

СЪВРЕМЕННИ НЕОПЕРАТИВНИ ПОДХОДИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ПОЛИКИСТОЗЕН ОВАРИАЛЕН СИНДРОМ

Дарина Давидова^{1,2}

¹ Факултет по обществено здраве и здравни грижи, Университет „Проф. д-р Асен
Златаров“, бул. „Проф. Якимов“ 1, Бургас 8010, България

² New Life Бургас, Медицински център за репродуктивно здраве, гр. Бургас,
ул. „Транспортна“, 8000, България
e-mail: davidova_d@abv.bg

Резюме: Синдромът на поликистозните яйчници е комплекс от хормонални разстройства и нарушения в организма на жената, които въздействат върху цялото и тяло, и оказват влияние върху нейното физическо и психическо здраве. За пръв път синдромът е описан през 1935 г. от учените Stein и Leventhal при жени със стерилитет, затлъстяване, окосмяване, аменорея и поликистозни яйчници. Състоянието се установява у 5-10 % от жените в репродуктивна възраст и е една от водещите причини за стерилитет и безплодие. Честотата на Синдрома сред девойки в пубертетна възраст е изчислена между 11-26%, като 50-60% от тях са с наднормено тегло. Според някои автори 95% от девойките с нерегулярна менструация имат СПКЯ. Повечето лекари приемат понятието синдром, защото клиничната проява е съвкупност от различни симптоми, причината, за които е една и съща – хормонални нарушения. В последните години лечението на ПКОС се базира на консервативни подходи. Множеството проучвания за етиологията на синдрома, позволяват третирането да се извършва според клиничните изяви и преобладаващите етиологични фактори.

Ключови думи: поликистозни яйчници, стерилитет, безплодие.

MODERN NON-OPERATIVE APPROACHES IN THE TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME

Darina Davidova^{1,2}

¹ Faculty of public health and health care,
Prof. Asen Zlatarov University, Burgas-8010, Bulgaria

² New Life Burgas, Medical Center For Reproductive Health, Burgas,
Transportna Street, 8000, Bulgaria

Abstract: Polycystic ovary syndrome is a complex of hormonal disorders and disorders in a woman's body, which affect the whole body and have an impact on her physical and mental health. The syndrome was first described in 1935 by scientists Stein and Leventhal in women with infertility, obesity, hair loss, amenorrhea and polycystic ovaries. The condition occurs in 5-10% of women of reproductive age and is one of the leading causes of sterility and infertility. The incidence of the syndrome among adolescent girls is estimated to be between 11-26%, and 50-60% of them are overweight. According to some authors, 95% of girls with irregular periods have PCOS. Most doctors accept the term syndrome because the clinical manifestation is a set of different symptoms, the cause of which is the same - hormonal disorders. In recent years, the treatment of PCOS has been based on conservative approaches. The numerous studies on the etiology of the syndrome allow the treatment to be carried out according to the clinical manifestations and the prevailing etiological factors.

Keywords: polycystic ovaries, sterility, infertility.

1. Дефиниция

Синдромът на поликистозните яйчници е комплекс от хормонални разстройства и нарушения в организма на жената, които въздействат върху цялото и тяло, и оказват влияние върху нейното физическо и психическо здраве. За пръв път синдромът е описан през 1935 г. от учените Stein и Leventhal при жени със стерилитет, затлъстяване, окосмяване, аменорея и поликистозни яйчници. Заболяването има множество синоними: синдром на Stein-Leventhal, склерополикистозни яйчници, поликистозен овариален синдром, хиперандрогенна хронична ановулация и др. Понятието хиперандрогения овариалис е по-широко, въпреки че в тесен смисъл се разбира синдром на поликистозните яйчници /СПЯ/. [1]

2. Честота

Състоянието се установява у 5-10 % от жените в репродуктивна възраст и е една от водещите причини за стерилитет и безплодие. Честотата на Синдрома сред девойки в пубертетна възраст е изчислена между 11-26%, като 50-60% от тях са с наднормено тегло. Според някои автори 95% от девойките с нерегулярна менструация имат СПКЯ. Има данни, че СПКЯ е най-честата причина за хиперандрогенемия и ановулация сред девойки с наднормено тегло в годините след менархе [2].

