

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

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. XLIII

2014

Брой 2

ДИАГНОЗА И ЛЕЧЕНИЕ НА СИНДРОМА НА ПОЛИКИСТОЗНИТЕ ЯЙЧНИЦИ – ПРЕПОРЪКИ НА ЕНДОКРИННОТО ДРУЖЕСТВО (В РЕЗЮМЕ)

Legro, R. et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: An Endocrine Society clinical practice guideline. – J. Clin. Endocrinol. Metab., **98**, 2013, № 12, 4565-4592.

Диагнозата синдром на поликистозните яйчници (СПКЯ) се поставя, когато са налице поне два от следните три критерия: андрогенен излишък, нарушение в овулацията или ехографски данни за поликистозни яйчници. Прилагат се Ротердамските критерии (табл. 1). За да се постави диагнозата, изискването е да бъдат изключени всички състояния, които наподобяват СПКЯ (табл. 2), а именно: тиреоидна дисфункция, хиперпролактинемия, неklasическа форма на вродената надбъбречнокорова хиперплазия (ВНКХ), основно тази форма, при която е налице 21-хидроксилазен дефицит (измерва се серумно ниво на 17-ОН-прогестерон). В отделни случаи, когато има аменорея и силно изразен фенотип, се налага да се изключат и други нарушения (табл. 3).

Както силните, така и слабите страни на диагностичните критерии, използвани към момента за поставяне на диагнозата СПКЯ, не са малко. Силни страни на критерия *хиперандрогенизъм* са: представлява голям проблем за пациента и става причина за провеждане на изследвания; включен е във всички диагностични алгоритми. Слабите страни са, че тестостеронът е хормон, който има денонощни вариации; известно е, че с възрастта референтните му граници се променят, но не и как; лабораторните методи са неточни и нестандартизирани; клиничният хирзутизъм може да бъде маскиран от етнически особености и обратното – да се отнася за конституционално повишено окосмяване; чувствителността на космения фоликул не се изследва. Силни страни на критерия *овулаторни нарушения* са: представлява голям проблем за пациента; става причина за инфертилитет; включен е във всички водещи диагностични алгоритми. Някои слаби страни са: няма определение за нормална овулация; нормално през живота на жената овулаторните цикли се променят; няма достатъчно обективен метод за доказване на ановулация. *Ултразвуквата характеристика на яйчниците* е субективен метод, зависещ от

интерпретиращия изследовател; липсват общоприети стандарти за това какъв е нормалният размер на фоликулите през отделните

Таблица 1. Критерии за поставяне на диагнозата синдром на поликистозните яйчници на три организации

Категория	Нарушение	Препоръчан тест	NIH	Rotterdam (2 от 3 критерия)	Androgen Excess PCOS Society (хиперандрогенизъм и 1 от 2 допълнителни критерия)
Андрогенен статус	Клиничен хиперандрогенизъм*	Хирзутизъм, акне или андрогенна алоpecia	XX** или	X или	XX или
	Биохимичен хиперандрогенизъм*	Повишен общ, бионаличен или свободен тестостерон	XX	X	XX
Анамнеза за менструални нарушения	Олиго- или ановулаторни цикли	Ановулация – менструално кървене на интервали под 21 или над 35 дни***	XX	X	X
Характеристика на яйчниците	Размер/структура при ултразвуково изследване	Наличие на ≥ 12 фоликула с размери 2-9 mm и/или обем на яйчника > 10 mL (при липса на киста или доминантен фоликул). Промените могат да са едностранни.		X	X

*Клиничен или биохимичен хиперандрогенизъм представлява един критерий. Ако клинично има данни за андрогенен излишък и няма вирилизация, не е необходимо да се правят хормонални изследвания. Също така при пациент с биохимичен хиперандрогенизъм и нарушения в овулацията, не е необходимо да се провежда ултразвуково изследване на малък таз.

**XX – задължителен критерий за поставяне на диагнозата; X – незадължителен критерий за поставяне на диагнозата.

***Ановулаторни цикли може да има при нормална продължителност на менструалния цикъл (25-35 дни). Тогава изследването на прогестерон в средата на лутеалната фаза може да докаже липсата на овулация.

фази на менструалния цикъл в различните периоди на живота (особено при подрастващи); поликистоза на яйчниците може да се срещне и при други състояния, които само наподобяват СПКЯ, например ВНКХ; трансвагиналната ехография може да не е уместна при подрастващи и при лица от някои култури.

