

Поликистозен овариален синдром (PCOS)

Част 2: Диагноза, диференциална диагноза, лечение

Доц. д-р Мария Орбецова

Клиника по ендокринология, МУ, Пловдив

1. Диагноза

Базира се на 3 пункта¹:

1. Поставяне на диагноза според новите общоприети диагностични критерии;
2. Изключване на други заболявания с PCOS-подобен фенотип и/или ултразвукови данни за овариална поликистоза.
3. Търсене на прояви на метаболитен синдром, включително при жените без затлъстяване.

Вече има общоприети диагностични критерии за PCOS (табл. 1)¹⁻³. Нормалните нива на андрогените (често срещано в практиката) не изключват диагнозата,

Наличие на най-малко 2 от следните критерии:

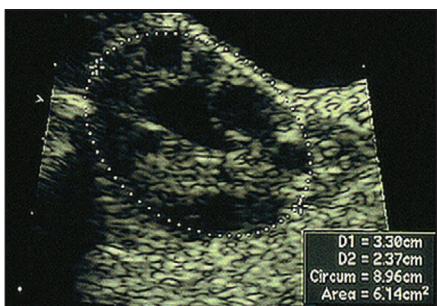
1. Хиперандрогенизъм – биологичен и/или клиничен
2. Хронична ановулация
3. Поликистозни яйчници

Табл. 1. Диагностични критерии на ESHRE – ASRM (2004 г.)

Наличие на най-малко 1 от следните критерии:

1. Увеличени размери на яйчниците - повече от 10 мм³
2. Увеличен брой фоликули – най-малко 12 с диаметър от 2 до 10 мм
3. Достатъчно е изменението да засягат само единия яйчник

Табл. 2. Нови критерии за ултразвукова диагноза на PCOS



Фиг. 1. Ехографски образ на поликистозен яйчник.

ако има клинични прояви на хиперандрогенизъм (акне, хирзутизъм) и още един от големите критерии.

Ехографската характеристика на яйчниците вече е поставена като един от критериите за диагноза (табл. 2, фиг. 1). Трансвагиналното ултразвуково изследване е „златен“ стандарт⁴, трансабдоминалното е по-неточно, особено при пациентки със затлъстяване^{4,5}. Все по-голямо значение придобиват трансвагиналната ехография, съчетана с цветен и пулсиращ Доплер, триизмерното (3D) ултразвуково изследване и компютърно представените методи (наслаждане на цвят върху обем)^{1,6}.

Типичната ехографска находка включва общо уголемяване на яйчниците, наличие на по-голям брой фоликули с размер 2-10 мм, разположени периферно около улътнната строма или разпръснати неравномерно в нея. Други характерни промени

са: увеличаване на общия обем, забеляване на туника албугинеа, нарастване на медуларната и кортикалната строма⁷. Установява се и висок стромален индекс, илюстриращ съотношението между ехогенната плътност на яйчниците и средната ехогенност на яйчника или миометриума⁸.

В табл. 3 е систематизиран диагностичният подход към жени, суспектни за PCOS^{1,9,10}.

2. Диференциална диагноза

Извършва се основно със заболяванията, които до голяма степен наподобяват клиничната характеристика на PCOS и най-често се смесват с него: синдром на Cushing, неklasически късни форми на ВНКХ, андроген-продуциращи тумори (надбъбречно-корони и овариални) (табл. 4). При идиопатичния хирзутизъм не се установяват хормонални и метаболитни нарушения^{1,11-14}.

Анамнеза	Време на настъпване на менархе Време на настъпване на менструални нарушения, акне, хирзутизъм, алопеция, напълняване и др. Еволюция на нарушенията Съпътстващи заболявания, галакторея Наличие на стерилитет; спонтанни аборти; мъртво раждане Фамилна обремененост (по-специално PCOS, хирзутизъм, стерилитет, захарен диабет, хипертония, заболявания на щитовидната жлеза и др.) Предшестващо лечение и ефект от него
Установяване на клиничен хиперандрогенизъм	Внимателна оценка на външните полови белези BMI, антропометрични характеристики - обиколка на талията, съотношение талия:хани, окосмяване и др. кожни промени, Вкл. стрии
Доказване на повишена андрогенна секреция и/или бионаличност	Тестостерон - при възможност свободен тестостерон и/или SHBG за изчисляване на свободния андрогенен индекс [Т (nmol/l) x 100/SHBG (nmol/l)] Андростендион 17-ОН прогестерон - базално и/или в хода на тест с АСТН (загължително изследване за изключване на вродена надбъбречно-корона хиперплазия) DHEAS - маркер на повишена надбъбречнокорона андрогенна продукция (желателно изследване с оглед установяване характера на хиперандрогенията и прецизиране на терапевтичния подход)

Табл. 3. Диагностичен подход при PCOS.

