

ПОЛИКИСТОЗНА БОЛЕСТ НА ЯЙЧНИКА ИЛИ ЕДНО ЛИЦЕ НА МНОГОЛИК МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ



д-р Констанца
Тошева¹,
д-р Цветина
Даскалова²

¹МЦ „Пентаграм“^{2012*}

²МБАЛ „Вита“

Поликистозната болест на яйчника (ПКБЯ) представлява полиетологично заболяване с участие на редица звена от невроендокринната система, с краен израз овариален хиперандрогенизъм. Преди повече от 60 години *Stein* и *Leventhal* установиха връзката между двустранно уголемени поликистозни яйчници и аменорея, obezитет и хирзутизъм. И досега дискусиите относно патогенезата на заболяването и оптималния подход за лечение не са стихнали. Най-общо казано водещият момент в клиниката са менструалните нарушения – вторична аменорея, много рядко първична аменорея, олигоменорея, ановулация, лутеинова недостатъчност и неправилни маточни кръвотечения. На преден план излиза разстройството на овулацията и неговата клинична изява – ендокрино обусловеният стерилитет. Повишеното андрогенно ниво се изявява с акне, себорея, космен вирилизъм, а при част от болните и напълняване.

В основата на поликистозната болест на яйчниците стои нарушение в стероидогенезата на яйчниковите хормони, но не е установено дали първичната причина лежи в яйчниците или надбъбречната кора, или пък

се касае за разстройство, дължащо се на първично отклонение в дейността на хипоталамо-хипофизарната система.

Терминът „болест на поликистозните яйчници“ е предложен, за да илюстрира овариалната поликистоза като самостоятелно нарушение за разлика от PCOS, който може да се срещне в рамките на друго ендокринно заболяване. Повсеместната употреба и подобряването на ултразвуковата техника прави възможно и неинвазивното верифициране на овариалната морфология. Въведоха се нови обозначения на нарушението – „мултикистозни яйчници“, „склерополикстозни яйчници“, като морфологията на яйчниците отразява само един белег, а не поставя специфичната диагноза и не е правилно да се използва като синоним на PCOS. Наблюдаваните анатомични промени в яйчника не са уникални – могат да се наблюдават както при редица заболявания, така и при клинично здрави жени с нормална овулаторна функция.

PCOS е едно от най-честите ендокринни заболявания, като обхваща 5-14% от жените в репродуктивна възраст. Честотата е по-висока в определени популации и при жени

със захарен диабет тип 2 и с риск от инсулинова резистентност.

Има няколко теории за обяснение на патогенезата на PCOS. Всички те са подкрепени с експериментални клинични данни:

- Една от тях е уникален дефект в инсулиновото действие и секреция, което води до инсулинова резистентност и хиперинсулинемия, а това увеличава андрогенната продукция при PCOS.
- Друга теория определя първичен невроендокринен дефект, който предизвиква усилване на пулсовата честота и амплитудата на LH (лутеинизиращ хормон).
- Трета хипотеза посочва форма на Гонадотропин-зависим овариален хиперандрогенизъм, при който централната аномалия е дефект в синтеза на андрогени, с резултат повишена овариална андрогенна продукция.
- Четвърта хипотеза се основава на повишена адренална андрогенна продукция поради нарушения в метаболизма на кортизола.
- Не на последно място са и генетичните фактори. Наблюдава се фамилно заболяване при PCOS, при което отделните характерис-

тики се унаследяват по различен начин. PCOS има комплексна характеристика, при която редица гени (относително малък брой ключови гени), съвместно с факторите на околната, среда допринасят за развитие на наблюдаваната клинична и биохимична разнородност.

- Все повече доказателства излизат за ролята на висцералното затлъстяване като причина за PCOS. Прокрагва се идеята, че при затлъстелите жени с PCOS нарушението възниква по време на интраутеринното развитие и зависи от майчините фактори и теглото при раждане.

Как се проявява заболяването?

