

**ДИАГНОСТИЧЕН И ТЕРАПЕВТИЧЕН АЛГОРИТЪМ ПРИ
ОЛИГОМЕНОРЕЯ И ВТОРИЧНА АМЕНОРЕЯ В ПУБЕРТЕТНА
ВЪЗРАСТ**

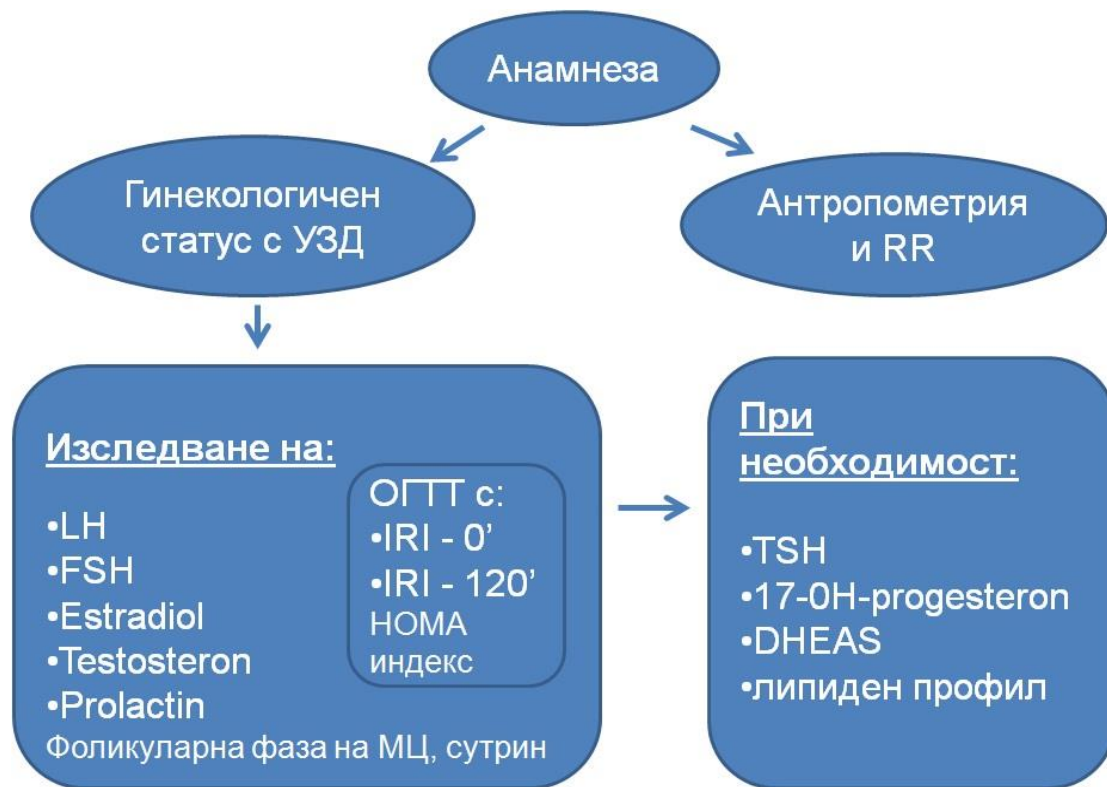
Д-р С. Кедикова, проф. М. Сираков,
МУ- София, Катедра Акушерство и Гинекология,
СБАЛАГ “Майчин дом” ЕАД София

1. Дефиниция

1.1. Олигоменорея - състояние, при което менструалният цикъл е с продължителност над 35 дни.(10)

1. 2. Вторична аменорея - внезапното спиране на менструацията за четири и повече месеца при предхождащи редовни цикли поне две години след менархе (9); временна или постоянна липса на менструация за период, по-дълъг от 6 месеца. (10). Понятието трябва да се интерпретира в конкретния клиничен контекст, без да се абсолютизира.

2. Примерен диагностичен алгоритъм:



Фиг. 1. Диагностичен алгоритъм при олигоменорея и вторична аменорея в пубертетна възраст.