3. Причини и теории за ПКЯ

Точната причина за Синдрома на поликистозните яйчници не е известна, въпреки многобройните изследвания в тази област. През последните десетилетия бяха застъпени множество хипотези, целящи да изяснят етиологията му. Като най-достоверни за възникването му днес са възприети следните теории [2]:

1. Хипоталамо-хипофизарна дисфункция – нарушение на ритъма и/или на количеството на някои хормони, както и на техните взаимовръзки [3].

2. Теория за хиперандрогенемията, като първично нарушение цели да обясни появата на дисбалансът в андрогенните нива при Синдрома на поликистозните яйчници с нарушена пулсативна секреция на ЛХ. За Синдрома на поликистозните яйчници е характерна честота и амплитуда на секреторните пулсове. Според тази теория те могат да се променят, като отговор на променен овариален андрогенен синтез, в резултат от ензимен дефект или като първично нарушение. В потвърждение на тази теория е фактът, че най-често при Синдрома на поликистозните яйчници се установяват завишени серумни нива на ЛХ, както увеличено съотношение ЛХ/ФСХ. Високото ниво на ЛХ стимулира андрогенната продукция в овариалната строма, което води до увеличаване съдържанието на андрогени-андростендион и тестостерон в кръвното русло. В последствие те претърпяват периферна ароматизация (в мускулната и мастната тъкан) до естрон и естрадиол. В последствие естрогените увеличават чувствителостта на хипофизата към GnRH [1]. За разлика от високото ниво на ЛХ, нивото на ФСХ при Синдрома на поликистозните яйчници обичайно е ниско или нормално. Ниското ниво на ФСХ води до намален естрогенен синтез в овариалните структури. По този начин в яйчника се създава хиперандрогенна микросреда, която води до нарушена фоликулогенеза и до появата на множество атретични фоликули – типичният за СПКЯ патологичен субстрат. Ниското ниво на ФСХ се дължи на няколко причини: отрицателна обратна връзка между естрогени и ФСХ; релативна нечувствителност на хипофизата към хипоталамични стимули посредством GnRH за секреция на ФСХ; синтез на овариален инхибин, който посредством ултракъса права връзка стимулира допълнително андрогенната продукция в яйчника, а чрез обратна връзка потиска синтеза на ФСХ от хипофизата [4]. Действието на тестостерона допълнително се засилва, поради

инхибиращото действие на андрогените по отношение на SHBG, синтезиран в черния дроб. Намаленото ниво на SHBG води до повишаване на свободния (несвързан) тестостерон. Противно на това естрогенът има за цел да увеличи нивото на SHBG, като с това се стреми да прояви максимално своя антиандрогенен ефект. При пациентки с хирзутизъм, ниското ниво на SHBG посредства бързото повишаване нивото на андрогените и тяхната периферна ароматизация до естрогени. Това се случва в мускулната и мастната тъкан. Известно е, че количеството мастна тъкан е значително при повечето пациентки със СПКЯ. Така се стига до увеличаване на нивото на периферно синтезираните естрогени. Поради това за жените със СПКЯ е характерно високо естрогенно ниво в средата на фоликуларната фаза на менструалния цикъл [1,4].

3. Ензимни дефекти в продукцията на хормони от яйчниците и надбъбречните жлези [5].

