

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

**ПРЕПОРЪКИ
ЗА ДОБРА КЛИНИЧНА
ПРАКТИКА ПРИ
ЗАБОЛЯВАНИЯ НА
ГОНАДИТЕ**



**БЪЛГАРСКО
ДРУЖЕСТВО
ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ**

СОФИЯ, 2019 година

© БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ, 2019
Проф. Анна-Мария БОРИСОВА, *отговорен редактор*

© Румен НИНОВ, *корица и графичен дизайн*, 2019

Съдържание:

I. МЪЖКИ ХИПОГОНАДИЗЪМ / *стр. 6*

II. ФУНКЦИОНАЛНА ХИПОТАЛАМИЧНА
АМЕНОРЕЯ / *стр. 22*

III. СИНДРОМ НА ПОЛИКИСТОЗНИТЕ
ЯЙЧНИЦИ / *стр. 39*

IV. БИБЛИОГРАФИЯ / *стр. 57*



Съкращения:

- АКТХ** – адренокортикотропен хормон;
- АС** – анаболни стероиди;
- ГСПХ** – глобулин, свързващ половите хормони;
- ИТМ** – индекс на телесна маса;
- КС** – синдром на Клайнфелтър;
- КТ** – компютърна томография;
- ЛХ** – лутеинизиращ хормон;
- МРТ** – магнитно-резонансна томография;
- ОГТТ** – орален глюкозо-толерансен тест;
- ОК** – орални контрацептиви;
- ПКОС** – поликистозен овариален синдром;
- ПСА** – простато-специфичен антиген;
- ССЗ** – сърдечно-съдови заболявания;
- Т** – тестостерон;
- ФСХ** – фоликулостимулиращ хормон;
- ФХА** – функционална хипоталамична аменорея;
- ХЗТ** – хормоно-заместителна терапия;
- ХХА** – хипоталамо-хипофизно-адренална ос;
- ХХТ** – хипоталамо-хипофизно-тестикуларна ос;
- ВМД** – костна минерална плътност;
- СРР** (clinical practice recommendation) – препоръка за добра клинична практика извън системата GRADE;
- DXA** (dual-energy X-ray absorptiometry) – двуенергийна рентгенова абсорбциометрия;
- GLP-1** (glucagon-like peptide-1) - глюкагоноподобен peptide-1;
- GnRH** (gonadotropin-releasing hormone) - гонадотропин-освобождаващ хормон;
- HbA_{1c}** (haemoglobin A_{1c}) – гликиран хемоглобин;

Въведение

В настоящите Препоръки за добра клинична практика при заболявания на гонадите се разглеждат накратко някои основни гонадни заболявания като хипогонадизъм у мъже, функционална хипоталамична аменорея и синдром на поликистозните яйчници у жени. Причина да се разгледат точно тези състояния е от една страна тяхната голяма социална значимост, а от друга – публикуваните в последните три години международни препоръки за тяхната диагноза и лечение, върху които е базирано и настоящото ръководство. Препоръките обаче са адаптирани и модифицирани съобразно българските условия и наличието на редица финансови и организационни затруднения, специфични за клинична практика у нас. Следва да се има предвид, че препоръките имат само насочващ характер, тъй като в голяма част от случаите се налага индивидуализиран подход към пациентите със заболявания на гонадите.

Използвани са препоръчаните от системата GRADE определения за ниво на доказателственост и степени на препоръчителност: Системата класифицира качеството на доказателственост в четири нива със следните символи:

- ⊕ ○ ○ ○ (много ниско, D);
- ⊕ ⊕ ○ ○ (ниско, C);
- ⊕ ⊕ ⊕ ○ (умерено, B); и
- ⊕ ⊕ ⊕ ⊕ (високо, A) качество.

В настоящото ръководство препоръките с качество на доказателственост C и D са обобщени в категория C. Препоръките са класифицирани в 2 степени на препоръчителност: силни, класифицирани от I степен („препоръчва се“) или слаби, класифицирани от II степен („предлага се“). CPR – препоръка за добра клинична практика извън системата GRADE.

