava GnRH agonisty (11).

2.3 Genetické příčiny habituálního potrácení

Frekvence genetických abnormalit u spontánních abortů se udává asi 40–50 %, vyskytují se většinou u abortů v časných fázích těhotenství (74% aberací u abortů v 9. týdnu gravidity oproti 33% aberací v 19.–30. týdnu gravidity) (3). Jeden abort s nálezem aneuploidie nezvyšuje riziko aneuploidie v dalším těhotenství. Není-li aberace u rodičů, je riziko rekurence nízké. Důležité je odhalit zdravé nosiče balancovaných chromozomálních aberací, kde jsou rizika opakování vzniku nebalancovaného karyotypu u potomků zvýšená (3).

Vrozené chromozomální aberace jsou většinou závažným postižením s velmi malou možností terapeutického ovlivnění. Důležitá je prekoncepční příprava (vitaminová prevence – acidum folicum v dávce 1 mg jako prevence rozštěpových vad se doporučuje všem ženám plánujícím graviditu 3 měsíce před plánovanou koncepcí a dále až do 12. týdne těhotenství) (3).

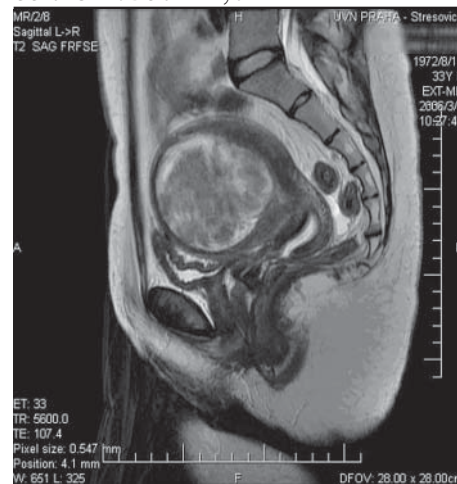
2.4 Hematologické příčiny habituálního potrácení

Zvýšené riziko předčasného ukončení gravidity představují stavy spojené se zvýšeným krvácením (vzácné) a stavy trombofilie, kdy se v patogenezi abortu uplatňuje trombotická okluze cév placenty (12). Trombofilie mohou být vrozené, či získané.

Gravidita je fyziologicky hyperkoagulační stav, kdy jsou fyziologicky zvýšené hodnoty fibrinogenu, faktoru VII, VIII, IX, X, XII, snížení aktivity antifibrinolytických proteinů, antikoagulačních faktorů, zvyšuje se riziko trombembolické nemoci (TEN) (12). Vrozená či získaná trombofilie tento hyperkoagulační stav dále potencují a kromě zvýšení rizika TEN se uplatňují v patogenezi preeklampsie, intrauterinní růstové retardace, intrauterinního úmrtí, abrupce placenty a také v patogenezi recidivujících potratů (13). V uteroplacentárních cévách dochází k tvorbě fibrinových depozit, trombózám, hypoxickým změnám endotelu a trofoblastu a trombózám uteroplacentárních cév. Je tedy pravděpodobné, že se v rámci těhotenství negativně uplatňují až po ustavení placentárního oběhu (8. týden gravidity) a nejsou příčinou časných těhotenských ztrát, mohly by se podílet spíše na ztrátách na přelomu I. a II. trimestru a v II. trimestru – zejména Leidská mutace pro faktor V, mutace genu pro protrombin, antifosfolipidový syndrom (AFS) (13, 14).

Mezi hereditární trombofilie patří rezistence na aktivovaný protein C (způsobená Leidskou mutací genu pro faktor V) (14), mutace protrombi-

Obrázek 2. Děložní myom



nu 20210A, deficit antikoagulačních faktorů (protein C, protein S, Antitrombin III), dysfibrinogenemie, hyperhomocysteinemie způsobená defektem v genu pro enzym methylen-tetrahydrofolát reduktázu (MTHFR). Ze získaných trombofilii je nejvýznamnější antifosfolipidový syndrom, dále zvýšená hladina faktoru VIII, IX, hyperhomocysteinemie, zvýšená hladina fibrinogenu, trombofilie při myeloproliferativním onemocnění, malignitě, nefrotickém syndromu (13).

Dědičné trombofilie se liší rizikovostí, vyskytují se v heterozygotních, či homozygotních (závažnějších) formách, mohou se kombinovat (14). U defektu MTHFR se mohou klinické projevy zvýraznit při deficitu vitaminů B6, B12 a kyseliny listové (3).

