

ПРЕПОРЪКИ ЗА ДИАГНОСТИЧНО И ТЕРАПЕВТИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПЪРВИЧНА АМЕНОРЕЯ

Очаквано е в основата на тези препоръки да стоят изводи и твърдения с високо ниво на доказателствена стойност от контролирани рандомизирани проучвания и метаанализи. Такива обаче липсват по отношение на патологията на детско-юношеската гинекология в световен мащаб. Това се дължи предимно на малкия брой случаи и ниската честота на повечето заболявания и аномалии. Повечето световни препоръки се базират предимно на серии от клинични случаи (доклади от казуси), пинципи на добра медицинска практика и експертни становища. Принципите за добра медицинска практика могат да са изведени на базата на безопасност и ефикасност в случаите, когато липсват данни, базирани на доказателства.

Именно липсата на рандомизирани контролирани проучвания и системни анализи са причина за различните подходи в клиничната практика в областта на ДЮГ у нас, както и в повечето държави по света. Стремежа на настоящите препоръки е да внесе известно унифициране в клиничния подход по отношение на ключови нозологични единици в контекста на първичната аменорея, която обичайно е диагноза на ДЮГ. Целта на препоръките е да улесни и подпомогне клиничната практика,

без да има задължаващ характер. Разработени са в съответствие с терминологията и терапевтичния подход, използван от BRITSPAG, ACOG, FIGO, както и базирано на широка литературна справка и клиничен опит на експерти.

ПЪРВИЧНА АМЕНОРЕЯ

1. ВЪВЕДЕНИЕ:

Първичната аменорея се дефинира като липса на менархе при момиче на и над 15-годишна възраст с развити вторични полови белези, както и при наличие на повече от три години след телархе (или 5 години при преждевременна телархе)

При обсъждането на причините за първична аменорея е удобно да се класифицира случая в една от четирите категории, основаващи се на физическото развитие. Тези категории са: женски индивид с развитие на гърдите; без развитие на гърдите; с клинични данни за хиперандрогенемия и с хиперпролактинемия. Всяка една от тези категории характеризира нивото на естрогените, андрогените и пролактина, които играят ключова роля в етиологията на аменореята, предтсавена схематично както следва:

Най-често срещани причини за първична аменорея:

Аменорея с телархе	Аменорея без телархе	Аменорея с хиперандрогенемия	Аменорея с хиперпролактинемия
Имперфориран химен	Гонадна дисгенезия - Синдром на Суайър	СПКЯ	Лекарства предизвикващи хиперпролактинемия
Трансверзален вагинален септум	Гонадна агенезия	Вродена надбъбречна хиперплазия	Тумори на хипофизата
Мюлерова агенезия (Синдром на Майер-Рокитански-Кюстер-Хаузер МРКХ)	Ензимни дефицити	Надбъбречни заболявания	Травма / инфекции
Андрогенна нечувствителност (Синдром на Морис)	GnRH дефицит	Яйчникови тумори	
Анорексия/булимия			

Недохранване/ малабсорбция			
Преждевременна яйчникова недостатъчност			

2. ДИАГНОСТИЧЕН АЛГОРИТЪМ:

2.1. Анамнеза

2.2. Гинекологичен статус с оценка развитието на половите органи и вторичните полови белези. Параклинични изследвания.

Легенда:

- А) Развитие на вторичните полови белези
- 1) Развитие на гърдите
 - 2) Развитие на пубисното и аксиларното окосмяване
 - 3) Има ли засилено окосмяване от мъжки тип
 - Б) Оглед на външните полови органи (интритус, лабии, химен, клитор)
 - 1) Вход на влагалище
 - 2) Лабии
 - 3) Химен
 - 4) Клитор
 - 5) Има ли белези на маскулинизация
 - В) Сондиране на влагалището.
 - Г) Ректално туширане.
 - Д) УЗИ (в случаите с аномалии или неясна диагноза влиза в съображение - ЯМР)
 - Е) Необходими параклинични изследвания
 - 1) Кариограма – не се налага в случаите на обструктивни аномалии
 - 2) Хормонални изследвания – ЛХ, ФСХ, Естрадиол, Тестостерон, Пролактин, ТСХ, евентуално – надбъбречни хормони
 - 3) Костна възраст

3. ТЕРАПЕВТИЧЕН АЛГОРИТЪМ С ОБИЧАЙНА КЛИНИЧНА НАХОДКА ПРИ НАЙ-ЧЕСТО СРЕЩАНИ НОЗОЛОГИЧНИ ЕДИНИЦИ

3.1. Забавено пубертетно развитие.