Наличие на хронична ановулация	Анамнестични и клинични данни за нередовен менструален цикъл Ултразвуково изследване Овулаторни тестове Изследване на прогестерон Ендометриална биопсия Проследяване на базална температура
Помощни хормонални изследвания	LH, FSH и съотношение LH:FSH, естрадиол (нормалните стойности не изключват синдрома и не се поставят като критерий за диагноза, но повишеното съотношение LH:FSH може да я подкрепи; служат за изключване на хипогонадотропен и хипергонадотропен хипогонадизъм; изследването на жена с олиго-аменорея без преценката им е непълно) Пролактин (преценка на наличието на органична лезия, друга причина или хиперпролактинемия в рамките на PCOS)
Търсене на метаболитни нарушения	Скрининг за въглехидратни нарушения - стандартен oГTT (проследяване на кръвна захар на 0/30/60/120/180 мин.) Базален инсулин и изчисляване на НОМА-индекс Инсулин в хода на oГTT (особено при жени с нормално тегло и нормална изходна инсулинемия) Липидни показатели: общ холестерол, HDL-холестерол, триглицериди; изчисляване на атерогенни индекси Пикочна киселина С-реактивен протеин (по възможност, като маркер на повишен сърдечно-съдов риск)

Табл. 3. Диагностичен подход при PCOS.

Лабораторни изследвания	Овариални заболявания		Надбъбречнокорови заболявания		
	PCOS	Тумор	ВНХХ късни форми	Тумори	Синдром на Cushing
17 KS (урина); DHEAS	N ↑	N	N ↑	↑↑↑	N ↑
Тестостерон	N ↑	↑↑	N ↑	N ↑	N ↑
LH/FSH	N ↑	N	N	N	N
Прекурсори на кортизол					
• базални	N	N	N ↑	N ↑	N
• след АСТН-тест	N	N	↑↑	N ↑	N
Кортизол-супресионен тест с дексаметазон	N	N	N	N ↑	↑

Табл. 4. Диференциална диагноза с най-честите състояния с хирзутизъм и вирилизъм

Параметър	PCOS	АПОТ
Клинична изява	Ранна	По-късна
Хиперандрогенизъм	От лек до силно изразен	Силно изразен
Феминизация	Липсва	Предшества хиперандрогенизма
УЗ находка	Уголемени яйчници, с повече от 12 фоликула с диаметър 2-10 мм и повишена плътност на стромата	Най-често едностранна формация с малки размери и плътна структура
LH	Нормално / повишено ниво Нормално / понижено ниво Тестостерон	Нормално / повишено ниво Значително повишено ниво
DHEA-S	Нормално / повишено ниво	Нормално ниво
Инсулинова резистентност	Липсваща до умерена	Липсваща

Табл. 5. Диференциална диагноза между АПОТ и PCOS.

Андроген-продуциращите овариални тумори (АПОТ) са по-чести: Сертоли-Лайдигов клетъчен тумор (андробластом, аренобластом); хилусно-клетъчен тумор; липоидноклетъчен тумор, гранулозотека клетъчен тумор (табл. 5)^{1, 15}.

Наред с това има и други заболявания, протичащи с хиперандрогенизъм и/или инсулинова резистентност, затлъстяване и метаболитни нарушения, при които има морфологично поликистозни яйчници, които следва да се имат предвид в диференциално-диагностично отношение (табл. 6)^{1, 9}.

3. Лечение

Липсата на ясна етиологична причина за PCOS налага лечението му да бъде ориентирано симптоматично. Основните цели са: индукция на овулацията; лечение на хиперандрогенизма и на метаболитния синдром^{1, 16}.