2.4.1 Diagnostika hematologických příčin habituálního potrácení

Základem diagnostiky trombofilii je anamnéza (osobní, rodinná, gynekologická), hematologické vyšetření (základní laboratorní vyšetření: KO, APTT, PT, fibrinogen, dále protein C, protein S, lupus anticoagulans, antikardiolipinové protilátky (ACLA), protilátky proti beta2glykoproteinu, faktor VIII, faktor XII, hladina homocysteinu)), genetické vyšetření zjišťující hereditární trombofilie. Důkladně vyšetřeny by měly být zejména ženy s anamnézou preeklampsie, HELLP syndromu, abrupce placenty, těžké formy intrauterinní růstové retardace plodu, intrauterinního úmrtí plodu a rekurentních abortů (15).

2.4.2 Terapie hematologických příčin habituálního potrácení

Terapie je individuální, v praxi se setkáváme s různými přístupy. Liší se u jednotlivých trombofilii, s přihlédnutím k aktuálnímu laboratornímu vyšetření a anamnéze pacientky (anamnéza žilní trombózy). Dle doporučení

hematologa podáváme kyselinu acetylsalicylovou a/nebo nízkomolekulární hepariny, u defektu MTHFR substituujeme vitaminy skupiny B. Antikoagulační léčbu monitorujeme v případě aplikace nízkomolekulárních heparinů pomocí aktivity anti-Xa, při podávání nefrakcionovaného heparinu sledováním hladin APTT (16). V léčbě antifosfolipidového syndromu se již ustoupilo od podávání kortikoidů (16). Podrobnější doporučení a návrh antitrombotické profylaxe a péče o trombofilní stavy v gynekologii a porodnictví vydala v roce 2006 Sekce pro trombózu a hemostázu ČHS ČLS JEP (16).

2.5 Endokrinní příčiny opakovaných těhotenských ztrát

Endokrinní onemocnění je častou a závažnou příčinou infertility. Jedná se o primární gynekologické endokrinní onemocnění (z hypofunkce ovaria) nebo endokrinní onemocnění negynekologického původu. Mezi endokrinní onemocnění, která mají jednoznačný vliv na fertilitu, patří tyreotoxikóza, hypotyreóza, diabetes mellitus, hyperprolaktinémie (17). Porucha poměru folikulostimulačního a luteinizačního hormonu (FSH/LH) a hyperandrogenismus při syndromu polycystických ovaríí jsou také považovány za faktory související se zvýšeným rizikem opakovaných reprodukčních ztrát (16). Počet potratů v I. trimestru u žen se syndromem polycystických ovaríí je o 30–50% vyšší než u zdravých žen (18).

Novější studie poukazují na roli inzulínové rezistence v etiologii infertility. Hyperinzulinémie se vyskytuje až u 27% žen s anamnézou opakovaných abortů (19) a ovlivňuje funkci endometria redukcí hladin dvou hlavních endometriálních proteinů, glykodelinu a IGFBP (Insulin-like growth factor binding protein). Hyperinzulinemii zjišťujeme u 40–50% žen se syndromem polycystických ovaríí (18).

Názorové rozdíly v příčinách opakovaných potratů jsou v otázce luteální insuficience tzv. faktoru implantačního či nidačního, při němž dochází k diskrepanci mezi adekvátní sekreční produkcí endometria a vysokou nutritivní potřebou rýhujícího se oplozeného vajíčka, buď ještě v době jeho tzv. volného transportu dělohou před nidací či v období histiotrofie. Tato diskrepance pak může vést k zástavě vývoje embrya a těhotenství končí potratem v I. trimestru (20).

Spontánní potrat častěji souvisí s dekompenzací diabetes mellitus (DM) na počátku těhotenství. Vyskytuje se častěji u špatně kompenzovaných pacientek s DM I. typu, někdy u pacientek s DM II. typu, který není diagnosti-

kován před těhotenstvím. Těhotenství je považováno za diabetogenní stav a vznik gestačního diabetes mellitus souvisí s rostoucí inzulínovou rezistencí (21).

Problematická zůstává otázka obezity ve vztahu ke schopnosti žen donosit plod do viability. Prokázaná hormonální dysbalance u obézních žen vede ke kvalitativním změnám endometria. Bylo prokázáno, že v důsledku endometriálních změn mají pacientky s body mass indexem (BMI) ≥ 30 signifikantně vyšší výskyt endometriálních polypů než neobézní populace. V důsledku endometriálních polypů a dysfunkčního endometria mají obézní ženy prokazatelně vyšší tendenci k časným těhotenským ztrátám (22).