4. Инсулинова резистентност и хиперинсулинемия - инсулиновата резистентност е състояние, при което инсулинът не осъществява ефектите си поради намаление на броя и чувствителността на инсулиновите рецептори в прицелните клетки. Това води до компенсаторна хиперинсулинемия /повишаване на инсулина в кръвта, поради повишената му продукция от панкреаса/. Когато клетките на панкреаса изчерпят възможностите си за синтеза на инсулин, постепенно се развива нарушен глюкозен толеранс и захарен диабет. Проучванията от последните години показват, че повишеното ниво на инсулина в кръвта води до повишена продукция на мъжки полови хормони /андрогени/, повишен риск от диабет, сърдечно-съдови заболявания и някои злокачествени заболявания [2]. Хиперинсулинемията стимулира синтеза на андрогените чрез:

- директна стимулация на лутеинизиращия хормон /ЛХ/, който от своя страна стимулира андрогенната продукция от яйчниците;
- намаляване на нивото на белтъка, свързващ тестостерона. По този начин се увеличава нивото на свободния /активен/ тестостерон/;
- стимулация на активността на ензимите, участващи, както в яйчниковата, така и в надбъбречната продукция на стероидни хормони, специално на андрогени.

Съществуват сериозни данни, че при пациентки със Синдрома на поликистозните яйчници се установяват двукратно по-високи нива на серумния инсулин, при първо измерване сутрин на гладно. Не винаги обаче наличието на ИР означава наличие на СПКЯ, въпреки, че се смята, че ИР би могла да се разглежда, като равен маркер за Синдрома в пубертета [6]. Конкретното действие на инсулина се разглежда съвместно с това на инсулиноподобния растежен фактор – 1 (Insulin like growth factor 1) и се изразява в увеличаване на андрогенната продукция в овариалната строма. Установено е, че в условията на *in vitro* инкубиране на овариална строма от пациентки с хиперандрогенемия, инсулиноподобни растежни фактори могат да стимулират андрогенната им продукция и да регулират отговора на стромалните и тека клетки към гонадотропни стимули [4].

5. Генетична теория - заболяването е свързано с генетичен дефект в X хромозомата на бащата /предава се от баща на дъщеря/. Въпреки установяването на фамиленост на заболяването, засега няма убедителни данни в подкрепа на генетичната теория.

6. Друга теория е основана от Samjuel Yen за повишеното адренархе, което е свързано с повишено отделяне на мъжки полови хормони - ДНАЕ-S от надбъбречните жлези, които се метаболизират до женски полови хормони (естрогени) в подкожната мастна тъкан. Естрогените повишават чувствителността на хипоталамуса, в резултат на което той произвежда повече ЛН, отколкото FSH. Това води до разрастване на тека интерна на яйчниците, нарушаване на растежа и развитието на фоликулите, повишаване на продукцията на андрогени. Така се поддържа непрекъснато един порочен кръг [7].

4. Клинични прояви

Менструални разстройства. Най-честата проява на СПЯ са разредените /олигоменорея/ до липсващи /аменорея/ менструални цикли. За олигоменорея се говори, когато са налице 8 или по-малко менструални кръвотечения за една година или когато менструалния цикъл /периода от първия ден на мензиса до първия ден на следващия мензис/ е повече от 35 дни.

Ановулация – при всеки цикъл се развиват фоликули в яйчниците, но те не достигат необходимия размер за настъпване на овулация.

Хиперандрогения – повишаване на нивото на андрогените – тестостерон, андростендион, дехидроепиандростерон сулфат /ДХЕАС/.

Стерилитет – неспособност за забременяване в продължение на 6-12 месеца при редовен полов живот.

Инфертилитет – неспособност да се износи бременността до раждането на жизнеспособен плод.

Хирзутизъм /в 80 % от случаите/ – увеличаване на окосмяването на типични за мъжете места.

Алоpecia /оплешивяване/ и дефлувиум /разреждане/ на косата.

Акне, омазняване на кожата и себорея – повишената продукция на мъжки полови хормони води до повишаване на секрецията на мастните жлези.

Яйчникова микрополикистоза /в 70 % от случаите/. Класически поликистозата се описва като “огърлица от перли” по периферията на яйчниците. Възможно е кистите да са разпръснати дифузно в яйника. В 30 % от случаите яйчниците не са поликистозни въпреки наличието на заболяването СПЯ.

Уголемяване на яйчниците – обемът им се увеличава обикновено от 1,5 до 3 пъти.

