

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ  
ЦЕНТРАЛНА МЕДИЦИНСКА БИБЛИОТЕКА

---

# ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

## ENDOCRINE DISEASES

Редакционна колегия

*Проф. д-р М. Боянов, дмн, гл. редактор*  
*Проф. д-р Цв. Танкова, дмн, Доц. д-р И. Цинликов, дм*  
*Доц. д-р К. Тодорова, дм*

Оригинални статии, литературни обзори и реферати  
на чуждестранни научни медицински публикации в областта на:  
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И БОЛЕСТИ НА ОБМЯНАТА

*Списанието се обработва в БД*  
БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА

|                |
|----------------|
| Ендокр. забол. |
| Endokr. zabol. |

Год. XLVII

2018

Брой 1

**ФУНКЦИОНАЛНА ХИПОТАЛАМИЧНА АМЕНОРЕЯ – ПРЕПОРЪКИ  
НА ЕНДОКРИННОТО ДРУЖЕСТВО ОТ 2017 Г.**

Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2017; 102(5):1413-1439.

**КЛИНИЧНО РЕЗЮМЕ**

Функционалната хипоталамична аменорея (ФХА) е състояние на хронична липса на овулация, което не се дължи на органична причина, а на излагането на хроничен стрес, прекомерно отслабване на тегло, усилен физически тренировка или комбинация от посочените. Тъй като това е „диагноза на изключване“, се провеждат обстоятелни изследвания за търсене на ендокринни или системни заболявания. Лечението се извършва от екип, включващ лекар специалист, диетолог и психолог. Ако състоянието не се лекува, се развиват усложнения, сред които безплодие и костна загуба.

ФХА се търси при подрастващи девойки и жени с постоянно удължен менструален цикъл над 45 дни и/или при липса на овулация за период от три или повече месеца. След като не се намери органична причина за липсата на овулация и се приеме диагнозата ФХА, се търсят психологичните причини, довели до състоянието. Всеки човек е различно чувствителен на хроничен стрес.

Възстановяването на нормалния менструален цикъл се предхожда от период на неправилни маточни кръвотечения и това не трябва да става причина за нови изследвания. Също така не е изключено забременяване още преди възстановяване на нормалния менструален цикъл.

Анамнезата трябва да обхване следните подточки: хранене, хранителни разстройства, спорт, вкл. професионален, поведенчески модели като стремеж към перфекционизъм, висока нужда от обществено одобрение, големи амбиции и очаквания от другите и от собствената личност, резки промени в теглото, нарушения

в съня, хроничен стрес, промяна в настроението; ритъм и продължителност на менструалния цикъл; костни фрактури; злоупотреба с наркотични вещества. Фамилната анамнеза за разстройства на храненето и репродуктивни проблеми може също да бъде полезна.

Трябва да се изключи бременност. Физикалният преглед трябва да оцени анатомията на яйчниците чрез външна палпация, а ако е показано – и чрез бимануално изследване.

При подрастващи девойки и жени с предполагаема ФХА се започва със следните общи лабораторни изследвания:  $\beta$ -човешки хорионгонадотропин, пълна кръвна картина, електролити, кръвна захар, бикарбонати, урея, креатинин, чернодробни ензими. Понякога се изследват скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ) и CRP. При търсенето на ендокринни причини за ФХА се започва със следните лабораторни изследвания: тиреостимулиращ хормон (ТСХ), свободен тироксин (Т4), пролактин, лутеинизиращ хормон (ЛХ), фоликулостимулиращ хормон (ФСХ), естрадиол (Е2) и антимюлеров хормон (АМН). При пациенти с клиничен хиперандрогенизъм се изследват общ тестостерон и дехидроепиандростерон сулфат (DHEA-S), както и 17-ОН-прогестерон в 8.00 часа сутринта при суспекция за конгенитална надбъбречна хиперплазия с късно начало.

Клиничното отхвърляне на бременност като причина за аменореята е важно, тъй като след базисните хормонални изследвания, следва прогестеронов тест за провокиране на отпадно кървене (така се установява естрогенният статус). Ако то се появи, се доказва хронично високо ниво на естрогените и анатомичната проходимост на половите органи.

Магнитнорезонансна томография на главен мозък (МРТ със срезове в областта на хипофизата и контраст) се препоръчва, ако в анамезата се е установило силно или неспиращо главоболие; повръщане, което не е провокирано от пациента; повишена жажда, често уриниране, промяна в зрението, които не могат да се обяснят с друго заболяване на пациента; латерализация, установена при неврологичния физикален преглед. МРТ се провежда също при клинични признаци и/или лабораторни резултати, предполагащи недостиг или излишък на хормони на хипофизата.