2.5.1 Diagnostika endokrinních příčin opakovaných těhotenských ztrát

Diagnostika diabetes mellitus v těhotenství se opírá o zjištění hladin glukózy v moči a krvi pacientky pomocí orálního glukózového tolerancečního testu (oGTT). Prekoncepčně zjišťujeme aktuální metabolickou kompenzaci – kontrola glykemických profilů, vyšetření glykovaného hemoglobinu (HbA1C) a vyšetření na přítomnost diabetických komplikací. U žen se závažnými orgánovými komplikacemi diabetu by neměla být gravidita doporučena (21).

Na možnou luteální insuficienci nutno myslet při prekoncepčním stanovení velmi krátké sekreční fáze podle bazálních teplot, při opakovaném zjištění těžké retardace sekreční transformace endometria z mikroabraze, nebo při významném snížení sérového progesteronu v sekreční fázi menstruačního cyklu (1).

Při diagnostice poruch činnosti štítné žlázy stanovujeme hladiny hormonů T3, T4, TSH, dále hladinu tyreoidálních protilátek (1).

2.5.2 Terapie endokrinních příčin opakovaných těhotenských ztrát

V terapii je důležitá suplementace nebo blokování působení příslušných hormonů, důsledná kompenzace diabetes mellitus (dietní režim, inzulínoterapie) a léčba obezity (dietní programy, změna životního stylu, cvičení a farmakoterapie – např. sibutramin) (22). Aplikace metforminu při zjištěné hyperinzulinemii a u žen s PCOS představuje terapeutické využití preparátu ze skupiny inzulínových senzitizerů se slibnými účinky v oblasti anovulační sterility a dysfertility (23).

V případě zjištění luteální insuficience je indikována dlouhodobá hormonální terapie s vyvoláním pseudogravidity a podání gestagenů ještě v následujícím těhotenství, většinou

v průběhu I. trimestru. Pokles estrogenových receptorů jako promotorů progesteronových receptorů lze modulovat pomocí gestagenů substituace v podobě suprafyziologických dávek progesteronu (150 mg/D) (6).

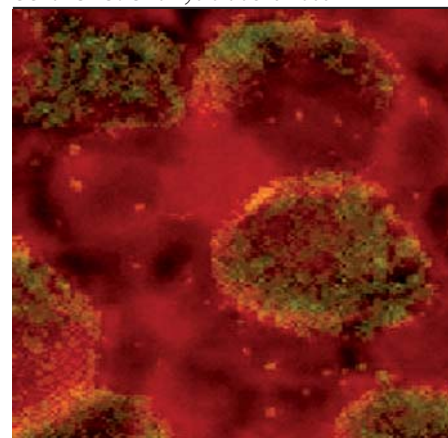
2.6 Infekční příčiny habituálního potrácení

Vliv infekce reprodukčních orgánů na potrat plodového vejce je stále předmětem diskuze. Příčinný vztah mezi nahodilým samovolným potratem a akutně probíhající infekcí, jejíž původcem je např. *Mycoplasma hominis*, *Ureoplasma ureolyticum*, *Chlamydia trachomatis* (*jedná se o latinské názvy... pozn. autora) (obrázek 3), *Neisseria gonorrhoe*, *Treponema pallidum*, *Herpes simplex*, *Cytomegalovirus*, *Antropozoonózy* a další, je všeobecně uznáván (1). V současnosti se pozornost zaměřuje na zkoumání chronických, latentních stavů onemocnění (např. latentní toxoplazmózy) jako možného etiologického faktoru recidivujícího potratu. Chronický závažný proces vede k funkčním intrauterinním abnormalitám dělohy a k poklesu receptivity endometria, které negativně ovlivňují především schopnost implantace embrya a jeho časnou genezi (6).

2.6.1 Diagnostika infekčních příčin habituálního potrácení

U opakovaně potrácejících žen je doporučena kultivace sekretu z cervixu a z dutiny děložní nebo provedení séroreakce (podle agens) (1). Citlivější odhalení u diskretních zánětlivých intrauterinních procesů umožňují peroperační stěry kavitě děložní při diagnostické hysteroskopii, která se stala rutinní vyšetřovací metodou. Až v 70% případů neplodných a infertilních pacientek s opakovaným selháním embryotransferu v cyklu in vitro fertilizace (IVF) nacházíme pozitivní kultivaci dutiny děložní a přítomnost difúzní polypozity (6).

Obrázek 3. *Chlamydia trachomatis*



2.6.2 Terapie infekčních příčin habituálního potrácení

Při pozitivním nálezů potvrzujícím akutní nebo chronickou infekci podáváme antibiotika dle zjištěné citlivosti původce infekce (2). Terapeutická kyretáž a antibiotická clona dle citlivosti před následným léčebným cyklem zvyšuje následnou pregnancy rate v programu IVF (6).