Таблица 2. Диагнози, които задължително трябва да бъдат изключени преди поставяне на заключение СПКЯ

Нарушение	Тест	Абнормни резултати
Тиреоидно заболяване	Серумен TSH	TSH > горна референтна граница според метода – хипотиреозидизъм; TSH < долна реф. граница, обикновено < 0,1 mIU/L – хипертиреозидизъм
Хиперпролактинемия	Серумен пролактин	> Горната референтна граница според метода
Некласическа ВНКХ	Ранен серумен 17-ОН-прогестерон (преди 8.00 ч сутринта!)	В ранна фоликуларна фаза патологичен е резултатът 200-400 ng/dL, в зависимост от лабораторния метод*

*В хода на менструалния цикъл с настъпването на овулация нивото на 17-ОН-прогестерон се повишава. При изходен резултат в долната половина на нормата трябва да се проведе стимулационен тест със синтетичен АСТН с 250 µg cosyntropin. Диагностично е повишение на 17-ОН-прогестерон > 1000 ng/dL.

В някои възрастови групи поставянето на диагнозата СПКЯ може да бъде трудно. Например при *подрастващите* ановулаторните цикли и поликистозната структура на яйчниците могат да бъдат проява на етапите от нормалното репродуктивно съзряване и не бива да се използват като критерии за поставяне на диагнозата. Тя се основава на данните за клиничен/биохимичен хиперандрогенизъм (след изключване на други заболявания – табл. 2 и евентуално табл. 3) и персистираща олигоменорея.

При жените в *перименопауза* и *менопауза* няма ясни критерии за поставяне на диагнозата. Тя би могла да се основава на добре документираната история за олигоменорея и хиперандрогенизъм през активния репродуктивен период. Ултразвуковата находка може

да бъде използвана при формиране на заключението, въпреки че в тази възраст е малко вероятно тя да бъде характерна.

Таблица 3. Диагнози, които трябва да бъдат изключени при определени пациенти с насочващ фенотип

Диагноза	Фенотипни изяви	Тестове
Бременност	Аменорея, напълненост на гърдите, маточни контракции	Серумен/уринен hCG тест(+)
Хипоталамусна аменорея	Аменорея, нисък индекс на телесна маса, голяма физическа натовареност, липса на клиничен хиперандрогенизъм в повечето случаи; възможна е поликистозна структура на яйчниците	Ниски/ниско нормални LH и FSH, нисък естрадиол
Първична овариална недостатъчност (т.нар. POFF)	Аменорея, съчетана с горещи вълни и други симптоми като при менопауза	Повишен серумен FSH, нисък естрадиол
Андроген-продуциращ тумор	Вирилизация – промени в гласа, андрогенна алопеция, клиторомегалия, отчетливо начало на оплакванията и бързо разгръщане на клиничната картина	Силно повишени серумен тестостерон и DHEAS; ултразвуково изследване на яйчниците или MPT на надбъбречните жлези с данни за тумор
Синдром на Cushing	Клиничната картина се припокрива с тази при СПКЯ, но признаците са по-изразени и обикновено в комбинация – кожни стрии, обезитет, мастна гърбица дорзоцервикално; силно насочващи признаци са: миопатия, плетора, виолетови стрии, лесна ранимост на кожата	24-часова кортизолурия (повишена); нощен слюнчен кортизол (повишен); експресен блокаж с липса на потискане на сутрешния серумен кортизол
Акромегалия	Олигоменорея, кожни промени – хирзутизъм, хиперхидроза, задебеляване на кожата (припокриване на картината при СПКЯ). Насочващи са главоболие, промени	Серумен свободен IGF-1 (повишен) – MPT на хипоталамо-хипофизна област с данни за тумор

	в периметрията, макрогнатия, изпъкване на фронталната кост, макроглия, увеличен размер на номера на обувките и ръкавиците	
--	---	--

При всички жени, които се изследват насочено за СПКЯ, трябва да се снеемe подробен *физикален статус* – наличие на хирзутизъм, т.е. терминални косми в андроген-зависимите зони, акне, алопеция, аcanthosis nigricans. Задължително се изчислява индексът на телесна маса и се измерва обиколката на талията.

При жените с *инфертилитет* и СПКЯ, с нормална продължителност на менструалния цикъл, трябва да се изследва серумен прогестерон в подходящ момент от цикъла. Препоръчва се, защото само при жените със СПКЯ и ановулаторни цикли е установен повишен риск от инфертилитет, докато при тези с нормално настъпваща овулация, този риск е несигурен. Следователно, въпреки наличието на СПКЯ при жената, и при двамата партньори трябва да се изключат и други причини за стерилитет.

При постигната бременност жените със СПКЯ имат по-висок риск от *усложнения по време на бременността* – гестационен диабет, преждевременно раждане и прееклампсия. Препоръчва се преди концепция да се направи скрининг за въглехидратни нарушения, за артериална хипертония и затлъстяване (повишава риска от усложнения) и рисковите фактори да бъдат лекувани, преди да се правят опити за забременяване.

Няколко рискови фактора са общи за СПКЯ и рака на ендометриума (затлъстяване, хиперинсулинемия/захарен диабет, нерегулярни менструални кръвотечения). Въпреки това не се препоръчва рутинно ултразвуково измерване на дебелината на ендометриума при всички жени. Препоръчва се обаче при всички пациенти със СПКЯ, включително при подрастващите, да се търсят симптоми на *депресия*. Необходимостта от лечение се преценява от съответния специалист.