Според настоящите препоръки изходно измерване на костната минерална плътност (КМП) с двойноенергийна абсорбцио-

метрия (DXA) би било подходящо да се извърши при всички пациентки с липсваща за над 6 месеца менструация, независимо дали става дума за подрастващи, или за зрели жени. Особено внимание се налага при жените с тежък хранителен дефицит, други състояния на енергиен дефицит и тези с крехка костна система. (NB! Лечение с остеопорозни медикаменти не се предвижда, с изключение на редките случаи на много ниска КМП при зрели жени с бавнозарастваща фрактура, при които за кратко се прилага рекомбинантен паратхормон.)

При първична аменорея трябва да се потърсят аномалии в развитието на мюлеровия канал – вродени и придобити. Извършват се физикален преглед, прогестеронов тест, абдоминално или трансвагинално ултразвуково изследване на малък таз. Може да се наложи МРТ.

Пациенти с ФХА и съпътстващ синдром на поликистозните яйчници (СПКЯ), които желаят бременност, клинично трябва да се проследят за свръхотговор към екзогенните гонадотропини.

Лечението при пациенти с ФХА може да бъде амбулаторно и болнично. Уместно е пациентите с тежка брадикардия, хипотония, ортостатизъм и електролитен дисбаланс да бъдат лекувани в болнична обстановка. На първо място трябва да се повиши телесното тегло, като се увеличи дневният калориен прием, с подобряване и на качеството на храната. Трябва да се намалят физическите упражнения. Често е необходима поведенческа терапия.

Ендокринното дружество се обявява *против* използването на орални контрацептиви с единствена цел възстановяване на менструацията и подобряване на КМП. Пациентите с ФХА, които използват орални контрацептиви, трябва да бъдат предупредени, че тези медикаменти могат да замаскират спонтанното възстановяване на нормалния менструален цикъл. Също така, костната загуба може да се задълбочи въпреки контрацептивите, ако енергийният дефицит, на който се излага пациентът, продължи. Редно е лечението при функционална хипоталамична аменорея да включи, на първо място, немедикаментозни средства – промени в хранителните навици, психологична помощ, умереност в спортните занимания. Едва след достатъчно дълъг период на опити в тази насока и непостигане на спонтанно възстановяване на менс-

труалния цикъл, в съображение влиза кратък курс с естрадиол-съдържащ пластир и циклично приемане на орален прогестин.

Ендокринното дружество се обявява *против* прилагането на бифосфонати, деносуаб, тестостерон или лептин за подобряване на КМП при подрастващи и зрели жени с ФХА! В редките случаи на счупване при жени с ФХА, много ниска КМП и незарастваща фрактура, може да се приложи рекомбинантен паратхормон 1-34 (rhPTH).

При желание за бременност първо средство на избор е пулсовото прилагане на гонадотропин-рилизинг хормон (GnRH). Ако той не е наличен в страната, се прилагат гонадотропни хормони. При жени с достатъчно високи естрогенови нива може да се опита курс с кломифен цитрат. Не се препоръчва да се прилагат киспептин и лептин. Клиницистите могат да насочат пациентите си с ФХА и към психолог, тъй като едно малко проучване установява, че така може да се възстанови овулацията, без да се налага прилагането на медикаменти. Има обаче известен риск от нанасяне на вреда.

Важно е индукцията на овулацията да става само при жени с ФХА с индекс на телесната маса (ИТМ) поне 18,5 kg/m<sup>2</sup> и само след като са направени опити за възстановяване на енергийния баланс, съответно теглото е повишено. В противен случай се повишава рискът от аборт, раждане на малко за гестационната възраст бебе, преждевременно раждане и раждане с цезарово сечение поради много ниското телесно тегло на жената.

#### **ПЪЛЕН ТЕКСТ**

Функционалната хипоталамична аменорея (ФХА) е състояние на хронична липса на овулация, което не може да се обясни с ясна органична причина. Терминът „функционална“ показва обратимостта на състоянието, ако поведенческите фактори, които го причиняват, бъдат променени. Точната причина за липсата на овулация при ФХА е функционален спад в отделянето на гонадотропин рилизинг хормона (GnRH). Намалена е неговата пулсова честота, т.е. отделя се на по-големи интервали. Последва спад в отделянето на ЛХ и ФСХ, като техните концентрации не са достатъчни, за да се постигне пълен цикъл на фоликулогенеза и

овулация. Прилагането на екзогенен GnRH напълно възстановява фоликулогенезата. Klinefelter et al. първи описват състоянието като „хипоталамичен хипоестрогенизъм“. При ФХА се наблюдава и активиране на хипоталамо-хипофизо-надбъбречната ос. Хиперкортизолемия се наблюдава както при атлети, така и при неспортуващи жени. Гладуването води до същите отклонения – повишаване на CRH (кортикотропин рилизинг хормон), хиперкортизолемия, спад в пулсативността на GnRH и ЛХ. Жените с ФХА имат повишена 24-часова кортизолурия, подобно на пациентите с хранителни разстройства.