Клиничната характеристика може да бъде разделена в три компонента:

- Хиперандрогенен
- Ановулаторен
- Метаболитен

Честотата на отделните симптоми е индивидуално обусловена, има генетични и етнически различия. В следващите редове ще разгледаме всеки от тях поотделно.

Менструални нарушения

Около 75-80% от жените с PCOS имат нарушения в менструалния цикъл, изразяващ се в олигоаменорея или неправилни маточни кръвотечения, дължащи се на хронична ановулация и нарушения в лутеалната фаза. Менархето обикновено настъпва навреме или с малко закъснение, като

олигоаменореята се установява веднага след него или след период на сравнително редовен менструален цикъл. Цикълът най-често е през 35 до 60 дни, понякога менструациите са 2-3 в годината. Кървенето може да бъде обилно и болезнено поради ациклична хиперестрогенемия.

Промени по кожа и кожни придатъци

Хирзутизъм

Дефинира се като ексцесивен растеж на терминални косми в зони, характерни за мъжки тип окосмяване, т.е. андрогензависими зони. Най-чувствителните са в областта на лицето: брадичка и шия под долна челюст, горна устна и бакенбарди. По тялото се засягат страничните зони на пубисната област, Линеа алба, горната част на бедрата, средната линия на гърдите и страничните зони на гърдния кош. Колкото по-силен е андрогенният ефект, толкова по-обширни области се засягат латерално от срединната линия на гърдния кош и корема. Докато горната устна се окосмява от краищата към средата. Честотата е около 65-70%. Появява се в късно юношество (около менархе) и еволюцията е постепенна.

Акне

Възниква при повишено образуване на мастен секрет от пилосебацейните жлези под действието на андрогените. Себорея възниква бързо след повишаване на андрогените, а акнето е първата кожна проява на хиперандрогенизма. То се влошава в лутеалната фаза на менструалния цикъл поради андрогенния ефект на

прогестерона в себацейния фоликул. Честотата му е 24-39%. Възниква в по-ранна възраст в сравнение с хирзутизма и прогресира в хода на заболяването. Акне не може да възникне без андрогенно действие върху мастни жлези. Ето защо появата му не бива да се negliжира и винаги трябва да се търси източникът на повишената андрогенна секреция.

Алопеция

Означава загуба на коса от скалпа. Това е най-стресиращата кожна промяна в резултат на хиперандрогенизъм при PCOS. Андрогензависимата алопеция е с характерно разпределение, никога не засяга други зони освен скалпа, най-чувствителна зона е темето, последвана от венечната област на главата. Понякога се наблюдава отдръпване на предната линия на окосмяването на главата.

Антропометрични характеристики и затлъстяване

При 30-50% от жените с PCOS се наблюдава наднормено тегло и затлъстяване. Натрупването на тегло много често предшества проявата на хиперандрогенизъм и менструални нарушения. За оценка на затлъстяването се използва BMI (индекс на телесна маса).

Индекс на телесната маса (ИТМ)

Body Mass Index (BMI)

$$\text{ИТМ (BMI)} = \frac{\text{тегло в кг}}{\text{ръст в м}^2}$$

Отлагането на мастна тъкан при жени с PCOS е от андроген тип,

т.е. увеличава се интраабдоминалното или висцералното мастно депо. Лесно приложим метод и добър показател за натрупване на висцерална мастна тъкан е измерването на обиколката на талията. Обиколката на талията над 88 см или съотношение талия/ханш ≥ 0.8 при жените е маркер за андроген тип натрупване на мастна тъкан. Защо е толкова важна тази тъкан? През 1994 г. мастната тъкан представя да се разглежда като инертна тъкан, складираща енергия под формата на триглицериди, а като най-големият ендокринен орган в човешкото тяло. Вече е известно, че адипоцитите секретират редица субстанции като лептин, тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF- α), адипонектин, интерлевкин 6 (IL-6), които оказват локални далечни въздействия. Тези хормони играят важна роля в репродуктивните процеси, метаболизма, сърдечно-съдовата функция и имунитета. Счита се, че при една и съща степен на затлъстяване лицата с по-голямо количество висцерална мазнина (при болни с PCOS) са по-застрашени от сериозни заболявания, свързани със затлъстяването, метаболитни разстройства, сърдечно-съдови заболявания, злокачествени образувания.