Анамнезата е ключов момент от контакта между лекар и пациент и до голяма степен ориентира клинициста за диагнозата. Това налага щателното и снемане с акцент не само върху настоящите оплаквания, но и по отношение на минала анамнеза (срок и тегло при раждане), хранителни и двигателни навици, фамилна анамнеза по отношение метаболитни, ендокринни заболявания, наднормено тегло и хранителни навици в семейството.

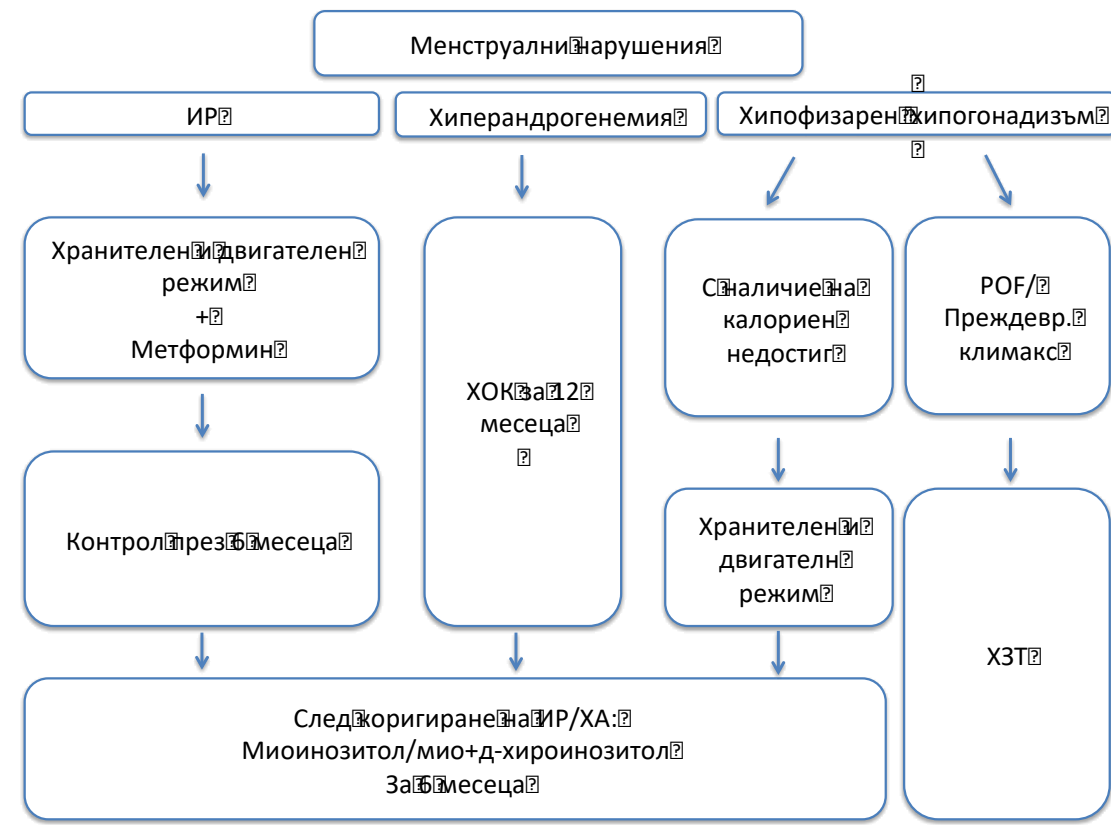
Снемането на гинекологичен статус е съобразен с възрастта. В гинекологията подходът при преглед се определя от наличие или липса на кохабитархе. Антропометрията е силно препоръчителна. Тя може да се изразява само в измерване на телесно тегло и ръст, на базата на които да бъде изчислен BMI. По-информативно би било антропометрията да се разшири с измерване обиколка на талия и ханш, изчисляване на индекс талия/ханш, както и да се анализира подробно съставът на телесна маса (по отношение мастна тъка, костна, мускулна маса, водно съдържание). При съмнение за ендокринно обусловена патогенеза на конкретното състояние са необходими допълнителни изследвания. Основно значение за менструалната функция имат гонадотропните хормони и половите стероиди. По отношение овариалният резерв е уместно да се изследва ниво на АМН (антимюлеров хормон). При необходимост е уместно уточняване функцията на щитовидна и надбъбречна жлеза. Ключово за диагностиката и правилното терапевтично поведение е прецизиране на инсулиновия метаболизъм – наличие/липса на инсулинова резистентост, нарушен глюкозен толеранс на гладно, захарен диабет.