Клинична находка: А. – липса или ниски степени на развитие, Б.В. - химен – с отвор, сондира се 4 – 6 см, Г. – палпира се силно хипопластична матка (детски тип), яйчници не се палпират, Д. – визуализират се силно хипопластични матка и яйчници (детски тип).

Параклинична находка: кариограма - 46XX, хормони – ЛХ – под 1.0, ФСХ – около 1.0 – 3.0, естрадиол – около долната граница на нормата, костна възраст – изоставаща в различна степен.

Клинично и терапевтично поведение:

При изоставаща костна възраст – изчакване и по преценка - консултация с детски ендокринолог. На този етап не е желателно включването на естрогенна терапия тъй като тя ще ускори костната възраст и ще спре растежа.

При костна възраст отговаряща на календарната - прилагане на ниски, покачващи се дози естрадиол (напр. Естрофем 2 мг.) за инициране развитието на гърдите, матката и влагалището). При достигане на развитие на гърдите от 4 ст. по Таннер и костна възраст настигнала календарната – включване на циклична хормонозаместителна терапия с комбиниран естроген-гестагенен препарат (Фемостон) и инициране на менструации.

Периодично се проверява нивото на ФСХ и ЛХ и в случай на появата на нормални за възрастта стойности (или появата на извънредни, непредизвикани от терапията кръвотечения) се спира терапията и се изчаква евентуално включване на собствен цикъл.

3.2. Атрезия на химена А. – нормални за възрастта, Б. В. - химен без отвор, често проминара, сондирането е невъзможно, Г. – палпира се хематоколпос от интритуса нагоре, Д. - визуализира се хематоколпос разположен от интритуса нагоре, понякога – и хематометра), яйчници – правилна фоликуларна структура и размери, отговарящи на възрастта.

Параклинична находка: хормони – в норма за възрастта и степента на полово развитие.

Клинично и терапевтично поведение: оперативно.

3.3. Напречен септум на влагалище А. – нормални за възрастта, Б.В. - химен с отвор сондира се на около 3-4 см, Г. – палпира се хематоколпос, от средата на влагалището нагоре, Д.

- визуализира се хематоколпос разположен от средата на влагалището нагоре, понякога – и хематометра), яйчници – правилна фоликуларна структура и размери, отговарящи на възрастта, уместно е провеждане на ЯМР

Параклинична находка: хормони – в норма за възрастта и степента на полово развитие.

Клинично и терапевтично поведение: оперативно.

3.4. Аплазия на долната трета на влагалището А. – нормални за възрастта, Б.В. - химен без отвор, влагалището не се сондира, Г. – палпира се хематоколпос, от средата на влагалището нагоре, Д. - визуализира се хематоколпос от средата на влагалището нагоре, понякога – и хематометра, яйчници – правилна фоликуларна структура и размери, отговарящи на възрастта, уместно е провеждане на ЯМР

Параклинична находка: хормони – в норма за възрастта и степента на полово развитие.

Клинично и терапевтично поведение: оперативно.

3.5. Тотална аплазия на влагалището А. – нормални за възрастта, Б.В. - химен без отвор,

влагалище не се сондира, Г. – палпира се уголемена матка (хематометра), Д. - визуализира се хематометра, яйчници – правилна фоликуларна структура и размери, отговарящи на възрастта, уместно е провеждане на ЯМР

Параклинична находка: хормони – в норма за възрастта и степента на полово развитие.

Клинично и терапевтично поведение: оперативно.

3.6. Мюлерова агенезия (Синдром на МРКХ) А. – нормални за възрастта, Б.В. – химен с/без отвор, влагалище не се сондира или е с дължина до 2-3см. Г. – не се палпира матка, Д. – не се визуализира матка, яйчници – правилна фоликуларна структура и размери, отговарящи на възрастта.

Параклинична находка: кариограма - 46XX, хормони – в норма за възрастта и степента на полово развитие.

Клинично и терапевтично поведение: създаване на влагалище - оперативно или чрез дилатация.

3.7. Андрогенна нечувствителност (Синдром на Морис) А. - нормални за възрастта, Б.В. химен с отвор, влагалището се сондира на 4 - 8 см., Г. – не се палпира матка, Д. - визуализира се влагалище, матка и яйчници – не се визуализират, уместно е провеждане на ЯМР

Параклинична находка: кариограма - 46XY, хормони – ЛХ и ФСХ - в норма за възрастта и степента на половото развитие, Естрадиол – около долната граница на нормата, Тестостерон – с нормални мъжки стойности.

