



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН
ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА”**

ЦЕНТЪР ЗА ДИСТАНЦИОННО ОБУЧЕНИЕ

**КАТЕДРА "КАРДИОЛОГИЯ, ПУЛМОЛОГИЯ И
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ"**

ДОПЪЛНИТЕЛЕН МАТЕРИАЛ № 2

**ЗА ДИСТАНЦИОННА САМОПОДГОТОВКА ПО УЧЕБНА ДИСЦИПЛИНА
„ЕНДОКРИНОЛОГИЯ”**

ЗА СТУДЕНТИ ОТ СПЕЦИАЛНОСТ „МЕДИЦИНА”

ТЕМА : СИНДРОМ НА ПОЛИКИСТОЗНИ ЯЙЧНИЦИ- СПЯ

РАЗРАБОТИЛ: доц. д-р Катя Тодорова, д.м.

Гр. Плевен

2016 год.

Определение Поликистозната болест на яйчниците е хетерогенен клиничен синдром, който се характеризира с хиперандрогения, ановулация и яйчникова дисфункция. Заболяването е най-честата ендокринопатия, среща се при 5-15% от жените в репродуктивна възраст и е водеща причина за безплодие. За първи път е описан през 1935 г. от Stein и Leventhal при жени със стерилитет, затлъстяване, окосмяване, аменорея и поликистозни яйчници. Точната причина за възникване на СПЯ не е известна.

В патогенезата участват следните механизми:

1. Хипоталамо - хипофизна дисфункция с нарушение на ритъма и/или на количеството на хипоталамо-хипофизно-яйчниковите хормони, както и на техните взаимовръзки.
2. Ензимни дефекти в продукцията на хормони от яйчниците и надбъбречните жлези.
3. Инсулинова резистентност и хиперинсулинемия.
4. Генетичен дефект в X хромозомата на бащата /предава се от баща на дъщеря/.

Инсулиновата резистентност е състояние, при което инсулинът не осъществява биологичните си ефекти поради намаление на броя и чувствителността на инсулиновите рецептори в прицелните клетки. Това води до компенсаторна хиперинсулинемия /повишаване на инсулина в кръвта, поради повишена продукция от панкреаса/. Хиперинсулинемията стимулира синтеза на андрогените от яйчниците и надбъбреците. Продукцията на андрогени е повишена и от директната стимулация на лутеинизиращия хормон /ЛХ/, който стимулира андрогенната продукция в яйчниците.

При СПЯ започването на андрогенната надбъбречна стероидна секреция /адренархе/ и отключването на пубертета е ускорено. Адренархето е свързано с повишено отделяне на мъжки полови хормони 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 ЛХ, отколкото фоликулостимулиращ хормон /ФСХ/. Това води до нарушаване на растежа и развитието на фоликулите, хронична ановулация и повишаване на продукцията на андрогени, които се метаболизират в подкожната мастна тъкан до естрогени. Така се поддържа един порочен кръг.

Клинични симптоми:

Яйчникова дисфункция. Началото на симптомите е често около пубертета и се характеризира с ранно менархе, с последващо нарушение в регулацията на менструалния цикъл, олигоменорея и ановулация /70%/, с бавно прогресиращ хирзутизъм, /60%/ и андройдно затлъстяване / в 40% от случаите/ .

Хирзутизмът е наличие на ексцесивен космен растеж в андроген зависимите зони в резултат на повишена продукция на андрогени и повишена кожна чувствителност към тяхното действие. Развитието на космите и себум са под

андрогенен контрол. При андроген-зависимият хирзутизъм космите са къдриви, пигментирани и обичайно растат в местата, където са окосмени мъжете, по брадата и скулите, по срединната линия на корема и гърдите и вътрешната повърхност на бедрата. Той е съпроводен с акне, мазна кожа и алопеция.

Обезитетът възниква поради хипеандрогенитата и инсулиновата резистентност. Почти половината от болните повишават телесното си тегло, като запазват феминния си /женствен/ вид. Не винаги има повишаване на телесното тегло, обратно възможно е поднормено тегло.

Инсулинова резистентност и хиперинсулинемия. Около 30 % от жените със СПЯ имат инсулинова резистентност и хиперинсулинемия. Когато клетките на панкреаса изчерпят възможностите си за синтеза на инсулин, постепенно се развива *нарушен глюкозен толеранс и захарен диабет*. Най-лесно инсулиновата резистентност се доказва чрез определяне на съотношението кръвна захар: инсулин на гладно.