### **Патофизиология**

Отделянето на GnRH се контролира от неврони в nucleus arcuatus (kisspeptin/neurokinin B/dynorphin), които секретират kisspeptin. Възможно е това да е главното звено, което свързва всички невромодулаторни сигнални системи, водещи до спад в отделянето на GnRH (психосоциални влияния, ендокринни дисруптори и други).

Атлетките с аменорея развиват специфични костни нарушения. Те са особено тежки при комбиниране на спорта със строги диети. Ниското телесно тегло и дефицитът на хранителни вещества водят до намалена костна плътност; негативен ефект, който не може да се неутрализира от положителното влияние на упражненията с тежести. Някои пациенти с ФХА развиват остеопороза и получават микрофрактури, познати като стрес-фрактури. Повтарящи се стрес-фрактури се срещат при 30% от балерините. Повтарящите се фрактури могат да бъдат признак и на недоимъчно хранене. Етиологията на остеопорозата при ФХА, от една страна, е ниската костна маса, от друга – нискоенергийното състояние на организма, създаващо предпоставка за понижено костно формиране, забавен костен обмен и превес на костната резорбция. Това несъответствие между потиснато костно формиране и усилена костна резорбция е уникално последствие от тежкия хранителен дефицит, нетипично за жените с естрогенов дефицит например.

Много проучвания съобщават, че в сравнение със спортуващите жени с нормална менструация, при атлетките с аменорея се наблюдават по-високи нива на кортизола и грелина, по-ниско ниво на лептина, по-ниска секреция на ЛХ; вяло покачване на ФСХ в прехо-

да между лутеалната и фоликуларната фаза, което може да доведе до дефекти в лутеалната фаза (недостиг на прогестерон в лутеалната фаза). Тези хормонални промени са резултат от нискоенергийното състояние на организма и липсата на енергиен резерв.

Хипоталамо-хипофизно-тиреоидната ос също се адаптира към състоянието на стрес. Намалява се разходът на енергия. Хормоналната констелация при ФХА включва нормално/ниско ниво на ТСХ, понижен трийодтиронин (Т3) и понижен тироксин (Т4). Тиреоидните хормони сигнализират хипоталамуса за ниските си нива чрез отрицателна обратна връзка, но отговорът на щитовидната жлеза към ТСХ е по-слаб.

### **Хипотези**

Има две главни хипотези, обясняващи как отрицателният енергиен баланс причинява ФХА. Според първата, метаболитната, хипотеза периферните тъкани (черен дроб, мастна тъкан, панкреас, стомах, дуоденум, заден дял на мозъка) разпознават, че няма достатъчно енергийни ресурси за окисление (глюкоза, мастни киселини, кетонни тела). Последва секреция на множество хормони и пептиди, които променят чувствителността на мозъка към това дефицитно състояние. Според втората хипотеза има минимално количество мастна тъкан, което, ако не е достигнато, не може да бъде отключен пубертетът и не може да се поддържа нормална репродуктивна функция. Williams и сътр. установяват, че ако дневният калориен прием се намали с 470 и 810 kcal на ден, се повишава честотата на менструалните нарушения.

Най-общо, има три причини за ФХА – загуба на тегло, прекаляване със спортните занимания и стрес. Теглото на жените с ФХА може да е понижено или нормално. Също, възстановяването на менструалния цикъл след когнитивна поведенческа терапия, води до повишаване на нивата на ТСХ и лептин, без да е променяно телесното тегло. Това предполага, че справянето със стреса може да коригира невроендокринните и метаболитните отклонения при ФХА, независимо дали телесното тегло е променяно, или не. Така двете хипотези – за метаболитното гориво и за критичната мастна тъкан, освен че не са взаимно изключващи се (мастната тъкан е отражение на енергийния запас), може да не са и достатъчни, за да обяснят как стресът например причинява ФХА.

### Спектър на менструалните нарушения

Девоиците и младите жени с ФХА обикновено съобщават за липса на менструация 6 или повече месеца. При подрастващите е трудно да се разграничи дали не става дума за конституционално изоставане в съзряването на хипоталамо-хипофизо-овариалната ос в първите години след менархе. Дори в тези случаи обаче менструалният цикъл рядко се удължава с повече от 45 дни. Трябва да се отбележи, че ФХА е една от изявите на функционалния хипоталамичен хипогонадизъм (най-честата). Жените могат да имат еуменорея и нормална овулация, както и субклинични менструални нарушения, включващи нарушение в лутеалната фаза и ановулаторна еуменорея. Накрая, половината от пациентите с нехиперандрогенен фенотип на синдрома на поликистозните яйчници (СПКЯ), т.е. тези с олигоаменорея и поликистозна морфология на яйчниците на ултразвук, може да имат допълнително и ФХА. След бременността ФХА и СПКЯ са двете най-чести причини за вторична аменорея.