2.7 Imunologické příčiny infertility

Fyziologický průběh těhotenství zajišťuje rozsáhlý soubor imunitních mechanismů. Intenzivní studium těchto mechanismů vede v současnosti k zjištění, že významný podíl na případech opakovaného potrácení mají právě imunologické příčiny. Po možné účasti imunopatologických mechanismů je třeba pátrat ve všech případech primárně či sekundárně potrácejících žen, u nichž byly vyloučeny genetické, anatomické, hormonální a infekční příčiny. Takových případů je podle různých autorů 40 % až 60 % (24). V současné době je patrný vzestupný trend positivity imunologických nálezů u žen s habituálním potrácením (31).

Z imunologického hlediska představuje těhotenství nejčastější výjimku transplantačních zákonů. Oplozené vejce, trofoblast a plod vykazují pro matku cizí antigenní znaky otcovského původu. Matčin imunitní systém přítomnost „imunologicky cizího materiálu“ registruje. Místo očekávané odmítavé reakce však dochází k specifické imunodepresi v děložní sliznici. Mechanismů imunodeprese je celá řada. Po implantaci blastocytu dochází v přilehlé oblasti deciduy ke zmnožení leukocytů, především monocytů a makrofágů (mechanismy buněčné imunity). Jejich fagocytární aktivita je však snížena a stávají se naopak producenty imunosupresivních faktorů. Mezi T lymfocyty dominují tlumivé buňky s gama/delta receptory, T lymfocyty navíc neodpovídají na aktivační signály a tvorba interleukinů – IL-2 je výrazně snížena. Naproti tomu je vystupňována produkce cytokinů s protrofoblastovou aktivitou. V průběhu celého těhotenství klesají v krvi trvale počty cytotoxických T-lymfocytů (CTL) a NK (naturel killers) buněk (25).

Imunodepresi v děložní sliznici v oblasti implantace blastocysty zajišťují také četné humorální mechanismy. Převládá tvorba transformujících růstových faktorů a dalších imunosupresivních a embryotropních cytokinů. Významná imunoregulační úloha je připisována progesteronu a estrogenům, které se v hraniční oblasti mezi matkou a plodem hromadí a dosahují vysokých koncentrací (25). Poslední výzkumy uvádějí, že

nedostatečná aktivace progesteronových receptorů na feto – maternálním rozhraní vyvolá alogenní imunitní reakci, a tím odmítnutí embrya (26). Progesteron stejně jako dydrogesteron aktivuje produkci PIBF (Progesteron Induced Blocking Faktor), což vede k nízké aktivitě NK buněk a fyziologickému průběhu gravidity (26).

V mechanismech imunodeprese hraje klíčovou roli trofoblast. Buňky trofoblastu mají chudou imunogenní povrchovou výbavu a jsou tak vysoce odolné vůči imunitní reakci mateřského organismu. Na syncytiotrofoblastu nejsou exprimovány „klasické“ HLA znaky I. a II. třídy (aktivátory vypuzovací imunitní reakce a terče imunitních nástrojů), místo nich jsou vyjádřeny nepolymorfní HLA znaky G, E a F, které nevyvolávají imunitní reakci matky a nejsou citlivé na útok jejich lymfocytů, makrofágů a protilátek (25).

Zárodek je pro úspěšný vývoj vybaven řadou ochranných a podpůrných mechanismů. Významný je např. EPF – faktor časného těhotenství, alfa-fetoprotein, lidský choriový gonadotropin (HCG). Všechny tyto působky omezují množení a aktivaci mateřských imunitních buněk a faktorů a zajišťují odolnost buněk plodu vůči mateřským imunitním mechanismům (25).

Existence tak rozsáhlého souboru mechanismů zajišťujících fyziologický průběh těhotenství nemůže a není bez chyb. Porušení prakticky kteréhokoliv z uvedených mechanismů může vést k opakovanému potrácení (24).

Imunologicky podmíněné potraty můžeme z hlediska cílového antigenu rozdělit na:

1. **Autoimunitní** – cílový antigen = komponenty plodového lůžka – cévní endotel a těhotenská decidua,
2. **Aloimunitní** – cílový antigen = tkáň embryonálního původu.