Акантозис нигриканс е кожна проява, характерна за инсулиновата резистентност. Тя се характеризира с потъмняване и загрубяване на кожата в тилната област, под мишниците, понякога в областта на ръцете, гърдите, между пръстите, лактите, колената.

Дислипидемия - част от болните имат повишени холестерол, триглицериди и повишен риск за развитие на атеросклероза - повишен LDL - холестерол и понижен HDL - холестерол.

Хипертония - Кръвното налягане обикновено е нормално, но нерядко е над 140/90 mmHg.

Метаболитните промени с нарушенията във въглехидратния метаболизъм, хипер- и дислипидемията и артериалната хипертония определят повишения сърдечно-съдов риск при жените със СПЯ.

Диагноза: Целите на изследванията са потвърждаване на диагнозата и скрининг за налични усложнения.

Хормонални изследвания

1. Измерване на серумната концентрация на FSH и LH във фоликуларната фаза на менструалния цикъл, на 3-7 ден от началото на менструалното кървене. Обичайно нивото на LH е повишено и е променено съотношението на FSH и LH, LH към FSH е по-голямо от 2:1. Нормално то е около 1.

2. Измерване на секс хормон свързващ глобулин /SHBG/. Установява се в ниска концентрация поради хиперинсулинизма, с последващо нарастване на свободния тестостерон в кръвта.

3. Изследване на базална и стимулирана инсулинова секреция, определена в хода на 75 грамов ОГТТ.

4. Измерване на естрадиол във фоликуларна фаза. Той е около долната граница на нормата /в кръвна проба взета на 3-7 ден от началото на цикъла/ и не показва характерния предовулаторен пик /24-36 часа преди предполагаемата овулация/.

5. Пролактинът е незначително повишен при около една трета от пациентките.

6. Прогестеронът е нисък в лутеиновата фаза /19 - 21 ден от началото на цикъла/, което потвърждава липсата на овулация.

7. Тестостеронът е повишен. По-показателен е свободният тестостерон, който представлява биологично активната част от общия тестостерон.

8. Андростендионът е маркер за андрогенна продукция на яйчниците. Почти винаги е повишен.

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

Образна диагностика. Ултразвуковото изследване на яйчниците установява данни за *яйчникова поликистоза*. Яйчниците са с *уголемен* обем, обикновено от 1,5 до 3 пъти. Ултразвуковата находка описва поликистозата като “огърлица от перли”, като по периферията на яйчниците се виждат поне 8-10 субкапсуларни фоликули с диаметър 8-10 мм.

Диагнозата се поставя при наличие на два показателя: олиго/ановулация с инфертилитет и хиперандрогения, но след като е изключена вродена надбъбречнокорова хиперплазия, синдром на Кушинг, хиперпролактинемия и андроген секретиращ тумор на яйчника. Ако серумният тестостерон е под 5 нмол/л, рискът от злокачествена причина за хирзутизма е минимален.

Лечението включва регулиране на менструалния цикъл, възстановяване на овулацията, подтискане на хирзутизма и метаболитните нарушения.

За индукция на овулацията най-често се използва кломифен цитрат. Кломифенцитратът има антиестрогенна активност. Лечението с него индуцира покачване на ФСХ секрецията и овулацията. Началната доза е между 25-50 мг. приложен от 3 до 8 ден на менструалния цикъл. За стимулация на овулацията могат да се използват и ФСХ - препарати / Metrodin, Puregon-/ и ЛХ /Pregnyl/ или с комбинирани ФСХ/ЛХ - препарати /Humegon, Pergonal/. Растежът и развитието на фоликулите и овулацията се контролират чрез ехографски метод.

За потискане на повишения ЛХ и нормализиране на прогестероновото ниво се използват гестагенови препарати – Дуфастон, Утрогестан и др., приложени в лутеалната фаза. Те се използват самостоятелно или в комбинация с кломифенцитрат.

При жени с хиперпролактинемия се прилагат допаминови антагонисти- Бромкриптин /Парлодел/, Каберголин /Достинекс/ в ниски дози. Поради това, че хиперпролактинемията е лекостепенна обичайната терапевтична доза на бромокриптин е 2.5 мг, приложен двукратно дневно. Бромокриптинът може да се комбинира с кломифен цитрат и с гестагени.