Възстановяването на менструалния цикъл при лечение на ФХА може да се предхожда от различни отклонения в цикъла, преди той да се нормализира напълно. Жените, които са страдали от хранително разстройство, например анорексия, както и спортистките, първоначално имат нарушена лутеална фаза и нарушена фоликулогенеза. „Атлетичната триада“ при жени спортистки включва намален енергиен резерв, менструални нарушения и ниска костна плътност. Компоненти от тази триада персистират дълго след лечението на ФХА.

Когато **ФХА и СПКЯ** съществуват едновременно, симптомите на последния може да са замаскирани. СПКЯ се изявява клинично след възстановяване на телесното тегло. Жените с ФХА и нехиперандрогенен фенотип на СПКЯ, т.е. с нормални нива на андрогените, олигоаменорея и поликистозна морфология на яйчниците, с високи АМХ, могат да преминат в друг фенотип на СПКЯ след възстановяване на хипоталамичната функция. Така, андрогенните нива при тях ще бъдат високи при следващото им измерване.

Някои жени могат да имат лек хипогонадизъм в продължение на много години. Гонадотропните хормони и половите хормони са по-ниски от очакваните за съответната възраст. Клинично фенотипът на тези жени е като при дефект в лутеалната фаза –

удължени менструални цикли за сметка на фоликуларната фаза и по-кратка лутеална фаза, с предменструално зацапване, последвано от същинското кръвотечение. Друг фенотип е ранно настъпване на менструацията поради намалената секреция на прогестерон. В дългосрочен план все още не е ясно дали тези по-леки нарушения в менструалния цикъл се отразяват върху способността за спонтанно забременяване, сърдечно-съдовата система и костното здраве.

### **Лабораторна диагностика**

Хормоналните изследвания могат да бъдат малко на брой, стига лекарят да може да ги интерпретира правилно. Тогава е достатъчно да се изследват само ТСХ, пролактин, ФСХ, естрадиол (E2) и общ тестостерон. Тези изследвания откриват най-честите причини за аменорея. Съотношението между хормоните е по-важно от абсолютните им стойности (табл. 1).

Хормоналните изследвания при пациентите с ФХА се характеризират с понижен или ниско нормален ЛХ (близо до долната референтна граница), нормален ФСХ; обичайно ФСХ е по-висок от ЛХ по абсолютна стойност; естрадиолът (E2) е под 50 pg/ml; прогестеронът (P4) е < 1 ng/mL. Отговорът към екзогенен гонадотропин рилизинг хормон е запазен – нивата на ЛХ и ФСХ се повишават от 2 до 3 пъти спрямо изходните им стойности. Изследването на нивата на естрогените дава ограничена информация, тъй като то отразява концентрацията им в конкретния момент на вземане на кръв. Няма такава стойност на естрогените, която веднъж потвърдена, да е достатъчна за доказване на диагнозата ФХА (за разлика от други диагнози, където е известен т.нар. „cut off“ – стойност под или над която дадена диагноза се приема или отхвърля). Въпреки това при пациенти с трайно ниски стойности на E2 < 20 pg/mL (многократно потвърдени) отговорът към екзогенен GnRH може да е единственият тест за разграничаване на ФХА от хипогонадотропен хипогонадизъм. При последния отговорът на ЛХ ще бъде слаб, но се нормализира в хода на по-продължително пулсово прилаган GnRH, което е и препоръчаното лечение. Ендокринното дружество има специални препоръки относно лабораторните китове за изследване на E2, описани в отделен документ. Това също трябва да се вземе под внимание.

Таблица 1. Чести причини за липса на овулация и съответстващите им лабораторни отклонения

|  | ЛХ<br>IU/L | ФСХ<br>IU/L | ЛХ/ФСХ      | E2<br>Pg/mL | P4<br>Ng/mL | AMH<br>Ng/mL               | Пролактин<br>Ng/mL | ТСХ<br>μU/mL               | T4<br>μg/dL                | ДХЕА-С<br>μg/dL                 | 17ОНР<br>Ng/dL | T<br>Ng/dL                                |
|--|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|----------------------------|--------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------------|----------------|---|
| ФХА  | < 10       | < 10        | Около 1     | < 50        | < 1         | > 1                        | Ниско<br>нормален  | Ниско<br>нормален          | Ниско<br>нормален          | Нормален                        | Нормален       | Ниско<br>нормален                         |
| Яйчникова<br>недостатъчност<br>(менопауза) | > 15       | > 15        | ФСХ ><br>ЛХ | < 50        | < 1         | < 0.5                      | Нормален           | Нормален<br>или<br>повишен | Нормален<br>или<br>понижен | Нормален                        | Нормален       | Ниско<br>нормален                         |
| СПКЯ                                       | < 15       | < 10        | ЛХ ><br>ФСХ | < 50        | < 1         | Нормален<br>или<br>повишен | Високо<br>нормален | Нормален                   | Нормален                   | Високо<br>нормален              | Нормален       | Високо<br>нормален<br>или леко<br>повишен |
| Некласическа<br>ВНКХ                       | < 15       | < 10        | ЛХ ><br>ФСХ | < 50        | ≤ 1         | Нормален                   | Нормален           | Нормален                   | Нормален                   | Високо<br>нормален              | Повишен        | Повишен                                   |
| Хиперпролак-<br>тинемия                    | < 10       | < 10        | ЛХ <<br>ФСХ | < 50        | < 1         | Нормален                   | Повишен            | Нормален<br>или<br>повишен | Нормален                   | Нормален<br>или леко<br>повишен | Нормален       | Нормален                                  |