2.7.1 Autoimunitně podmíněné habituální potrácení

Z imunologických příčin opakovaného potrácení je nejlépe poznán *autoimunitní antifosfolipidový syndrom* – AFS (27). Frekvence jeho výskytu v rámci „imunopatologické skupiny“ se odhaduje na 15–25 % (25). Potrácení je zde podmíněno koagulopatií v cévách placenty i deciduy. Přítomné antifosfolipidové, antikoagulační, antinukleární a další protilátky poškozují primárně cévy deciduy a/nebo placenty, vznikají tak trombózy a rozsáhlé infarkty. Klíčovým patogenetickým mechanismem je snížení poměru mezi vasodilatačním prostacyklinem a vaso-konstrikčním tromboaglutinačním tromboxanem (27). Podobný mechanismus se uplatňuje

i u dalších imunopatologických chorob. Vedle Systémového lupus erythematoses (SLE) lze uvést *dermatomyozitidu*, *Sjögrenův syndrom*, *vasculitidy*, *chronickou aktivní hepatitidu*, *idiopatickou trombocytopenickou purpuru* (25).

2.7.2 Aloimunitně podmíněné habituální potrácení

Častější je *aloimunitní potrácení*, u něhož se předpokládá porucha blokády potenciální imunitní reakce matky proti „otcovským“ znakům plodu.

Porušená blokáda imunitní reakce matky může být způsobena:

- a) absencí blokujících faktorů (protilátek) – zvláště časté v případech značné shody matky a otce ve znacích HLA systému,
- b) mechanismy nekontrolované protitrofoblastové a protiplodové buněčné imunity,
- c) nekontrolovanou produkci trofoblastotoxických a embryotoxických cytokinů, které mají velmi nežádoucí účinky na blastocystu, trofoblast a plod. Tyto faktory mohou vznikat, jak ukázaly experimentální studie a potvrdily klinické analýzy, v procesu reakce matčiných leukocytů se spermii, trofoblastem i plodovými složkami (25).

2.7.3 Diagnostika imunologických příčin infertility

Při *autoimunitním potrácení* je důležitá detekce přítomnosti autoprotilátek a cirkulujících imunokomplexů.

Při *aloimunitním potrácení* je nevyhnutelná HLA typizace partnerů, detekce embryotoxických a trofoblastotoxických faktorů a v neposlední řadě imunohistochemické vyšetření deciduy, které může odhalit chybění imunosuprese v deciduální tkáni (25).

2.7.4 Terapie imunitně podmíněného habituálního potrácení

Při *autoimunitním opakovaném potrácení* je metodou léčebné volby podávání nízkých dávek *kyseliny acetylsalicylové* v kombinaci s *heparinem*, případně se středně vysokými dávkami *glukokortikoidů*. Patologické protilátky lze také dočasně odstranit opakovanou *plazmaferézou*. Příznivou odezvu může vyvolat i imunomodulačně působící opakovaná intravenózní aplikace vysokých dávek *imunoglobulinů*. Léčbu je třeba zahájit do dvou dnů po prokázání ovulaci. Pozdější zahájení terapie při průkazu gravidity vykazuje nižší účinnost (25).

Při *aloimunitním opakovaném potrácení* v případech, kde byl u partnerů prokázán vysoký

stupeň shody ve znacích HLA systému a/nebo nedostatek blokujících faktorů, se doporučuje *imunizovat ženu partnerovými leukocyty* (či mononukleáry) nebo jeho kožními štěpy. Příznivé zkušenosti byly získány i po imunizaci materiálem od cizích („third party“) mužů, trofoblastovými membránami, seminální plazmou i spermiemi a dokonce i po převodech plné krve (25).

Po průkazu patogenetické účasti buněčné imunity a jejích faktorů se nabízí léčba *monoklonálními protilátkami proti T lymfocytům, cyklosporinem A nebo pentoxifylinem*. Uvažuje se i o blokádě embryotoxických cytokinů a prostaglandinů monoklonálními protilátkami a selektivními inhibitory a o aplikaci embrya podporujících cytokinů, prostaglandinů a dalších působků.

2.7.4.1 Embryoprotektivní imunomodulace

Velká pozornost se v současnosti zaměřuje na *embryoprotektivní imunomodulaci* a antiabortivní účinek *progesteronu* na deciduální úrovni (32). V léčbě je využíván *dydrogesteron*. Dydrogesteron je syntetický perorálně účinný gestagen s farmakologickým účinkem endogenního progesteronu. Má vysokou afinitu k progesteronovým receptorům a nemá estrogení a androgení účinky. Progesteron a dydrogesteron aktivují produkci PIBF (Progesteron induced blocking factor), který má antiabortivní účinek. PIBF inhibuje tvorbu endometriálních prostaglandinů a redukuje cytotoxickou aktivitu NK buněk. Dochází k blokování sekrece cytokinů a dalších zánětlivých mediátorů, což vede ke stabilizaci endometria a relaxaci děložní svaloviny (32). Při dávkování 2 x 10 mg tbl per die dochází u gravidních pacientek léčených pro dysfertilitu technikami IVF k poklesu incidence spontánních potratů na 14,6 % proti 20,0 % u kontrolní skupiny bez embryoprotektivní imunomodulační terapie (26). Perorální aplikace je účinná, dobře tolerovaná a bezpečná (28).