а) Индукция на овулацията: Средство на избор е *кломифен цитрат*. Той действа компетитивно по отношение на ендогенния естрадиол и го измества трайно от рецепторите му в хипоталамуса. Блокира се отрицателната обратна връзка, което води до увеличаване на честотата и амплитудата на пулсовата секреция на GnRH, увеличава се продукцията на FSH и LH и в крайна сметка настъпва овулация^{1, 16, 17}. При резистентни на лечението с кломифен жени може да се извърши стимулация с *гонадотропни хормони* с цел развитие на един или два доминантни фоликула, които по-късно да овулират. Поради по-висок риск от свръхстимулация при жени с PCOS терапията с ниски дози FSH дава добри резултати по отношение на ефективност и сигурност. Използват се три протокола - *продължителен режим с фиксирана ниска доза, режим със стъпаловидно покачване ("Step-up") и със стъпаловидно намаляване ("Step-down")*^{1, 18, 19}.

Като се вземат предвид възможностите на консервативната терапия *оперативното лечение* (широко застъпено в миналото) остава средство на втори избор. *Клиновидната овариална резекция* има за цел да се отстрани част от увеличената андроген-продуцираща яйчникова тъкан, което да доведе до намаляване на нивото на андрогените и инхибина, намаляване на ефекта на механичния фактор, свързан с по-

тискане на овулацията (доколкото съществува), корекция на хормоналния дисбаланс и в крайна сметка - възстановяване на нормалната овулаторна функция. Използват се вече и различни ендоскопски техники, като за момента най-важно значение имат *овариалната електрокоагулация* и *лазер вapoризация*^{1, 20, 21}.

Оралните хормонални контрацептиви (ОХК) по-рядко се използват за индукция на овулацията за разлика от приложението им като антиандрогенна терапия. Употребата им се основава на „rebound“ ефекта при спиране на хормонално лечение. Приемът на екзогенни стероидни хормони по механизма на отрицателната обратна връзка води до потискане на гонадотропната секреция. След спирането им ниското ниво на ендогенните и екзогенните стероиди води до рязко повишаване на гонадотропната секреция и оттам - до овулация. Продължителността на приема на ОХК обикновено е 2-3 цикъла²².

б) Лечение на хиперандрогенизъм - най-често използваните средства са ОХК. Прогестагенната им компонента по механизма на отрицателната обратна връзка намалява нивото на ЛН-обусловената овариална продукция на тестостерон и андростендион. Етинилестрадиолът (ЕЕ) увеличава два до три пъ-

ти нивото на SHBG, което води до намаляване на биологичноактивната свободна фракция на тестостерона в периферната циркулация. ОХК потискат и адреналната андрогенна продукция^{22, 23}.

По отношение на *естрогенната компонента на ОХК* изборът е количествен и трябва да се направи между дозите 15, 20 и 30 µg ЕЕ. Особено важен е изборът на втората компонента в контрацептива, тъй като някои от прогестагените могат да имат андрогенен ефект. Средство на избор са монофазните ниско-дозирани препарати с високоселективен *прогестаген* от трето (дезогестрел, гестоген, норгестимейт) или четвърто (дигеногест, гроспиренон, номегестрол ацетат, тримегестон, несторон) поколение^{24, 25}.

Ключово място заема *ципротерон ацетатът* (CPA), притежаващ мощно прогестагенно, антиандрогенно и антигонадотропно действие. CPA е компетитивен андрогенен антагонист, който се свързва с ядрените рецептори и блокира експресията на андрогенния ефект. Изразеният му антигонадотропен ефект води до намаляване на ЛН-зависимата овариална андрогенна продукция и оттам - до намаляване на нивата на циркулиращите андрогени. Употребата на комбинаци-

ята ЕЕ/CPA води до подобряване и изчезване на оплакванията от акне, себорея и хирзутизъм; осигурява и висока контрацептивна ефективност. При резистентните на лечение случаи е необходимо да се увеличи дозата на CPA²⁵⁻²⁷.

Могат да се прилагат *GnRH-агонисти* - самостоятелно, но за предпочитане в комбинация с „допълваща терапия“ (естрогени, прогестагени или комбинации от тях). Допълващата терапия цели да намали или премахне страничните ефекти от приложението на GnRH-агонистите и може да потенцира антиандрогенния им ефект. Основното предимство на GnRH-агонистите е бързото и мощно потискане на овариалната андрогенна продукция с едновременно повлияване и на адреналната. Страничните ефекти: хипоестрогенна симптоматика, намаляване на костната плътност при по-продължително лечение, леки промени в липидния статус, увеличаване на абдоминалната мастна тъкан и високата им цена ги правят средство на втори избор, главно при жени, които не са се повлияли от друга терапия^{28, 29}.