Съкращения: AMH – антимюлеров хормон, ДХЕА-С – дехидроепандростерон-сулфат, 17ОНР – 17-ОН-прогестерон, T – тестостерон (за останалите съкращения – вж. текста)

Тиреоидната функция при пациентите с ФХА е подобна на тази при всяко хронично заболяване – нивата на ТСХ и на свободния тироксин (Т4) са нисконормални (в долната половина на референтния диапазон) с тенденция към нормализиране след възстановяване на телесното тегло и на психичното благополучие. Тестостеронът и пролактинът са в долната половина на нормата.

Ако няма клинични данни за андрогенен излишък, са достатъчни само няколко изследвания, за да се направи **диференциална диагноза** между основните органични причини за аменорея и нередовен менструален цикъл. Това включва яйчникова дисфункция, хиперпролактинемия и първично заболяване на щитовидната жлеза. Съответно изследванията включват ФСХ, ЛХ, пролактин, ТСХ и свободен Т4.

Лабораторната констелация при първична яйчникова недостатъчност включва високи нива на ЛХ и ФСХ, нисък Е2 < 20 pg/mL и прогестерон < 1 ng/mL. Тези изследвания означават нисък или липсващ яйчников резерв или, казано с други думи, ако не е вече настъпила, то скоро се очаква менопауза. Обратно, високите нива на ЛХ и ФСХ, в комбинация с прогестерон < 2 ng/mL и висок Е2 > 150 pg/mL, отразяват едно физиологично състояние – нормален гонадотропинов пик в средата на менструалния цикъл. При ФХА ЛХ и ФСХ обикновено са нормални, което обърква лекарите, тъй като Е2 са ниски. Тогава се поглежда съотношението между ЛХ и ФСХ. При ФХА то е около 1, но ако в допълнение пациентката има и СПКЯ, съотношението ЛХ/ФСХ е повишено. Това създава диагностични трудности. При много ниски или недоловими нива на ЛХ и ФСХ най-често се касае за хипоталамично заболяване с органична етиология – генетична мутация, засягаща онтогенезата на GnRH или неговата функция или за обем-заемащ процес (тумор или инфилтративно заболяване) на хипоталамуса, хипофизата и други близкостоящи мозъчни структури. За доказване на хипопитуитаризъм е достатъчно да се установят понижени нива на гонадотропните хормони. Причината за хипопитуитаризма най-често не може да се установи посредством динамични тестове за стимулиране на хипофизната функция.

Както при подрастващите, така и при зрелите жени с ФХА, трябва да се изследва функцията на щитовидната жлеза и да се оцени нивото на пролактина. Пролактинът се покачва при усилен физически упражнения, след хранене, по време на сън, при сексуална стимулация, дразнене на зърната на гърдите, палпация на

гърдите (да не се прави непосредствено преди вземане на кръв за изследване на пролактин!), по време на кърмене, при лечение с някои медикаменти. Серумен пролактин над 100 ng/mL налага доуточняване.

При оценка на щитовидната жлеза трябва да се изключи първично тиреоидно заболяване: тиреотоксикоза – понижен ТСХ и висок свободен Т4; хипотиреоидизъм – повишен ТСХ и нисък свободен Т4; субклиничен хипотиреоидизъм – повишен ТСХ и ниско нормално ниво на свободен Т4. При централен хипотиреоидизъм нивото на ТСХ е нормално или минимално повишено над горната референтна граница, а свободният Т4 е нисък.

При изследване в насока хиперандрогенизъм трябва да се има предвид, че при ползване на различни лабораторни методи се прилагат различни референтни стойности. В това направление още не съществува международна стандартизация (да се ползва един метод с един референтен диапазон). Общият тестостерон е за предпочитане пред свободния, пак поради по-голямата точност на изследването. Нивото на дехидроепиандростерон-сулфат (ДХЕА-С) се изследва при търсене на надбъбречнокорова причина за аменореята. Някои изследователи намират повишения свободен тестостерон за най-информативния маркер при СПКЯ. Изследват се едновременно общ и свободен тестостерон с възможно най-достоверния лабораторен метод, т.нар. „златен стандарт“. Няма обаче общоприета абсолютна стойност на свободния тестостерон, която да се счита за диагностична за СПКЯ. Серуменото ниво на антимюлеровия хормон (АМХ) е показателно за яйчниковия резерв. При пациентите със СПКЯ е допълващо изследване. При комбиниране на ФХА и СПКЯ, гонадотропните хормони ще са по-ниски от очакваното за СПКЯ. Подобно, при пациентка с първична яйчникова недостатъчност, диагнозата може да закъснее, ако при същата жена има и хипоталамична причина за аменореята (при първична яйчникова недостатъчност гонадотропните хормони са повишени, а при хипоталамичната аменорея – понижени).