Понастоящем поликистозният овариален синдром се разглежда като метаболитен синдром, в чиято основа лежи инсулинова резистентност, а затлъстяването оказва допълнително утежняващ ефект. Наднорменото тегло е предпоставка за развитие на въглехидратни нарушения, но слабите жени с PCOS също са с повишен риск. Честотата на новооткрит захарен диабет в хода на изследвания при жени с това заболяване достига 10%, като повечето се намират в 3^{мама}

и 4^{мама} възрастова декада. Жените с поликистоза са предразположени в по-голяма степен към гестационен диабет. Хиперинсулинемията и намалената инсулинова чувствителност обикновено се свързва с липидни нарушения: повишени нива на липопротеините с много ниска плътност, намалени нива на липопротеините с висока плътност (HDL), повишени нива на триглицериди, които са известни рискови фактори за исхемична болест на сърцето и други съдови усложнения. Както се вижда, късните метаболитни усложнения са от по-голямо значение, отколкото самата репродуктивна дисфункция.

В това многообразие от симптоми какви диагностични критерии да използваме за ранно откриване на поликистозен овариален синдром?

В исторически план те са се променяли многократно поради неясната етиопатогенеза и разнородния характер на овариалната поликистоза. Някои от тези критерии, като повишени стойности на LH и нарушено съотношение на LH/FSH $>2.5-3$, са се приемали за задължителни. Ясно е, че при над 50% от жените с PCOS тези стойности са в нормата.

Наличието на сериозни критерии, както към диагностичните и класическите ултразвукови критерии и желанието да се постигне консенсус между групите, доведе до среща на експерти на ESHRE-ASRM в Ротердам 2003 г. и се предложиха нови диагностични критерии за PCOS и нови критерии за ултразвукова диагноза.

Диагностичните критерии са:

- Хиперандрогенизъм
- Хронична ановулация
- Поликистозни яйчници

Ултразвуковите критерии са:

- Увеличени размери на яйчниците
- Увеличен брой фоликули (мин. 12, с диаметър 2-10 mm)

Достатъчно е изменението да засягат само един яйчник. Това дава възможност за по-голяма гъвкавост и по-прецизно решаване на проблемите, свързани с хетерогенността на синдрома.

Обобщеният минимален пакет от изследвания за поставяне на диагнозата и определяне на терапевтичното поведение са: хормонални изследвания (тестостерон, андростендион, DHEAS, 17-OH-прогестерон, пролактин), ултразвуково изследване на малък таз, стандартен oГТТ + инсулин в хода му, липидни показатели.

Отдавна са натрупани данни, че жените с PCOS имат влошено качество на живот, психосоциално благополучие и удовлетвореност. Съществува връзка между повишените андрогенни нива и депресията, повишения риск от емоционални разстройства, мании, натрапливи мисли, вътреличностна чувствителност, тревожност, психотизъм и по-ниска степен на удовлетвореност от живота по отношение на здраве и собствена личност. Хирзутизмът, особено лицевият, е един от най-разстройващите аспекти, както и акнето. Ето защо в изграждането на индивидуален лечебен подход трябва да се обърне внимание първоначално върху най-затормозяващите за момента симптоми на заболяването, защото успешното им повлияване ще се отрази благоприятно върху социалната и емоционална удовлетвореност и реализация на жените.

Липсата на ясна етиологична причи-

на за поликистозния овариален синдром налага лечението му да бъде симптоматично, да отговори на навременните нужди на пациентката и да реализира основните ѝ цели, а именно индукция на овулация, лечение на хиперандрогенизъм и лечение на метаболитния синдром. За всеки период от живота на жената и в зависимост от нейните репродуктивни намерения, и в зависимост от изявата на заболяването се предлага конкретна стратегия, която да реши здравния проблем на жената. Освен належащия проблем трябва да се помисли и в дългосрочен план за профилактика на късните рискове на PCOS, които са хипертония, сърдечно-съдови заболявания, захарен диабет, ендометриална хиперплазия с потенциален риск от малигнизация.