Инсулинова резистентност и хиперинсулинемия. 50 до 70 % /или по точно 30 до 50 % от слабите и 60 до 80 % от пълните/ жени със СПЯ имат инсулинова резистентност и хиперинсулинемия. Хиперинсулинемията е фактор, допринасящ за повишения сърдечно-съдов риск при жените със СПЯ.

Нарушен глюкозен толеранс и захарен диабет тип 2.

5. Диагноза

1.Олиго- или ановулация.

2.Хиперандрогения – клинична и/или лабораторна.

3.Поликистозни яйчници

Наличието на 2 от 3 точки е достатъчно за поставяне на диагноза ПКОС. [8]

6. Кръвни изследвания

Хормонални:

ФСХ, ЛХ и съотношението ЛХ/ФСХ – в кръвна проба, взета на 2-5 ден от началото на менструалното кървене. Обикновено има покачване на нивото на ЛХ и повишено съотношение ЛХ/ФСХ. Нормално то е около 1. При СПЯ достига стойности над 1,5.

Естрадиол – обикновено е около долната граница на нормата /в кръвна проба взета на 2-5 ден от началото на цикъла/. Измерването на естрадиола в средата на цикъла не показва характерния предовулаторен пик /24-36 часа преди предполагаемата овулация/. Общото количество на естрогените обаче е повишено, поради повишеното превръщане на андростендиона в естрон.

Пролактин – при около 30% от болните със СПЯ се наблюдава лекостепенно повишаване на нивото на пролактина.

Прогестерон – /21 – 23 ден от началото на цикъла/ – винаги е нисък в лутеиновата фаза, което потвърждава липсата на овулация.

Тестостерон – в повечето случаи е повишен.

Белтъка, свързващ тестостерона /SHBG/ Повишената андрогенна секреция често води до намалената му продукция и по този начин се увеличава свободния тестостерон.

Андростендион – почти винаги е повишен.

Дехидроепиандростерон сулфат /ДХЕАС/ – маркер за андрогенната продукция на надбъбречните жлези; обикновено е нормален или леко повишен при жените с наднормено тегло.

Инсулин – в кръвна проба взета сутрин на гладно, след гладуване най-малко 8 часа, но не повече от 16 часа. Възможно е да е нормален, но по-често е повишен. Нивото на инсулина се изследва и след обременяване с глюкоза /т. н. орално глюкозо толерантен тест –ОГТТ/ – обикновено то е силно повишено.

7. Лечение

Целта на терапията за PCOS е да намали хиперандрогенизма, за да подобри хирзутизма и акнето, да възстанови редовните овулаторни цикли и да коригира характеристиките на метаболитния синдром.

Изборът на лечение при жени със СПКЯ до голяма степен зависи от тежестта на симптомите и конкретните цели, които трябва да бъдат постигнати. Например при жени в репродуктивна възраст, които целят забременяване, цел на терапията би била да се предизвика овулация и коригира метаболитният проблем. Пациентки с хирзутизъм ще бъдат загрижени за намаляване на техните андрогенни нива и окосмяване, така както и пациентки в тинейджърска възраст- склонни да се притесняват най-много от козметичните ефекти на PCOS, като акне, хирзутизъм, и/или acanthosis nigricans. Тези симптоми са обезпокоителни за тях, тъй като се появяват по време на особено уязвим етап от тяхното психологическо развитие – когато външният вид и приемането от връстниците е от изключително значение.

Промяна на начина на живот

Най-предпочитаният и ефективен метод на лечение за затлъстели юноши със PCOS е промяна на начина на живот. Въпреки това е и най-трудно за пациентите да го спазват и да постигат резултати. Загубата на тегло подобрява практически всеки параметър на PCOS. Здравословна диета- нисковъглехидратна и редовни упражнения са най-полезните терапии за лечение на симптоми на PCOS и предотвратяване на бъдещи усложнения. Минимална загубата на тегло с 2-7% от телесното тегло намалява нивата на андрогените и подобрява овулаторната функция при много пациенти с PCOS. Диета с високо съдържание на протеини/ниско съдържание на въглехидрати увеличава загубата на тегло поради повишената засищаща сила на протеина в сравнение с въглехидратите или мазнини и може да подобри инсулиновата чувствителност чрез поддържане на чиста телесна маса със загуба на тегло.