2.7.4.2 Systémová enzymoterapie

Recenzní zprávy svědčí pro výraznou léčebnou aktivitu perorálně podávaných kombinací proteolytických enzymů (29, 30). *Systémová enzymoterapie* se ukazuje být dobře snášenou alternativou, účinnou u všech forem imunitně podmíněného opakovaného potrácení. Intenzivnímu zkoumání systémové enzymoterapie se věnovala studie v letech 1994–1999 (29). 144 žen s anamnézou habituálního potrácení bylo v rámci této studie léčeno v průběhu těhotenství kombinovanými enzymovými preparáty a pacientky byly sledovány až do porodu. Kromě podávání gestagenů dostávaly pacientky

Tabulka 1. Vztah environmentálních faktorů k habituálnímu potratům (Gardella, 2000)

Potvrzené	Suspektní	Neznámé	Pochybné
lonizující záření	kofein	pesticidy	Dg. RTG, UZ
org. rozpouštědla	hypertermie		letecká doprava
alkohol	horečka		herbicidey, ftaláty
rtuť	kouření		aspartam, Sacharin
olovo			fytoestrogeny
			hypoxie, hypertermie

Tabulka 2. Diferenciální diagnostika etiologických faktorů habituálního potrácení

Standardní vyšetření - bimanuální gynekologické vyšetření a aspekce v zrcadlech - ultrazvukové vyšetření malé pánve - hysterosalpingografie - komplexní diagnostická laparoskopie a hysteroskopie - biopsie endometria
Nadstavbová vyšetření - genetická konzultace s karyotypizací partnerů - hematologické vyšetření - endokrinologické vyšetření - diagnostika antropozoonóz - komplexní imunologické vyšetření - genetické a patologické vyšetření potraceného plodu - preimplantační genetická diagnostika embrya

zpočátku pouze wobenzym N (71 pacientek) a posléze také phlogenzym (73 pacientek). Podávání bylo zahájeno před početím nebo po něm a ukončeno nejdříve 15. týden těhotenství. Většina žen však pokračovala v užívání až do porodu. Z celkového počtu 144 žen 114 absolvovalo fyziologické těhotenství a porodilo 114 zdravých dětí (79 %) (29). Příznivé výsledky studie lze objasnit pomocí proteolytického působení enzymů na prozánětlivé a embryotoxické cytokiny. V průběhu systémové enzymoterapie dochází rovněž k snížení exprese adhesivních molekul, které mají klíčovou roli v patologické imunitní reakci matky vůči embryu. Kromě ovlivnění cytokinů a adhezních molekul systémová enzymoterapie omezuje vznik a škodlivé působení autoprotilátek a imunokomplexů. *Rutin* obsažený v preparátech navíc snižuje propustnost cév a tím chrání pacientku před mikrokrvácením, které může způsobit poškození trofoblastu. Vysoká projektivní účinnost systémové enzymoterapie, která byla dosažena v této studii (79 %), výrazně převýšila úspěšnost všech dosavadních forem chemické, biologické i psychotherapeutické léčby (29).

2.8 Environmentální příčiny opakovaných fetálních ztrát

Některé faktory zevního prostředí jsou v příčinné souvislosti s habituálním potrácením (33). Patří mezi ně především působení ionizujícího záření, organická rozpouštědla, alkohol, rtuť

a olovo. Další faktory zevního prostředí jsou považovány za suspektní ve vztahu k opakovaným těhotenským ztrátám. Jedná se zejména o vliv kofeinu, hypertermie a kouření.

O řadě dalších etiologických faktorů infertility z vnějšího prostředí dodnes nemáme jednoznačné informace (tabulka 1).

V diagnostice jsou nutné individuální konzultace zaměřené na oblast pracovního prostředí, sociální anamnézu a abuzus. V této oblasti nabývá zásadního významu eliminace rizikových faktorů z prostředí formou primární prevence.