Най-физиологичният начин за възстановяване на овулацията е намаляването на телесното тегло. Контролът на теглото и хиперинсулинемията е неразделна част от общия терапевтичен план. Спазването на нискокалориен и нисковъглехидратен диетичен режим има благоприятен ефект върху хиперинсулинемията. В резултат на това намалява инсулиновата резистентност и нерядко се стига до спонтанно възстановяване на овулацията.

Умерената физическа активност също има благоприятен ефект върху метаболично-ендокринните нарушения. Комплексното действие на диетата и физическата активност намаляват теглото, подобряват инсулиновата чувствителност и намаляват повишения сърдечно-съдов риск при жените с СЯП.

За подобряване на инсулиновата чувствителност и намаляване на хиперинсулинемията се използва метформин. Поради това, че инсулинова резистентност действа на няколко нива- хипофизарно, овариално и периферно, лечението с метформин нейното подобрява овариалната функция, възстановява спонтанната овулация и подобрява терапевтичния отговор към стимулаторите на овулацията.

Лечението на хирзутизма е бавен процес. При болни с изразена хиперандрогения може да се прилага комбинация на кломифенцитрат и Дексаметазон /Prednisolon F/. Целта е потискане на нощната секреция на адренокортикотропния хормон /АКТХ/ и оттам - намаляване на продукцията на надбъбречни андрогени. Подтискането на овариалната стероидогенеза се постига чрез блокиране на ЛХ хиперсекрецията. Това се постига чрез приложение на хормонални контрацептиви. Тяхната гестагенна съставка подтиска освобождаването на ЛХ, докато тяхната естрогенна компонента повишава нивото на SHBG, от което нивото на свободния метаболично активен тестостерон намалява.

Като допълнителна терапия в лечението на хирзутизма се използва и спиронолактон – антиалдостеронов диуретик със сравнително слаб антиандрогенен ефект на рецепторно ниво. Употребява се като антиандроген в продължение на 1 - 2 години. Ефектът по отношение на хирзутизма настъпва постепенно след шестия месец. Подходящ е за болни с високо артериално налягане и склонност към задръжка на течности.

Добър ефект се получава и от терапията с Кетоконазол / Низорал/ - противогъбичен медикамент, който води до подтискане на андрогенната синтеза. Продължителността на лечението е обикновено 3 – 6 месеца. Ефектът му по отношение на хирзутизма и другите кожни промени е добър. В някои случаи медикаментът може да наруши функцията на черния дроб, поради което е необходим периодичен контрол на чернодробните ензими.

На нивото на периферните рецептори добро действие оказва флутамид /Fluticasonide/ - нестероиден антиандроген. Ефектът му се състои в блокиране на андрогенните рецептори. Медикаментът не притежава хормонална активност и затова не подтиска гонадотропните хормони. Не повлиява надбъбречната функция. Може да се комбинира с хормонални контрацептивни таблетки. Използва се най-често в онкологията за лечение на рак на простатата.

Финастерид е инхибитор на ензима 5-алфа редуктаза. Блокира превръщането на тестостерон в дихидротестостерон /хормонът, който се свързва с андрогенния рецептор/. Ефектът му върху хирзутизма е подобен на този на спиронолактона. Основните странични ефекти на медикамента са стомашно-чревните оплаквания. Плазменото ниво на тестостерона може да се повиши по време на лечението с финастерид.

Нормализирането на нивото на андрогените с антиандрогени, контрацептиви и медикаменти, подобряващи инсулиновата чувствителност води до пос-

тепенно намаляване на нежеланото окосмаване, но то никога не изчезва напълно. Затова е необходимо да се използват козметични методи за обезкосмяване, като допълнение към медикаментозната терапия.

Хирургическото лечение на яйчниковата поликистоза– клиновидна резекция или лапароскопска фенестрация на яйчниците се прилага за намаляване на значителна част от хормонално активната тъкан и хиперандрогенията.

Усложнения. СПЯ е свързан с повишен риск от ендометриална хиперплазия и ендометриален карцином, инсулинова резистентност и захарен диабет тип 2, артериална хипертония, атеросклероза, сърдечно-съдови заболявания.