Клинично и терапевтично поведение: поради повишения риск от развитие на гонадобластом от намиращите се в корема гонади (диференцирани тестиси), се препоръчва извършване на гонадектомия (по възможност-ендоскопска), последвана от дългосрочна естрогенна хормонозаместителна терапия. Поради липса на матка терапията при тези момичета е само естрогенна.

3.8. Гонадна дисгенезия (Синдром на Суайър) А. - нормални за възрастта, Б.В. химен с отвор, влагалището се сондира на 4 - 8 см., Г. – палпира се хипопластична матка, Д. - визуализира се влагалище и хипопластична матка, яйчници – не се визуализират, уместно е провеждане на ЯМР

Параклинична находка: кариограма - 46XY, хормони – ЛХ и ФСХ - в норма за възрастта и степента на полово развитие, Естрадиол – около долната граница на нормата, Тестостерон – с ниски или нормални мъжки стойности.

Клинично и терапевтично поведение: поради повишения риск от развитие на гонадобластом от намиращите се в корема недиференцирани гонади, се препоръчва извършване на гонадектомия (по възможност - ендоскопска) последвана от продължителна комбинирана (поради наличието на матка) циклична хормонозаместителна терапия.

3.9. Синдром на Търнър А. – силно изоставане в растежа, Б.В. – химен детски, с отвор, сондира се 4 – 6 см., Г. – палпира се силно хипопластична матка (детски размери), Д. - визуализира се влагалище и силно хипопластична матка, яйчници

– не се визуализират.

Параклинична находка: кариограма - 46XO или мозайка, хормони – ЛХ и ФСХ – силно повишени (менопаузални) стойности, естрадиол – около долната граница на нормата, тестостерон – с нормални женски стойности.

Клинично и терапевтично поведение:

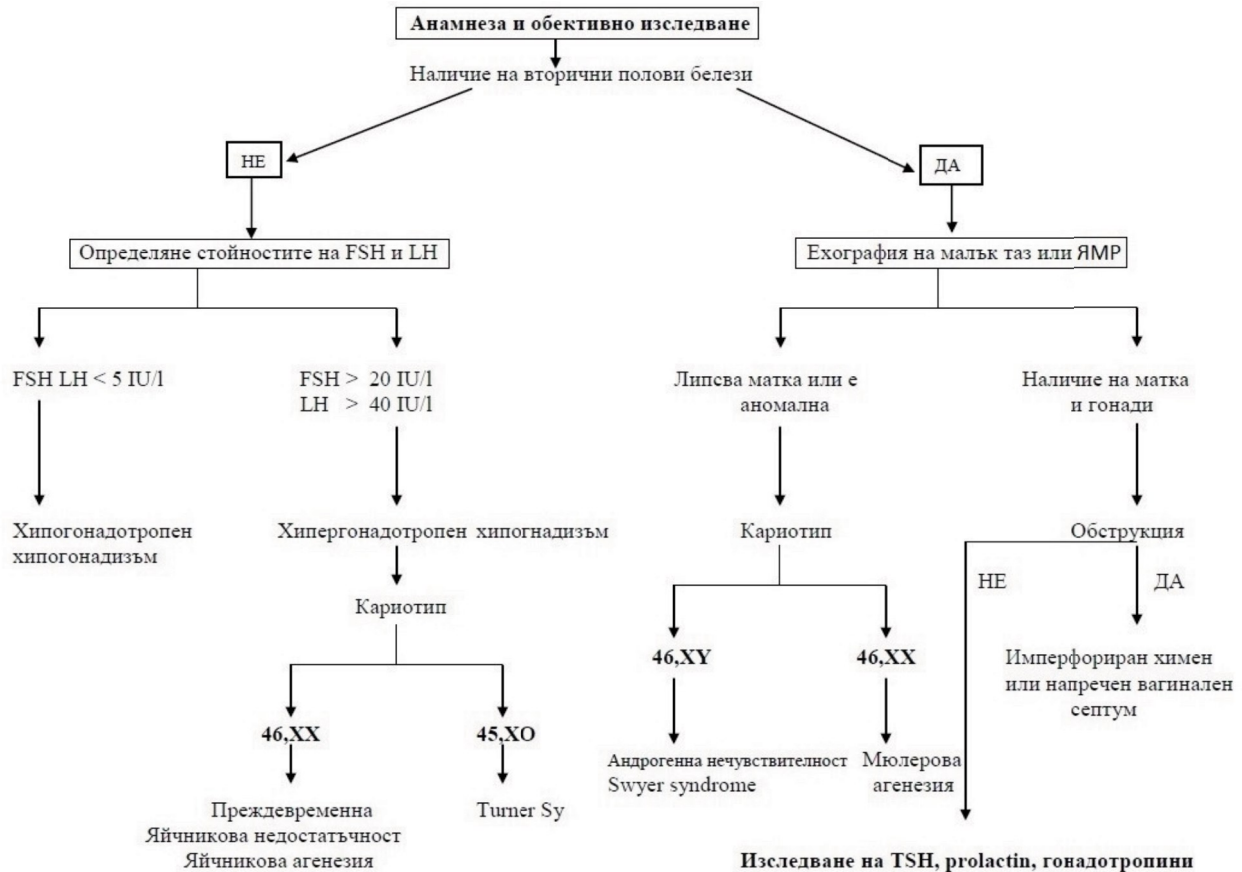
При изоставаща костна възраст – консултация с детски ендокринолог за терапия с растежен хормон, до достигане от костите на календарната възраст.