2.9 Psychologické příčiny infertility

Psychologická příčina je primární jenom ve velmi malém procentu infertilních párů, jako sekundární ji ale můžeme pozorovat s daleko vyšší incidencí (3). Předpokládá se spíše negativní vliv kontinuálního chronického emočního problému a chronického psychického traumatu v daleko větší míře než vliv jednorázového emočního zážitku (34).

Diagnostika a terapie primárních a především sekundárních psychologických příčin je v rukou psychologů a psychotherapeutů.

3. Závěr

V souladu s nárůstem našich poznatků o mechanismech podmiňujících fyziologický průběh gravidity dochází k přehodnocování jednotlivých etiologických faktorů ve vztahu k habituálnímu potrácení. Dominantní role anatomických

a infekčních příčin ustupuje do pozadí a narůstá incidence imunologicky, geneticky a hematologicky podmíněných habituálních potratů.

Diagnostika příčin habituálního potrácení vyžaduje komplexní a interdisciplinární přístup. V základním diferenciálně diagnostickém algoritmu je vhodná preference jednoduchých a plošně dostupných vyšetřovacích metod. Pokud tyto nepřinesou jednoznačné upřesnění etiologického faktoru infertility, je vhodné využít metody specifické a technicky náročnější (tabulka 2).

Adekvátní diferenciální diagnostika umožní stanovení pravděpodobného etiologického faktoru a usnadní cílené zaměření terapie. U genetických, environmentálních a psychologických příčin jsou naše terapeutické možnosti značně omezené. U pacientek v období perimenopauzy využíváme v terapii *metody asistované reprodukce*. Rozšíření terapeutických možností řešení dysfertility perimenopauzálních žen přináší rovněž *program dárcovství oocytů* spolu s *estrogenní a gestagenní substitucí*. Trombofilní stavy léčíme dle doporučení hematologa podáváním *kyseliny acetylsalicylové* a/nebo *nízkomolekulárními hepariny*, u defektu MTHFR substituujeme *vitaminy skupiny B*. V rámci řešení myomatózy je možná předoperační příprava *GnRH agonisty*. Při zjištění endokrinní poruchy je důležitá *suplementace* nebo *blokování působení příslušných hormonů*, důsledná kompenzace diabetes mellitus. Při zjištěné hyperinzulinemii a u žen s PCOS aplikujeme *metformin*. Při pozitivním nálezu potvrzujícím akutní nebo chronickou infekci podáváme *antibiotika* dle zjištěné citlivosti původce infekce. Dle zjištěného typu imunologicky podmíněného habituálního potrácení aplikujeme *kyselinu acetylsalicylovou* v kombinaci s *heparinem*, případně se středně vysokými dávkami *glukokortikoidů*. Patologické protilátky lze také dočasně odstranit opakovanou *plazmaferézou*. Příznivou odezvu může vyvolat i v. aplikace vysokých dávek *imunoglobulinů*. V současnosti se intenzivně studují nové terapeutické možnosti embryoprotektivní imunomodulace a systemové enzymoterapie.

Finální úspěch léčby je podmíněn důslednou mezioborovou spoluprací gynekologa, he-

matologa, imunologa, endokrinologa, genetika, psychologa a dalších specialistů. Dominantní role ve vedení procesu diagnostiky a terapie habituálního potrácení by však měla zůstat v rukou erudovaného reprodukčního gynekologa.