Предвид факта, че СПКЯ е специфична самостоятелна нозологична единица, чиято клинична проява често е вторична аменорея/олигоменорея е уместно становището за наличието/липсата му да съблюдава диагностичните критерии за СПКЯ в пубертетна възраст.

Критерии на ESHRE за СПКЯ в адолесцентна възраст от 2018г (Human Reproduction, Vol.33, No.9 pp. 1602–1618, 2018)

- Наличие на олиго/ановулация + хиперандрогенемия
- УЗ критерии не са задължителни

3. Терапевтичен подход



Фиг. 2 Примерен терапевтичен протокол в случаи на олигоменорея и вторична аменорея. ИР – инсулинова резистентност; ХОК- хормонални орални контрацептиви; POF – premature ovarian failure (преждевременно спиране на овариалната функция); ХЗТ – хормоно-заместителна терапия; ХА – хиперандрогенемия.

Терапевтичният подход в подобни случаи до голяма степен се определя от това какви са конкретно установените метаболитни и хормонални нарушения. Независимо от това дали се касае за СПКЯ или не, тя включва различни комбинации или индивидуално приложение на следните средства и методи: промяна в начина на живот с увеличаване на физическата активност и редуция на телесното тегло или увеличаване на калорийния прием с редуциране на физическото натоварване, инсулинови очувствители, орални контрацептиви, антиандрогени, гестагени, козметични процедури, алтернативни методи и необходимата с всички останали методи – психосоциална подкрепа. Малко застъпен в пубертетно-юношеската възраст е методът индукция на овулацията. Той намира приложение изключително в случаи при декларирано желание за незабавно забременяване.

3.1.Конкретни терапевтични схеми:

1. Хранителен и двигателен режим

- Балансирано хранене с препоръчителен калориен прием 2000-2500 kcal/p.d.
- Активно физическо натоварване (спорт) 2-3 пъти седмично по 1-2 часа

2. Инсулинов очувствител - метформин

- Дозата се определя от тежестта на състоянието, уместно е да се започне след консултация с ендокринолог
- Metformin 3x850mg/p.d./p.os
- Терапевтичната доза се постига постепенно за няколко дни
- Контрол на 3-6 месеца.

3. Миоинозитол

- Myo-inositol 1 sach./p.os./p.d. за 6-12 месеца
- Myo-inositol + D-chiro-inositol 1-2 caps./p.os./p.d.за 3-6 месеца

4. ХОК

- с антиандрогенен ефект
- EE 0,2/0,3mg + drospirenone/chlormadinone acetate

5. ХЗТ

- Estradiol + Dydrogesterone 2+10 mg/1+5 mg

3.2. Пояснения по отношение на терапевтичния избор

Промяна в начина на живот и хранене

Първото, което се препоръчва на девойка с менструални нарушения и наднормено тегло е промяна в начина на живот с основна цел понижаване на телесното тегло и увеличаване на двигателната активност.(5) Това на практика е най - безопасният и ефективен метод за лечение в случая. Паралелно с това се явява превенция на потенциално рискови състояния като ЗДТ2, ССЗ. Недостатък на метода е, че ефективността му може да се компрометира от ниския кълмпаянс на пациента.

В случаите, в които се касае за интензивно спортуващи девойки основният подход е съблюдаване на адекватен за възрастта калориен прием. При наличие на нисък ВМІ или драстично понижаване на телесното тегло, подходът може да варира в зависимост от това, до колоко и дали е засегната гонадотропната секреция. Уместна е консултация с диетолог.

Инсулинови очувствители

Американската Асоциация за Репродуктивна Медицина (ASRM – American Society for Reproductive Medicine) през 2008 година публикува следното становище: При девойки със СПКЯ трябва да бъде изследван глюкозния толеранс (с ОГТТ) и при наличие на нарушения да се предприемат мерки за коригиране стила на живот и при необходимост да се пристъпи към терапия с метформин. Необходимост от корекция на инсулиновата резистентност възниква и при липса на СПКЯ. Съществуват случаи, в които единствен клиничен симптом е олиго- или аменорея, със съпътстваща инсулинова резистентност с/без наднормено тегло. Тук също, като патогенетична терапия, влизат в съображение инсулиновите очувствители.