При костна възраст отговаряща или достигнала вече календарната - прилагане на ниски, постепенно покачващи се дози естрадиол (Е) за инициране на развитието на гърдите, матката и влагалището и стартиране на пубертетно развитие. Световните препоръки са за употреба на трансдермален Е, като се стартира с 3 - 7 mcg /дневно, това е между 1/4 -1/5 от пластир, който съдържа 25 mcg Естрадиол. В България е наличен единствено перорален Е (Естрофем от 2 мг).

Еквивалентната стартова доза тук е 0,25mg/дневно или 1/4 таб. Дозите се индивидуализират и титрират спрямо ръста, теглото, възрастта, етапа на развитие на вторичните полови белези, достигнатия и прогнозен ръст на пациента. Покачането на дозите е през около 6 месеца, като се има предвид отговора на конкретния пациент. Общата продължителност на подготовката е 2-2,5 години, колкото е и физиологичният преход на пубертетно развитие до менархе.

При достигане на развитие на гърдите от 4 ст. по Таннер и костна възраст достигнала календарната – включване на циклична хормонозаместителна терапия с комбиниран естрогенгестагенен препарат (напр. Фемостон) и инициране на менструации. Бременност и износване на дете в някои случаи може да се осъществи с донорска яйцеклетка с ин-витро технология.

Схематично представяне на диагностичния алгоритъм:



ЛИТЕРАТУРА

1. Сираков М. Избрани глави от гинекологичната практика; Някои аспекти на гинекологията на деца и подрастващи 162-196стр

2. Кедикова С., М. Сираков, 46 XY изолиран дефицит на Антимюлеров хормон, Акушерство и Гинекология 2008, 6, 40 -41 стр.

3. Кедикова С., Хр. Шивачев, О. Бранков, Ем. Филипов, Р. Въжарова Хидромукоколипос – ролята на абдоминалната ехография в детска възраст, Бълг.спис.ултразв. акуш. гинекол. 2012, бр.1, стр.19-23

4. ACOG Committee Opinion 651 2021; Int J Gynaecol Obstet. 2022 Oct;159(1):1-20.

5. BRITSPAG Guidelines <https://britspag.org/resources-2/guidelines/>

6. M.Dei, V. Bruni Pediatric and Adolescent Gynecology 2023, Delayed Puberty pp. 201- 220;

7. 6. Munro MG, Balen AH, Cho S, Critchley HOD, Diaz I, Ferriani R, Henry L, Mocanu E, van der Spuy ZM., FIGO Committee on Menstrual Disorders and Related Health Impacts, and FIGO Committee on Reproductive Medicine, Endocrinology, and Infertility. The FIGO ovulatory disorders classification system. Int J Gynaecol Obstet. 2022 Oct;159(1):1-20. [PMC free article] [PubMed]

8. Committee opinion: no. 562: mullerian agenesis: diagnosis, management, and treatment. Obstet Gynecol. 2013 May;121(5):1134-1137. [PubMed]

9. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. Fertil Steril. 2008 Nov;90(5 Suppl):

S219-25. [PubMed]

10. Nawaz G, Rogol AD, Jenkins SM. Amenorrhoea. [Updated 2024 Feb 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482168/>