I. МЪЖКИ ХИПОГОНАДИЗЪМ

Хипогонадизмът е състояние, което може да се свърже със значителни здравни рискове при засегнатите мъже, като неговата честота варира между 3.4% и 20.4% от мъжката популация в зависимост от използваната дефиниция и изследваната етническа група. Честотата на хипогонадизма нараства с възрастта и развитието на съпътстващи заболявания, но състоянието все още не се диагностицира и лекува адекватно, дори в най-развитите държави.

Само около 10% от мъжете с хипогонадизъм в световен мащаб получават адекватно лечение, което показва необходимостта от допълнителни мерки за своевременно диагностициране на мъжете с хипогонадизъм и индивидуална оценка на терапевтичните възможности при всеки отделен пациент.

Дефиниция и класификация на хипогонадизма при мъже

Хипогонадизмът е клиничен синдром, който възниква в резултат на невъзможност на тестисите да произведжат физиологични количества тестостерон (Т) и/или нормален брой сперматозоиди, поради нарушения в различни нива на хипоталамо-хипофизно тестикларната (ХХТ) ос. В резултат се развиват симптоми на андрогенен дефицит и инфертилитет, които може да възникнат заедно или поотделно. В зависимост от причините за възникване на нарушенията хипогонадизмът може да се класифицира като:

- първичен хипогонадизъм /в резултат на увреждане на тестисите/;
 - вторичен хипогонадизъм /в резултат на увреждане на хипоталамуса и/или хипофизата/;
 - смесен хипогонадизъм /в резултат на едновременно засягане на хипофизата/хипоталамуса и тестисите, често в хода на стареенето/;
 - андрогенна нечувствителност/резистентност /в резултат на невъзможност на андрогените да осъществят ефектите си в прицелните тъкани/.
- Нарушенията може да бъдат вродени или придобити, което

може да доведе до съществено различие в клиничното протичане. От друга страна те може да бъдат органични – в резултат на генетични вариации или структурни нарушения в тъканите, както и функционални при въздействие на съпътстващи заболявания, стрес и медикаменти върху хипоталамо-хипофизно гонадната ос.

Първичен хипогонадизъм при мъже

Първичен хипогонадизъм може да се развие при различни нарушения в тестисите като вродена анорхия, придобито увреждане на гонадите поради тумор, торзио, травма, инфекции, съпътстващи тежки системни заболявания, оперативни интервенции, крипторхизъм, варикоцеле, както и при заболявания/вариации в половото развитие – синдром на Клайнфелтър, гонадна дисгенезия, Лайдиговоклетъчна хипо/аплазия, ензимни дефекти на тестостероновата синтеза и други редки състояния.

Под синдром на Клайнфелтър (КС) се разбира група от хромозомни нарушения, при които е налице най-малко една допълнителна X хромозома към нормалния мъжки 46,XY кариотип. Най-често се установява 47,XXY (80-90% от случаите), но може да се срещнат и пациенти с кариотип 48,XXXY, 49,XXXXY, при които протичането на заболяването е много по-тежко, както и различни мозаечни форми.

Честотата на КС се оценява на около 1 на 660 живи раждания, което го прави най-честата форма на вроден мъжки хипогонадизъм. Най-малко 10% от инфертилните мъже с азооспермия и около 5% от мъжете с олигозооспермия са с КС, като голяма част от пациентите никога не биват диагностицирани поради по-дискретни клинични прояви. С оглед на това провеждането на карิโอграма е ключово изследване при всички пациенти с първичен хипогонадизъм.

Вторичен хипогонадизъм при мъже

Конгениталният вторичен хипогонадизъм може да се дължи на изолиран дефицит на гонадотропини при нормално обоняние, както и на синдром на Калман /дефицит на гонадотропи-