Най-разпространеният препарат от тази група, използван за целта е метформин. (14,12)

Не се препоръчва употреба на метформин при пациентки със СПКЯ с цел редуциране на телесното тегло или подобряване на липидния профил, а само в случаите с нарушен глюкозен толеранс и/или инсулинова резистентност при $BMI > 35$.(8)

Българско проучване от 2011г. на Орбецова и Пехливанов, включващо инсулинорезистентни пациентки с наднормено тегло и СПКЯ сочи, че метформин е ефективен както за подобрене на инсулиновия профил, така и за редукция нивата на лептин, резистин, туморнекротизиращ фактор алфа и невропептид Y.(15)

Съществуват и други представители на групата на инсулиновите очувствители, като например - тиазолидиндиони. Те обаче не са метод на избор в пубертетната възраст.(7)

В последните години се налага нов препарат за стимулиране на овулацията при пациенти с овариална дисфункция със/без СПКЯ – миоинозитол. Неговото приложение в пубертетната възраст е изключително удачно, поради липсата на противопоказания и минималните, на практика – никакви, описани странични реакции.(4,3). В България е регистриран като хранителна добавка. В последните години се въведе употреба на комбиниран препарат муо – inositol+ D-chiro-inositol. Според резултатите от сравнителни проучвания между моно- и комбиниран препарат, на третия месец от терапията, резултатите са в полза на комбинирания препарат, до като на шестия месец от неговата употреба, разликата се заличава.

Орални контрацептиви – ОК

Освен телесното тегло, задължително при обсъждане лечението на пациентки със СПКЯ е да се обърне внимание на методите за контрацепция. В тази връзка оралните хормонални контрацептиви са изключително удачно решение. Могат да бъдат използвани съвместно с метформин. Добре известно за ОК е, че намаляват степента на хирзутизма, акнето, увеличават костната плътност, редуцират фоликуларната активност, понижават риска от рак на яйчника и на ендометриума, урегулират менструалното кървене и предотвратяват развитие на анемия.(2) Употребата на ОК не води до увеличаване на телесното тегло нито до натрупване на мастна тъкан при пациентки в пубертетната възраст.(6)

Антиандрогени

Употребата на антиандрогени влиза в съображение предимно в случаите на СПКЯ. Тук тя е изключително патогенетично насочена. От една страна се използва ефектът им върху тестостерона, а от друга - върху адипоцитокриновата синтеза.

Един от най-широко използваните антиандрогени понастоящем е спиронолактонът и модифицирани форми с подобно действие. Употребата на антиандрогени препоръчително се съчетава с ОК. Това се обяснява от една страна с ембриотоксичният им ефект, а от друга - с факта, че в съчетание с етинилестрадиол водят до намаляване плазмените нива на гонадотропните хормони и повишават нивото на SHBG. Поради гореизложеното изключително удобно за практиката е използване на ОК, съдържащи компоненти с антиандрогенно действие – каквито са drospirenone, chloromadinon acetate, dienogest.

Гестагени

Гестагените влизат в съображение в случаите на ановулация и нередовна менструация, но без белези за хирзутизъм. Тогава, когато не се цели индукция на овулацията, а известно урегулиране на менструалния цикъл и има нужда от протективния ефект на гестагените по отношение на ендометриума и млечната жлеза. Базира се на ефекта на отрицателна обратна връзка, чрез която се намалява хипоталамичната инкреция на LH-RH.(1)

Това е метод, въведен в практиката в България от основоположниците на Българската детска гинекология – проф. Е. Светославова, д-р В. Балова. Изразява се в циклично, десет-дневно приложение на гестагени във втората фаза на менструалния цикъл. Препаратите, които намират приложение понастоящем са линестренол 5 мг и дидрогестерон 10 мг. (16)

Козметични методи и средства

Козметичните методи и средства влизат в съображение за борба с акнето и хирзутизма. Това са двете клинични изражения на хиперандрогенемията, често съпътстваща както физиологичния пубертет, така и състоянията на

овариална дисфункция. Обичайно те се прилагат съвместно с подходяща патогенетична терапия.(16)

Психосоциална подкрепа

Терапевтичният подход към девойката с менструални нарушения и наднормено тегло със/без СПКЯ много често се налага да бъде комплексен.