Този метод на лечение е ефективен, евтин и без странични ефекти.

За пациенти, които не могат да постигнат терапевтично намаляване на тегло, промените в начина на живот трябва да се комбинират с фармакотерапия.

Хормонално лечение

Комбинираната терапия естроген-прогестин остава избор на лечение за намаляване на хиперандрогенизма и последващи подобрения на хирзутизъм и акне, както и менструални нарушения. Естрогенният компонент потиска лутеинизиращия хормон и по този начин производството на андроген от яйчника и повишава чернодробното производство на SHBG, като по този начин намалява свободния плазмен тестостерон.

Различни прогестини се използват в оралните контрацептиви. Това е начин, по който се постига контрол на тегло, редовни менструални цикли, подобряване на признаците на дисменорея, акне, хирзутизъм. След това лечението може да бъдат преустановено за няколко месеца, за да се оцени функцията на хипофизарно-яйчниковата ос и

възможността за възстановяване на спонтанни менструации. Положителните ефекти от терапията с ОК трябва да бъдат забележими след 3 месечен прием.

Проучванията показват, че потискането на серумните андрогени може да продължи до 2 години след прекратяване на ОК.

Потенциалните странични ефекти включват промени в действието на инсулина, съдова реактивност и хиперкоагулация

Антиандрогени

Те действат като конкурентни антагонисти на стероидното свързване с андрогенния рецептор . Всички антиандрогени трябва да се предписват заедно с контрацептив, тъй като те могат да причинят непълна вирилизация на мъжки плод, както и менструални нередности. Антиандрогените имат само умерен ефект върху метаболитните аномалии, свързани със PCOS.

Ципротерон ацетат е прогестин с антиандрогенна активност, който конкурентно инхибира свързването на тестостерон и 5-дихидротестостерон (DHT) с андрогенния рецептор. Той се комбинира с етинил естрадиол в комбинирана естроген-прогестин терапия (Diane), която е широко разпространена и използвани в цяла Европа, Канада и Мексико и има постигнати отлични резултати при намаляване на резултата за хирзутизъм и акне след 9 месеца лечение.

Глюкокортикоиди

Глюкокортикоидите могат да бъдат показани за жени, чиито симптоми, подобни на PCOS, са вторични, късно начало и за тези с изразен надбъбречен андрогенен излишък. Умерена доза (5-7,5 mg преднизон), дадена преди лягане, намалява секрецията на надбъбречните андрогени повече от това на кортизол и минимизира последствията от глюкокортикоидната терапия. Целта е да се потисне DHEAS .

Козметично лечение

Гореспоменатите възможности за лечение често са придружени от козметично и дерматологично лечение, включително депилация, епилация или разрушаване на дермалната папила с електролиза или лазер.

Инсулинови сенсибилизатори

Традиционното лечение с ОК няма ефект върху инсулиновата резистентност, хиперинсулинизма и техните метаболитни последици. В днешно време ролята на инсулиновата резистентност доведе до използване на инсулин-сенсибилизиращи лекарства като първи избор терапия във всички възрастови групи. Препаратите метформин или тиазолидиндиони подобряват и двете -хиперинсулинизъм и хиперандрогенизъм.

Метформин действа основно чрез инхибиране на чернодробното производство на глюкоза и повишаване на инсулиновата чувствителност в периферните тъкани. Нивата на инсулин намаляват и това води намаляване на нивата на андрогени и LH и на повишаване на SHBG, и допълнително намаляване на свободния тестостерон.

Прилагането на метформин е свързано със значително подобрени нива на инсулин и нормализирани менструални цикли при олигоаменореични пациенти. Установено е също, че лечението с метформин коригира ановулаторните цикли и предизвиква овулация и редовен цикъл .Препоръчителната начална доза е 500 mg с вечеря, която трябва да бъде увеличена с 500 mg седмично, в зависимост от поносимостта, до максимална доза от 2000 mg дневно, разделена на 2 приема за по-добра поносимост при по-големи дози . Употребата на метформин при лечението на PCOS може да продължи през целия живот .