Други *заболявания, за които следва да се проведе скрининг: обструктивна сънна апнея и захарен диабет тип 2* (орален 2-часов 75 г-глюкозотолерансен тест на всеки 3-5 години или често при динамика в рисковите фактори; алтернативно – HbA1c). Трябва да се знае, че съчетанието на СПКЯ с неалкохолна

стеатозна чернодробна болест/неалкохолен стеатохепатит е често, но рутинен скрининг за тях не се препоръчва. Всички жени и девойки със СПКЯ подлежат на скрининг за сърдечно-съдови рискови фактори – тютюнопушене, нарушен глюкозен толеранс/захарен диабет тип 2, артериална хипертония, дислипидемия (повишен LDL холестерол и/или non-HDL-холестерол), обструктивна сънна апнея, затлъстяване (особено от абдоминален тип) и фамилна обремененост за ранни сърдечно-съдови инциденти при родителите – < 55 год. за мъжете; < 65 год. за жените.

Жените и девойките със СПКЯ и едно от следните: метаболитен синдром, захарен диабет тип 2, обструктивна сънна апнея или изявено сърдечно-съдово или бъбречно заболяване, се класифицират като имащи висок сърдечно-съдов риск.

Лечението на СПКЯ включва приложение на *хормонални контрацептиви* (таблетни форми, вагинални пръстени, пластири) *като първо средство на избор* при жените, при които едновременно има менструални нарушения и хирзутизъм или акне. Всички хормонални препарати са еднакво ефективни. Преди започване на лечението е редно да се изключат противопоказания за приложение на тези лекарствени средства. **Неприемливо висок здравен риск** от приложението на хормонални контрацептиви имат следните групи жени:

- възраст ≥ 35 год. и тютюнопушене ≥ 15 цигари на ден;
- артериално налягане $\geq 160/100$ mm Hg;
- съдово заболяване, вкл. нефропатия, невропатия и ретинопатия;
- захарен диабет с продължителност > 20 години.

Рискът надвишава ползата при следните групи жени:

- възраст ≥ 35 год. и тютюнопушене < 15 цигари на ден;
- артериална хипертония, включително адекватно контролирана;
- дислипидемия;
- съдово заболяване, вкл. нефропатия, невропатия и ретинопатия;
- захарен диабет с продължителност > 20 години.

При жените с наднормено тегло или затлъстяване към лечението се добавя редовна физическа активност, самостоятелно или в комбинация с редуциращ хранителен

режим. До момента няма доказателства, че един диетичен режим е по-добър от друг. Редукцията на тегло има благоприятен ефект по отношение както на менструалните нарушения, така и за постигане на бременност. Подобен ефект не се установява при жените със СПКЯ и нормално телесно тегло.

Ендокринното дружество *не подкрепя* използването на метформин като първо средство на избор за лечение на кожните прояви при СПКЯ, за превенция на усложнения по време на бременност или за лечение на затлъстяването. Метформин *се препоръчва* като средство на първи избор при съчетания на СПКЯ и нарушен глюкозен толеранс или захарен диабет тип 2, при които промяната в начина на живот не е довела до подобрение. Метформин като второ средство на избор *се предлага* при жените със СПКЯ и менструални нарушения, които не понасят или отказват да приемат хормонални контрацептиви.

При желание за бременност и ановулация поради СПКЯ *се препоръчва* стимулация с clomiphene citrate (или подобен естрогенен модулатор като letrozole) като първо средство на избор. При жените, при които се планира *in vitro* процедура, се предлага към терапията да се добави метформин за превенция на синдрома на яйчниковата хиперстимулация.

Ендокринното дружество *се обявява против* използването на инсулинови очувствители като инозитоли (поради липса на полза) или тиазолидиндиони (поради опасения за безопасността им) за лечение на СПКЯ. Авторите предлагат засега да не се прилагат и статини за повлияване на хиперандрогенизма и ановулацията при СПКЯ, докато не стане ясно съотношението полза/риск на този подход. При индикации за лечение със статини, те следва да се препоръчат на пациента.

При *девойки със СПКЯ биха могли* да се приложат хормонални контрацептиви като първо средство на избор с цел лечение на хирзутизма, акнето, симптомите, свързани с липсата на овулация или за предпазване от бременност. Промяната в начина на живот, включваща физически упражнения и редуциращ хранителен режим, също е средство на първи избор, ако е налице наднормено тегло. В периода на репродуктивното съзряване, при съчетание на метаболитен синдром и СПКЯ, подходящо е и лечението с метформин.

Продължителността на лечебния курс с хормонален контрацептив или с метформинов препарат още не е определена.

При момичета преди менархе, с клинични и биохимични данни за хиперандрогенизъм и при данни за преждевременно пубертетно развитие (\geq Tanner IV стадий) се предлага започване на хормонален контрацептив.

М. Ванкова