Ако пациентката има признаци на вирилизация и/или ДХЕА-С, и/или тестостеронът (свободен или общ) са съществено повишени, трябва да се проведе скрининг за неklasическа форма на вродена надбъбречнокорова хиперплазия (ВНКХ). Скринингът включва изследване на нивото на 17-ОН-прогестерон сутрин в 8 часа. Често това не е достатъчно, за да се потвърди диагнозата, и се налага провеждане на стимулационен тест с висока доза адренкортикот-

ропен хормон (АКТХ). На скрининг за ВНКХ подлежат и пациентите с повишен риск (фамилна анамнеза и етническа принадлежност). Много високите нива на ДХЕА-С, които значително надхвърлят референтните граници, например ДХЕА-С > 600 µg/dL, са показател за надбъбречен тумор. При нискодиференциран надбъбречен карцином, е възможно ДХЕА да е по-силно повишен.

При подозиран синдром на Кушинг се изследват 24-часова кортизолурия, кортизол в слюнка късно вечер или се провежда блокаж с 1 mg дексаметазон. Ако едно от изследванията потвърди хиперкортизолизъм, е необходимо още едно потвърдително изследване, за да се постави диагнозата. При ФХА със стресова етиология секрецията на кортизол е увеличена в много малка степен, сравнено със синдрома на Кушинг, а циркадният му ритъм е запазен. Нивото на кортизола при ФХА се покачва най-значимо през нощта и рано сутрин, но в повечето случаи стойността остава в референтните граници.

Други причини за аменорея са вторична надбъбречнокорова недостатъчност, акромегалия, лошо контролиран захарен диабет. Макар и рядко, вторичната надбъбречнокорова недостатъчност се изявява с умора и липса на овулация. Диагнозата се поставя със стимулационен тест с АКТХ. Акромегалията може да се изяви с липса на менструация или с нередовен менструален цикъл. Повишени са растежният хормон и инсулиноподобният растежен фактор 1 (ИРФ-1), а понякога и пролактинът. Лошо контролираният захарен диабет може да се изяви с олигоменорея или аменорея поради намаления стимул от страна на гонадотропин рилизинг хормона. В този случай се изследва гликиран хемоглобин.

Изследването на ИРФ-1 не намира място само при търсенето на акромегалия. ИРФ-1 е зависим от храненето фактор, който стимулира остеобластите и костното формиране и може да се окаже полезен маркер при пациентите с ФХА и ниска костна маса. При пациенти с ФХА и анорексия нервоза е налице относителна резистентност към растежния хормон. Такава резистентност е типична за недоимъчното хранене и се подобрява с възстановяването му. Нивото на ИРФ-1 е понижено. При ФХА, дължаща се на анорексия нервоза, е понижена концентрацията на ДХЕА-С, въпреки хиперкортизолемията и адекватната секреция на АКТХ.

Диференциалната диагноза на аменореята е обширна. Някои причини са поместени в табл. 2.

Таблица 2. Етиология на аменореята

|  |  |
|--|--|
| <p>Вродени малформации</p>   | <p>Септо-оптична дисплазия<br/>Холопрозенцефалия<br/>Енцефалоцеле</p>  |
| <p>Конституционално изоставане</p> <p>Генетични заболявания</p>                    | <p>Вродена липса на хипоталамични или хипофизни транскрипционни фактори (дефицит на гонадотропини)<br/>Хипогонадотропен хипоонадизъм, дължащ се на генетична мутация (синдром на Kallmann – невъзможност на олфакторните неврони и на невроните, произвеждащи GnRH, да мигрират от развиващата се нос до олфакторния булб и предния дял на мозъка)</p>                                   |
| <p>Хиперпролактинемия</p> <p>Увреждане на хипофизата или на хипофизната дръжка</p> | <p>Тумори и кисти; хормонопродуциращи тумори на хипофизата, краниофарингеом, киста на Ратке и други<br/>Инfiltrативни заболявания (саркоидоза, хемохроматоза, туберкулоза, гермином, аутоимунен хипофизит, IgG4-свързан хипофизит, хистиоцитоза)<br/>Лъчелечение<br/>Кръвоизлив (апоплексия на хипофизен тумор; след постпартална хеморагия – синдром на Шийхан<br/>Операция, травма</p> |
| <p>Други</p>   | <p>Хранителни разстройства<br/>Някои групи спортове<br/>Хронични заболявания<br/>Разстройства на настроението<br/>Лекарства* (всички антипсихотици, някои антидепресанти, контрацептиви, опиоиди)</p>  |