Ако пациентката е млада и желае забременяване, трябва да насочим усилията си към индукция на овулацията и лечение на стерилитета. Една от най-характерните черти на PCOS е хроничната ановулация – тя е основната причина за стерилитет, като честотата се движи около 70-75%. Основен приоритет е възстановяването на нормалната овулаторна функция, реализиране на нормален менструален цикъл и възстановяване на фертилната функция на жената. Коригирайки някои хормонални отклонения, има позитивен ефект и върху евентуални метаболитни нарушения. Средство за избор на индукция на овулацията е:

- Кломифенцитрат (КЦ): той действа компетитивно по отношение на ендогенния естрадиол; измества го трайно от рецепторите му в хипоталамуса. Така блокира отрицателната обратна връзка и води до увеличение в секрецията на гонадотропинизиращ хормон. Той,

от своя страна, увеличава продукцията на FSH, LH и води до овулация. Честотата на индуцираните овулации с КЦ при жени с PCOS е около 63-95%. Започва се с минимална доза, 5 дни от третия ден на цикъла, като дозата постепенно се увеличава. Лечението продължава шест цикъла, до достигане на дозата, предизвикваща овулация. Целта е да се поддържа овулация с минимална ефективна доза.

- Гонадотропни хормони. Стимулацията с гонадотропни хормони цели развитието на един-два доминантни фоликула, които по-късно да овулират. Тя е насочена към жените, резистентни на КЦ или овулиращи с КЦ, но незабременяващи. Терапията е с ниски дози FSH, използвани в три протокола.
- Макар и много рядко и днес се прибегва до оперативно лечение. Предложената от *Stein u Leventhal* клиновидна резекция, чрез която се цели отстраняване на част от увеличената андрогенпродуцираща яйчникова тъкан, което да доведе до намаляване на андрогените, вече е в историята. С навлизането в клиничната практика на оперативната лапароскопия и използването ѝ за лечение при жените с PCOS, се създава възможност за възстановяване на овулацията. Използвани са различни ендоскопски техники, като за момента най-важно значение има овариалната електрофенестрация и лазер-вапоризация. Резултатите са обнадеждаващи и показват възстановяване на овулация и циклична менструация при около 80%. При оперативните техники съществува макар и минимален риск от засягане на овариалния хилус, последвано от риск от преждевременна овариална недостатъчност. Тъй

като консервативната терапия в лицето на орална хормонална контрацепция (ОХК) дава големи възможности за терапия, операцията е средство на втори избор при лечение на PCOS.

Проявите на хиперандрогенизма обикновено започват около менархе, развиват се постепенно и продължително. Основната цел е да се потисне централно андрогенната продукция или да се блокира периферният ефект на андрогените. Разполагаме с три групи средства.

Инхибитори на андрогенната продукция

Най-често използваните средства в тази група са ОХК. Прогестогенната им компонента намалява нивото на LH-обусловената овариална продукция на тестостерон и андростендион. Етинилестрадиолът увеличава до три пъти нивото на SHBG, което води до намаляване на свободния тестостерон в периферната циркулация. ОХК е средство за лечение при хиперандрогенизма при жени. По отношение на естрогеновата компонента изборът е количествен, по-подходящо е да се използва 30 микрограм препарати, за да се реализира по-силен ефект върху продукцията на SHBG. Особено важен е изборът на втората компонента. Синтезирането на нови високоселектирани прогестагени, със свойства максимално близки до тези на естественния прогестерон и без андрогенна активност, са прогестагени от 3^{мо} и 4^{мо} поколение. Едни от най-подходящите прогестагени от 4^{мо} поколение са Диенгест, Дроспиренон. Отчита се ефектът като намаляване на проявите на хиперандрогенизъм, акне, себорея, хирзутизма, намаляване нивата на



местостерона след 3-6-месечна терапия. Ципротеронацетатът (CPA) заема ключово място в лечението на хиперандрогенизма.