Периферните андрогенни блокери инхибират свързването на тестостерона и 5α-дихидротестостерона с андрогенните рецептори или действат като компетитивни инхибитори на 5α-редуктазата. Те имат тератогенен ефект, инхибирайки нормалното развитие на мъжките полови органи, поради което трябва да се употребяват на фона на адекватен и сигурен контрацептивен метод. Един от най-често използваните блокери е *спиронолактонът* - алдостеронов и андрогенен антагонист с комплексен механизъм на действие. Ефектът му е дозозависим и при използване на обичайната доза от 100 мг/дневно се смята, че е ефективен колкото *ципротерон ацетата*^{30, 31}.

Към периферните андрогенни блокери се отнася и *флутамидът* - нестероиден антиандроген, който се свързва с андрогенните рецептори; инхибира и адреналната 17,20-дезмолаза. Няма естрогенна, прогестагенна и антигонадотропна активност, поради което не причинява менструални аномалии. Страничните ефекти включват промяна в цвета на урината и повишена сухота на кожата. Необходимо е редовно проследяване на

Хиперандрогенизъм
<ul style="list-style-type: none"> Ензимни дефицити в стероидогенезата Вродена надбъбречнокорова хиперплазия с късно начало Андроген-секретиращи тумори Яйчникови Надбъбречнокорови Екзогенни андрогени Анаболни стероиди Заместително лечение с транссексуални хормони
Хиперандрогенизъм и инсулинова резистентност
<ul style="list-style-type: none"> Вродени Синдром тип А Синдром тип В Лепрехаунизъм Липоатрофичен диабет Синдром на Rabson-Mendenhall Придобити Синдром на Cushing Акромегалия
Инсулинова резистентност
<ul style="list-style-type: none"> Генерализиран хипоталамичен синдром Захарен диабет тип 2
Други
<ul style="list-style-type: none"> Централна нервна система Травми/лезии Хиперпролактинемия Нехормонални медикаменти Валпроат Булимия Идиопатични (нормоандрогенни жени с редовен менструален цикъл)

Табл. 6. Синдроми и състояния, свързани с поликистозни яйчници.

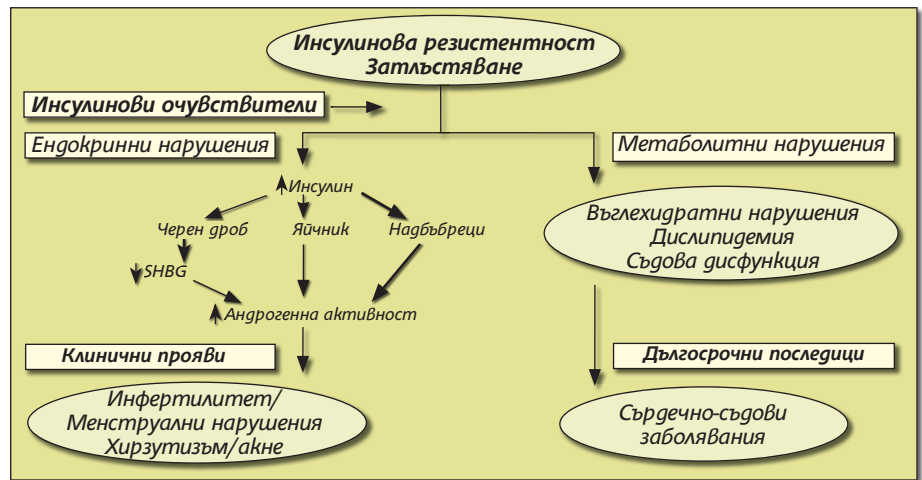
чернодробната функция поради описани промени в чернодробните ензими и по-рядко изразени прояви на хепатотоксичност^{1, 32}.

Финастеридът се отнася към мегикаментите, инхибиращи 5 α -редуктазата. Чрез ефекта си върху нея блокира конвертирането на тестостерона в активния дихидротестостерон. Не оказва влияние върху андрогенната продукция и няма отношение към андрогенния рецептор. Поради потенциалния тератогенен ефект трябва да се използва в комбинация с адекватен контрацептивен метод. Бременност се допуска не порано от три месеца след прекратяване на лечението^{1, 33}.