Както бе споменато по-горе, данните показват, че употребата на тези медикаменти се свързват с подобряване на спонтанната овулация и следователно рискът /шансът от бременност се увеличава.

Тиазолидиндионите са друг клас инсулин-сенсibiliзираци лекарства, които са потенциално ефективни при лечение на PCOS. Те действат като подобряват действието на инсулина и усвояването на глюкозата на ниво черен дроб, мускулна и мастна тъкан и те имат умерен ефект върху производството на глюкоза в черния дроб. Пиоглитазон доказано подобрява андрогенния и липидния профил, както и инсулинова секреция и чувствителност при жени с PCOS със затлъстяване. За съжаление, този клас лекарства има тенденция да причинява качване на тегло.[9]

Мио-инозитолът представлява нова безопасна алтернатива за терапия на инсулиновата резистентност. Той е изомер на инозитола - карбоцикличен полиол (алкохол). Отнася се към групата на витамин В комплекс (В8) и участва в образуването на инозитол фосфогликана (IPG), който е вторичен медиатор на инсулиновото действие. Мио-инозитолът играе важна роля в човешката репродукция и овогенеза, клетъчната структура и морфология, липидната синтеза и растежа на клетките. При жени с PCOS мио-инозитолът редуцира серумния тестостерон, подобрява овулацията и метаболитните параметри, понижава триглицеридите, редуцира герминалните везикули и дегенеративните овоцити. Наблюдава се също намаляване нивото на E2 при hCG-администрацията, което е свързано с получаване на ембриони с добро качество и с намаляване на риска от хиперстимулационен синдром. Приемането на мио-инозитол по време на контролирана овариална стимулация подобрява качеството на получените яйцеклетки и ембриони и повишава процента бременности при IVF/ICSI процедури при жени с PCOS[10].

Библиография

1. Практическо ръководство за диагноза и лечение на поликистозния овариален синдром, Г Коларов, М Орбецова - Първо издание, издател "Силия АРТ" ООД, 2005
2. Андреева С., Менструални нарушения при девойки с наднормено тегло в пубертетно-юношеска възраст. Дисертационен труд, София, 2012.
3. Робева Р., Някои невроендокринни аспекти на гонадните нарушения при състояния на инсулинова резистентност, Дисертационен труд, София 2008.
4. Contemporary concepts of etiology and clinic of polycystic ovarian syndrome, Valentin Irmov, Vesko Stoilov, Petar Petrov, Tanyo Stefanov, Proceedings of the International scientific and practical conference "Bulgaria of regions'2018" =527=
5. Nelson SM, Yates RW et al. (2007). "Serum anti-Mullerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles—implications for individualization of therapy". Human Reproduction 22 (9): 2414–2421. doi:10.1093/humrep/dem204. PMID 17636277.
6. Пехливанов Б., Клинични и медико-социални аспекти на синдрома на поликистозните яйчници, Пловдив, 2006
7. Cate RL, Mattaliano RJ, Hession C, Tizard R, Farber NM, Cheung A, Ninfa EG, Frey AZ, Gash DJ, Chow EP (June 1986). "Isolation of the bovine and human genes for Müllerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells". Cell 45 (5): 685–98.
8. 2003 – експертна конференция в Ротердам, European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE), American Society for Reproductive Medicine (ASRM)
9. Current Approaches to the Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Youth Katerina Harwood Patricia Vuguin Joan DiMartino-Nardi Division of Pediatric Endocrinology, Department of Pediatrics, Children's Hospital at Montefiore Medical Center, Bronx, N.Y., USA
10. Ефектът на мио-инозитол върху овариалната стимулация и IVF/ICSI оплождане при жени с PCOS ефектът на мио-инозитол върху овариалната стимулация и IVF/ICSI оплождане при жени с PCOS, Д-р Д. Савова, MED INFO