Literatura

- Zwinger A. Opakované potrácení. In: Zwinger A, et al. Porodnictví. Praha: Galén, 2004: 173–183.
- Madar J, Nouza D, Nováková D. Imunologické aspekty habituálního potrácení. Moderní gynekologie a porodnictví. Steilita a opakované potrácení 2002; 11(4): 621–627.
- Gaillyová R. Genetické příčiny poruch reprodukce. Brno 2006.
- Roztčil A. Poruchy délky trvání těhotenství. In: Roztčil A, et al. Porodnictví. Brno: 2001: 157.
- Schwartz D, Mayaux M J. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. Federation CECOS. N Engl J Med 1982; 306: 409–412.
- Hudeček R, Ventruba P, Juránková E, et al. Terapeutické možnosti asistované reprodukce u perimenopauzálních žen. Prakt Gyn 2004; 6: 6–9.
- Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA. Pregnancy after age 50: application of oocyte donation to women after natural menopause. Lancet. 1993 Feb 6; 341(8841): 321–323.
- Krajčovičová R, Hudeček R. Faktory ovlivňující vaginální eumikrobii. Prakt Gyn 2008; 12(4): 202–211.
- Padilla SL, Bayati J, Garcia JE. Prognostic value of the early serum estradiol response to leuprolide acetate in vitro fertilization. Fertil Steril. 1990 Feb; 53(2): 288–294.
- Gerhard I, Mastthes J, Runnebaum B. The induction of ovulation with pulsatile gonadotrophin releasing hormone administration in hyperandrogenic women after down-regulation with buserelin or suppression with an oral contraceptive. Hum Reprod 1993; Vol 8: 2033–2038.
- Arici A, Kelly SM, Tulandi T. Kontroverze: měla by být u neplodných žen s itramurálními myomy prováděna myomektomie. Gynekologie po promoci 2005; 5(5): 56.
- Kupfermanc MJ, Roqué H, Binder T. Je nosičství trombofilie příčinou časných spontánních potratů v prvním trimestru? Gynekologie po promoci 2004; 4(3): 55–59.
- James AH, Brancizio LR. Prenatal Screening for Thrombophilia: The Background and the Approach. Gynecologic and Obstetric Investigation 2005; 60: 47–57.
- Lockwood CJ. Inherited thrombophilias in pregnant patients: detection and treatment paradigm. Obstet Gynecol 2002; 99(2): 333–341.
- Murphy RP, Donoghue C, Nallen RJ, et al. Prospective Evaluation of the Risk Conferred by Factor V Leiden and Thrombophilic Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms in Pregnancy, American Heart Association, Inc., Vol. 20(1) January 2000; 266.
- Duliček P, Penka M, Binder T, et al. Návrh antitrombotické profylaxe a péče o trombofilní stavy v gynekologii a porodnictví (Doporučení Sekce pro trombozu a hemostázu ČHS ČLS JEP).

- Krajčovičová R, Hudeček R, Kalvodová J. Diferenciální diagnostika a terapie opakovaných těhotenských ztrát – 1. část. Prakt Gyn 2007; 11(4): 164–168.
- Kauffman RP, Castracane D, Kosas T. Syndrom polycystických ovarií. Gynek po prom 2003; 3(6): 39–47.
- Carrington B, Sacks G, Regan L, et al. Recurrent miscarriage: pathophysiology and outcome. Obstet Gynecol 2005; 17(6): 591–597.
- Erlebacher A, Zhang D, Parlow AF, et al. Ovarian insufficiency and early pregnancy loss. T Jour of Clinic Invest 2004; 114(1): 39–48.
- Hájek Z. Rizikové a patologické těhotenství. Praha: Grada, 2004.
- Krajčovičová R, Hudeček R. Návrh a reprodukční funkce ženy. Prakt Gyn 2008; 12(2): 109–116.
- Višňová H, Ventruba P, Crha I. Metformin v léčbě sterility u žen s PCOS. Asist reprodu 13; 2003(1): 12.
- Krajčovičová R, Hudeček R, Kalvodová J. Diferenciální diagnostika a terapie opakovaných těhotenských ztrát – II. část. Prakt Gyn 2007; 11(5): 200–205.
- Nouza K, Nouza M, Madar J. Prevence a léčba imunologicky podmíněného opakovaného potrácení. Medicína 2000; 6(7).
- Ventruba P, Višňová H, Crha I. Embryoprotektivní imunomodulace. Asist Reprod 2002; 12(1): 8.
- Bulíková A, Crha I. Antifosfolipidové protilátky a antifosfolipidový syndrom v porodnictví. Prakt gyn 2004; 1: 6–9.
- Višňová H, Ventruba P, Hruban L. Využití dydrogesteronu v reprodukční gynekologii. Asistovaná reprodukce 2002; 12(1): 11.
- Dittmar F. Systemová enzymoterapie – úspěšná imunoterapie imunologicky podmíněných habituálních potratů. Medicína 2001; 7(8): 15.
- Uhrová E, Brandejská M, Nováková D. Enzymoterapie a infertilita. Asist reprodu 12; 2002(1): 20.
- Hudeček R, Krajčovičová R, Ventruba P. Imunologické aspekty habituálního potrácení a sterility. Prakt Gyn 2007; 11(6): 255.
- Hudeček R, Ventruba P, Crha I. Podpurná hormonální léčba v programu asistované reprodukce. Prakt Gyn 2005; 9(5): 6–8.
- Hrubá D. Kouření je největší preventabilní riziko poruch reprodukce. Prakt Gyn 2001; 2: 35–41.
- Korytová D. Psychosomatika sterility. Moder Gyn a porod 2002; 11(4): 635–636.

prim. MUDr. Robert Hudeček, Ph.D.
Gynekologicko-porodnická klinika LF MU a FN
Obilní trh 11, 625 00 Brno
rhudecek@fnbrno.cz