Кетоконазолът е имидазолово производно, което, освен антимикотичния си ефект, инхибира някои цитохром Р-450 зависими ензими - намалява адреналната и овариалната андрогенна продукция и осигурява ефективно лечение на хирзутизма. Страничните ефекти са свързани с гадене, главоболие, сухота на кожата и менструални аномалии по типа на полименорея. Основният проблем е свързан с хепатотоксичния му ефект, поради което приложението му е ориентирано към по-ниски дози за кратък период от време. Практическата му употреба е сведена до случаите с комбинирана (адренална и овариална) генеза на хиперандрогенизма, особено когато не могат да се приложат други високо-ефективни и с по-малко странични ефекти медукаменти¹.

Терапевтичните стратегии с оглед метаболитните усложнения включват намаляване на телесното тегло (диета, физическа активност) и прилагане на *инсулинови чувствители* (*метформин*, *троглитазон*, *Д-хироинозитол*) (фиг. 2)¹.

Метформинът е бигванидов препарат за лечение на диабет тип 2. Той притежава важното свойство да намалява инсулиновите нива без да предизвиква хипогликемия. Води до подобрене на хиперинсулинемията, инсулиновата резистентност и серумните нива на андрогените, съпътствано от намаляване на LH и повишаване на SHBG, като тези ефекти са независими от индуцираното намаление на теглото. В клиничен аспект препаратът възстановява менструалната цикличност и по-



Фиг. 2. Роля на инсулиновите чувствители в лечението на PCOS

пенизира настъпването на овулация, респ. бременност. Метформинът като моно- или комбинирана терапия е подходяща алтернатива за лечение на жените с PCOS с инсулинова резистентност и/или затлъстяване, ановулация и стерилитет^{34, 35}.

Тиазолидиндионите са относително нов клас инсулинови чувствители. Те селективно усилват или частично имитират определени ефекти на инсулина върху глюкозията и липидния метаболизъм при състояния на инсулинова резистентност. Първият препарат троглитазон е изведен от употреба поради токсичност за черния дроб. Двата нови препарата - *розиглитазон* и *пиоглитазон*, имат по-малко странични ефекти и не са хепатотоксични. Те намаляват артериалното налягане, коригират дислипидемията, подобряват фибринолизата и водят до намаляване на дебелината на слоя интима-медия на каротидната артерия. Тези им свойства ги правят особено подходящи за лечение на инсулиновата резистентност и метаболитните нарушения при PCOS^{1, 36, 37}.

Дефицитът на *Д-хироинозитол* фосфогликановия медуатор на инсулиново действие може да доведе до инсулинова резистентност. Предположено е, че при PCOS може да е налице дефект в превръщането на миоинозитола в *Д-хироинозитол*, който допринася както за разви-

ването на инсулинова резистентност, така и за хиперандрогенизма. Приложението на *Д-хироинозитол* при жени с PCOS и затлъстяване води до 55% намаление на свободния тестостерон, а при 86% от жените се наблюдава овулация. Препаратът подобрява и неблагоприятните метаболитни нарушения, характерни за PCOS. Не се наблюдават нежелани странични ефекти³⁸.

Прогестагените заемат отделно място в терапевтичната схема на PCOS, тъй като не могат да бъдат отнесени нито към средствата, използвани за индукция на овулацията, нито към антиандрогените. Приложението им се основава на това, че протектират ендометриума от последиците на ацикличната хиперестрогенемия; осигуряват редовно отпадно кървене, намаляват нивото на LH обусловената овариална андрогенна продукция, не потискат овулацията. Средство на избор са производните на 17-хидроксипрогестерона поради липсата на андрогенен ефект и слабия афинитет към SHBG. Най-често се използват *медроксипрогестерон ацетат*, *дидрогестерон* и *микронизиран прогестерон*. Лечението с прогестагени е най-подходящо при жени с PCOS и нарушения в менструалния цикъл, които не желаят бременност, не се нуждаят от контрацепция и нямат биологичен и/или клиничен хиперандрогенизъм¹.

Литература

1. Коларов Г, М Орбецова. Поликистозен овариален синдром. ИК „Вяра“, София 2004.
2. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19-25.
3. Rotterdam ESHRE-ASRM Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2004; 19: 41-47.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.