Наред с това обаче, не без значение е осигуряване на безрезервна и всеотдайна психоемоционална подкрепа на младата жена, както от терапевта, така и от семейството.(17) Това се налага поради факта, че девойката в пубертетно-юношеска възраст е емоционално лабилна и наличието на наднормено тегло и/или на акне и/или ексцесивно окосмяване, би могло да доведе до психологичен дистрес, който допълнително усложнява ситуацията. Нелеко се приема и факта, че най-често се касае за хронично състояние, което вероятно ще изисква внимание през целия живот.(13,10). Поради това е уместна консултация с психолог.

Библиография:

1. Светославова Е., В. Балова, Синдром на поликистозни яйчници, Основи на детско-юношеската гинекология, МФ 1985, стр. 90-91
2. Apter D. How possible is the prevention of polycystic ovary syndrome development in adolescent patients with early onset of hyperandrogenism. J Endocrinol Invest. 1998; 21:613–617
3. Baillargeon JP, Diamanti-Kandarakis E, Ostlund RE Jr, Apridonidze T, Iuorno MJ, Nestler JE. Altered D-chiroinositol urinary clearance in women with polycystic ovary syndrome. Diabetes Care. 2006;29:300–305
4. Baillargeon JP, Diamanti-Kandarakis E, Ostlund RE Jr, Apridonidze T, Iuorno MJ, Nestler JE. Effect of D-chiroinositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. Endocrinol Pract. 2002;8:417–423
5. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84:1897–1899

6. Creatsas G, Koliopoulos C, Mastorakos G. Combined oral contraceptive treatment of adolescent girls with polycystic ovary syndrome. Lipid profile. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 900:245–252
7. Darren JS, Howard CZ, Jovanovic L. Screening for and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome in Teenagers. *Exp Biol Med.* 2004; 229:369–377
8. Duranteau L, Lefevre P, Jeandidier N, Simond T, Christin-Maitre S. Should physicians prescribe metformin to women with polycystic ovary syndrome PCOS? Consensus of French Endocrine Society on female hyperandrogenism *Ann Endocrinol-Paris.* 2010; 71: 25–27
9. Emans,S. Jean Herriot,Laufer, Marc R, Goldstein, Donald P. Secondary Amenorrhea, *Pediatric & Adolescent Gynecology*, 5th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p.254
10. Hahn S, Janssen OE et al. Clinical and psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol Dec.* 2005; 1(153):853-860
11. Hickey M, Balen A. Menstrual disorders in adolescence: investigation and management. *Hum Reprod Update.* 2003; 9(5): 493-504
12. Hundal RS, Inzucchi SE. Metformin: new understanding, new uses. *Drugs.* 2003; 63, 1879–1894
13. Kahn JA, Gordon CM. Polycystic ovary syndrome. *Adolesc Med.* 1999;10(2):321-36
14. Lloyd T, Lin HM, Matthews AE, Bentley CM, Legro RS. Oral contraceptive use by teenage women does not affect body composition. *Obstet Gynecol.* 2002; 100:235–239
15. Orbetzova [MM](#) , [Pehlivanov BK](#) , [Mitkov MM](#) , [Atanassova IB](#) , [Kamenov ZA](#) , [Kolarov GB](#) , [Genchev GD](#). Effect of short-term standard therapeutic regimens on neuropeptide Y and adipose tissue hormones in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Folia Med (Plovdiv)* 2011 Jul-Sep (3): 15-24
16. Ovesen PG, Møller N, Greisen S, Ingerslev HJ. Polycystic ovary syndrome I. Clinical presentation and treatment, 1998 Jan 12;160(3):260-4
17. Setji TL, Brown AJ *Comprehensive clinical management of polycystic ovary syndrome.* *Minerva Med.* 2007;98(3):175-89