Продължение на таблица 2

|  |  |
|--|--|
| Тиреоидни заболявания  | Хипотиреоидизъм<br>Хипертиреоидизъм;   |
| Заболявания на надбъбречните жлези   | ВНХ (някои видове)<br>Синдром на Кушинг<br>Адисонова болест (първична надбъбречна недостатъчност)<br>Андроген-продуциращ тумор   |
| Заболявания на яйчниците   | С високи гонадотропни хормони: гонадна агенезия или дисгенезия (синдром на Търнър); яйчникова недостатъчност; аутоимунен оофорит; облъчване; операция<br>Без високи гонадотропни хормони: СПКЯ, естроген- или андроген-секретиращ тумор на яйчниците |
| Заболявания на матката при еугонадизъм   | Аномалии при сливането на двата Мюлерови канала – синдром на Майер-Рокитански-Кюстер-Хаусер (агенезия на матката) и други; синдром на Ашерман (сраствания в матката)   |
|  | Бременност   |
| Агенезия или хипоплазия на влагалището<br>Агенезия на химена (неперфорирал хи-мен) | синдром на Майер-Рокитански-Кюстер-Хаусер – вродена аплазия на матката и горните две/трети от влагалището при нормален кариотип и еугонадизъм  |

\* Антипсихотиците повлияват менструацията посредством супресия на допаминовите рецептори и отслабено потискащо действие на допамина върху пролактина с резултат хиперпролактинемия и намалена секреция на GnRH. Някои дългодействащи депон-контрацептиви могат да доведат до аменорея. Тук спадат вътрематочните средства като спирали, отделящи прогестерон, депон-инжекциите медроксипрогестерон ацетат и приемът на комбинирани орални контрацептиви за удължаване на цикъла, по-нов клас контрацептиви, при които липсва отпадно кървене (вместо типичния прием на таблетки 21 дни месечно те се приемат по удължена схема, при която липсват симптомите при дисменорея).

### **Тест с прогестерон**

Липсата на отпадно кървене след кратък курс с прогестеронов препарат се свързва с механична обструкция или със слаба естрогенизация на ендометриума. Тестът може да даде допълнителна информация за естрогеновия статус на пациента, особено в случаите на прекриване между ФХА и СПКЯ. Вариантите на теста са следните: медроксипрогестерон ацетат от 5 до 10 mg дневно за 5-10 дни; норетиндрон ацетат 5 mg дневно за от 5 до 10 дни; микроенизиран прогестерон 200-300 mg дневно в продължение на 10 дена. Някои пациенти не понасят добре прогестероновите препарати. Ето защо може лекарят първо да проведе пократък тест, само за 5 дена, и ако няма отпадно кървене, да го повтори след няколко седмици. При липса на отпадно кървене, ехографията на малък таз показва има ли задебеляване на ендометриума и запазена ли е целостта на половите органи.

### **Кога се налага магнитнорезонансна томография (МРТ) на главния мозък?**

МРТ със срезове в хипофизната област се прави, за да се изключат някои органични причини за аменореята. Най-често към нея се пристъпва, ако има характерна симптоматика, насочваща за процес в района на хипофизата – главоболие, повръщане, зрителен дефицит, неврологичен дефицит или други, или ако са установени ниски или високи нива на хипофизните хормони.

### **Място на остеодензитометрията при пациенти с ФХА**

При аменорея над 6 месеца е уместно провеждането на остеодензитометрия. Целта е да се идентифицират рисковите групи с най-лошо костно здраве. При изходен Z-скор  $\leq -2.0$  на което и да е скелетно място се налага приемът на храна от пациента да се следи от лекаря. Американската колегия по спортна медицина предлага даже това да се прави при изходен Z-скор  $\leq -1.0$  с презумпцията, че спортист, който ежедневно прави физически упражнения, има по-висока от средната костна минерална плътност (КМП). При изследване на гръбнака (трабекуларна кост) най-често се установява ниска КМП. Това изследване има и предсказваща стойност по отношение на бъдещи счупвания. При по-

големи юноши (над 15 години) и при жени с ФХА допълнителна информация дава остеоденситометрията на бедрена кост. При нея проличава състоянието на кортикалната кост, костта, която поема тежестта, вкл. при упражненията с вдигане на тежести. Костните промени при пациентите с хранителни разстройства и свързана със спорта аменорея са отражение на три действащи патологични механизма: 1) дефицит на хранителни вещества (най-силният фактор); 2) ниски естрогени; 3) хиперкортизолизъм, ниски Т3 и Т4 и други хормонални нарушения. Изглежда, костното увреждане не е просто последствие от сбора на тези три механизма, а резултат от много по-сложен процес, който довежда до „откачването“ (декупелуването) на костното формиране от костното разграждане. Такова разединяване не се вижда при чистия хипоестрогенизъм, характерен за постменопаузалната остеопороза. Интересен е и фактът, че ако се премахне тежкия хранителен дефицит, то хипоестрогенизмът сам по себе си не довежда до значими костни промени при атлети с нормално телесно тегло.