Периферни андрогенни блокери.

Те инхибират свързването на тестостерона с андрогенните рецептори на периферията. Един от най-често използваните е Спиринолактон. Те имат добър терапевтичен ефект по отношение на хирзутизма, но се използват в случаите, когато има контраиндикации за приложение на ОХК или CPA.

Нови терапевтични стратегии на PCOS с оглед метаболитните усложнения.

Ключов компонент в патогенезата на синдрома е инсулиновата резистентност. Връзката между хиперинсулинемията и хиперандрогенизма е базата за прилагане на средства за потискане на инсулина.

Редукция на тегло

Включва диета хипокалорийна, с ниско съдържание на мазнини и въглехидрати и високо съдържание на фибри и баластни вещества. Загубата на тегло и загубата на висцерална мастна тъкан (която всъщност е метаболитно активна) може да възстанови овулацията до степен

на настъпване на бременност, дори да не е достигнато идеалното тегло. Физическата активност, изразена в продължително натоварване, е по-важен фактор отколкото интензитетът. Умерената физическа активност подобрява инсулиновата чувствителност, независимо от редукцията на тегло.

Инсулинови очувствители

Много обнадеждаващи са резултатите от прилагането на Метформин, D-хиро-инозитол по отношение на подобряването на метаболитните нарушения, клинични симптоми и възстановяването на фертилитета. Те намаляват инсулиновите нива без да предизвикват хипогликемия, намаляват хепаталната глюкозна продукция, а достигайки висока концентрация в тънките черва, забавят абсорбцията на глюкоза и подобряват усвояването ѝ. Препаратите могат да доведат до намаляване на телесното тегло, повлияват висцералната мастна тъкан, намаляват калорийния внос в резултат на потискане на апетита и редукцията на хиперинсулинемията.

Като обобщение, първата стъпка от лечението на жени с PCOS е редукция на тегло с помощта на подходяща диета и оптимален двигателен режим. При доказана инсулинова резистентност се включват инсулинови очувствители, при липидни нарушения се включват липидопонижаващи медикаменти, при съпътстваща хипертония – антихипертензивни медикаменти, неутрални по отношение на въглехидратната и липидна обмяна. Няма общи насоки за проследяване ефекта от лечение на метаболитните нарушения при PCOS. Най-често се изследва гликемията и инсулинемията (oГТТ) на

3^{ти}, 6^{ти}, 12^{ти} месец от началото на лечение според конкретния случай. Заедно с това се извършва измерване на определени биохимични и хормонални показатели. Основната ни цел е PCOS да се възприеме като комплексно нарушение, да бъде лекуван симптоматично и неедностранно, да се мисли за всички скрити метаболитни нарушения, за да се предотвратят неблагоприятните късни последици, имащи пряко отношение към здравето на жената.

Алфа липоева киселина и нейното въздействие върху теглото ни

Алфа липоевата киселина е късовежична мастна киселина с тиолова връзка. Тя е важен кофактор в продукцията на енергия в митохондрията. Също така е силен природен антиоксидант и улавя свободните радикали. Освен като антиоксидант в медицината се използва за намаляване симптомите на диабетна полиневропатия. Последните проучвания показват, че тя спомага за намаляване на телесното тегло в комбинация с хранителен режим, като има позитивен ефект върху инсулиновата резистентност, метаболитния синдром и захарен диабет тип II, включително и върху съдовите изменения, причинени от тези здравословни състояния.

В проучвания е доказано, че по-високата доза допринася повече и по-дълготрайно за намаляване на теглото и индекса на телесната маса. Съществуват някои странични ефекти от употребата на тази хранителна добавка като гастроинтестинални проблеми (стомашни болки, гадене) и дерматологични (обриви и сърбеж). ■