### **Лечение**

Енергийната наличност представлява приетите хранителни вещества минус енергията, изразходвана в двигателна активност. За възстановяване на менструацията при ФХА е нужно покачване на телесното тегло. Според едно проучване менструацията се възстановява, когато теглото стане с 2 кг по-високо от теглото, при което е спряла менструацията. Това може да отнеме известно време – може да изминат поне 6-12 месеца, преди възвръщане на менструацията. Важно е теглото да бъде стабилно през целия период. При някои пациентки менструацията не се възстановява дори след покачване на телесното тегло. Това подсказва важната роля на психологичните фактори при ФХА. Ето защо когнитивно-поведенческата терапия се оказва ефективен метод на лечение и е средство на първи избор, заедно с висококалорийната диета.

**Не се препоръчва** даването на орални контрацептиви с цел възстановяване на менструацията и подобряване на костното здраве. Проучванията са показали липса на полезен ефект от даването на контрацептиви по отношение на КМП. Обяснението

е, че тежкия дефицит на хранителни вещества, както и хиперкортизолизъмът, ниските нива на тиреоидните хормони и другите невроендокринни нарушения продължават да увреждат костта. В случай, че менструацията не се възстанови след достатъчно дълъг период (6-12 месеца) на диетични, психологични и поведенчески мерки, може да се проведе кратък курс с трансдермален естрадиол (естрадиол-съдържащ пластир) в комбинация с цикличен прием на прогестеронов препарат (но не на контрацептив или етинил естрадиол!). Пластирите, съдържащи естрадиол, не потискат ИРФ-1, за разлика от оралните контрацептиви. В едно проучване подрастващи момичета с костна възраст  $\geq 15$  години били лекувани със 100  $\mu\text{g}$  17- $\beta$ -естрадиол (пластир) и циклично приеман прогестерон (медроксипрогестерон 2,5 mg дневно за 10 дена всеки месец). На 6-и, 12-и и 18-и месец е отчетено значимо покачване в КМП на гръбнака. КМП на бедрото също показала подобрене на 18-и месец.

**Не се препоръчва** използването на бифосфонати, денозумаб, тестостерон и лептин за подобряване на КМП при подрастващи и жени с ФХА. Бифосфонатите остават в костите години след приемането им. Ето защо прилагането им при млади жени, които има вероятност да забременеят, носи риск за бъдещия плод. Подобно на бифосфонатите, денозумаб (моноклонално анти тяло срещу лиганда на рецептора, активиращ ядрения фактор кВ) също преминава през плацентата и може да бъде тератогенен. Няма проучвания за използването му при пременопаузални жени с ФХА. Рекомбинантният паратиреоиден хормон намира приложение при пременопаузални жени с ФХА и идиопатична остеопороза или анорексия нервоза. Може да се прилага при избрани пациенти и за зарастване на фрактура, когато то е компрометирано.

Приложението на лептин в няколко малки проучвания довело до възстановяване на нормалната менструация, но се наблюдавало значително намаляване на апетита, намаляване на мастната тъкан и допълнително отслабване на пациентките, което повдигнало въпроса за уместността на такъв вид лечение.

### **ФХА, инфертилитет, бременност**

Пулсовото прилагане на екзогенен GnRH обичайно предизвиква овулация и последваща бременност. Това е най-физиологичното лечение. То води до физиологични овулаторни менструални цикли. Рискът от многоплодна бременност е нищожен. Това лечение обаче не е достъпно в много страни по света. Тогава следващо средство на избор са екзогенните гонадотропни хормони. С тях рискът от многоплодна бременност е по-висок. Прилагат се рекомбинантни ЛХ и ФСХ. Няма рандомизирани клинични проучвания за прилагането на кломифен цитрат при жени с ФХА. По принцип не се очаква той да предизвика овулация при жените с ФХА, тъй като препаратът се свързва с естрогеновите рецептори в хипоталамуса и хипофизата, като ги блокира и наподобява състояние на изкуствена липса на естрогени. Очаква се хипоталамусът да отговори на тази липса с активиране, което при хипоталамичната аменорея не може да се очаква. Група автори предполагат, че ако се приложи за по-дълъг от обичайния лечебен курс, препаратът ще има ефект. Така те успяват да възстановят менструацията при 8 от 17 жени с ФХА, лекувани 10 дни с кломифен цитрат.

Изследването на АМХ при жените с хипоталамичен хипогонадизъм може да даде информация за яйчниковия резерв, тъй като гонадотропните хормони при тях ще са фалшивопонижени.

И накрая, в графа „бъдещи изследвания“, трябва да се споменат пациентите със захарен диабет тип 1, които са застрашени от хранителни разстройства. При тях се наблюдава често и дисфункция на хипоталамо-хипофизо-овариалната ос, по все още неизвестни причини.

*М. Боянова*