ни в комбинация с нарушения в обонянието/. Освен това той може да се среща и в рамките на комплексни синдроми, като комбиниран хипофизен дефицит, септо-оптична дисплазия, хипогонадотропен хипогонадизъм с адrenalна хипоплазия, синдром на Bardet-Biedl, синдром на Prader-Willi, синдром на Gordon-Holmes и много други. В някои случаи вторичен хипогонадизъм може да се развие в резултат на функционални причини, свързани с потискане на хипоталамо-хипофизната ос, при малнутриция, малабсорбция, тежки хронични заболявания, хиперпролактинемия, хранителни разстройства и ексцесивни физически натоварвания. Системни заболявания като хемохроматоза, саркоидоза, хистиоцитоза и таласемия може да увредят нормалната хипоталамо-хипофизна функция. Придобитите туморни или съдови заболявания на хипофизата, както и различни ятрогенни влияния /операции, облъчване, употреба на медикаменти/ също може да доведат до развитие на хипогонадотропен хипогонадизъм. Затова при пациенти с вторичен хипогонадизъм често се налага провеждане на образно изследване на хипоталамо-хипофизната област, както и изключване на посочените функционални причини.

Генетично изследване за вроген хипогонадотропен хипогонадизъм е трудно да се осъществи, тъй като до момента са известни над 25 гена, свързани с този тип нарушения, които може да обяснят не повече от половината от случаите. Често унаследяването е олигоценно, а пенетрантността и генната експресия може да се различават значимо в различни семейства.

Смесен хипогонадизъм при мъже

Класическите форми на първичен и вторичен хипогонадизъм не може да обяснят спада на тестостерона при някои възрастни мъже или т.нар. късно-започващ хипогонадизъм (late onset hypogonadism). В този случай тестикULARният спад в андрогенната продукция, наблюдаван с напредване на възрастта, не се компенсират адекватно от хипоталамо-хипофизните регулаторни механизми, поради което обичайно наблюдаваната хормонална констелация включва ниски нива на серумния тестос-

стерон, придружени от нормални или ниско нормални гонадо-тропини. Проучванията върху големи групи зрели мъже показват, че с течение на времето серумният общ тестостерон спада с около 0,4% годишно, а свободният тестостерон – с около 1,3% годишно. Разликите в намаляването на общия и свободния тестостерон се дължат на прогресивното увеличаване на глобулина, свързващ половите хормони (ГСПХ), характерно за процеса на стареене у мъжете. Лутеинизиращият хормон (ЛХ) също показва леко нарастване с възрастта, но едва след 70 годишна възраст увеличението става значимо. При някои мъже може да се наблюдава и редукция в спермалните показатели с напредване на възрастта, като например намаление на спермалния обем, общата подвижност, прогресивната подвижност и нормалната морфология на сперматозоидите. Въпреки това, трябва да се има предвид, че стареенето на гонадната ос при мъжете, за разлика от жените, е индивидуален, а не универсален процес, който зависи от много съпътстващи фактори включително общото здравословно състояние на пациента.

Синдром на андрогенна нечувствителност

Андрогените осъществяват своите ефекти посредством андрогенния рецептор, като адекватното функциониране на комплекса андроген-андрогенен рецептор позволява нормално развитие на мъжката полова система. При нарушения в андрогенния рецептор и невъзможност на андрогените да осъществят своето действие върху прицелните органи още в най-ранните етапи на ембрионалното развитие се развива синдром на андрогенна нечувствителност. В зависимост от тежестта на андрогенната нечувствителност тя може да се класифицира като пълна, непълна и минимална. При пълна андрогенна нечувствителност се наблюдава напълно женско фенотипно развитие, като липсва окосмяване по андроген-зависимите зони. При непълна форма на андрогенна нечувствителност може да се наблюдават различни степени на маскулинизация при отделните индивиди, както и интерсексуални гениталии. При минимална андрогенна нечувствителност па-

циентите са фенотипни мъже, които страдат от инфертилитет и/или хиповирилизация по време на пубертетното развитие. Диагностиката и лечението на пациенти с нарушения/ вариации на половото развитие е извън предмета на настоящото ръководство и следва да се осъществява в специализирани ендокринологични центрове от мултидисциплинарни екипи с достатъчен клиничен опит.

Хипогонадизъм при преустановяване на злоупотреба с анаболни стероиди

В научната литература се натрупват все повече данни за „хипогонадизъм, след преустановяване на злоупотреба с анаболни стероиди (АС)“. Тъй като понастоящем много младежи употребяват АС обикновено в комбинация с други хормонални и нехормонални препарати и добавки, този тип хипогонадизъм вероятно ще се среща все по-често в клиничната практика у нас. Следва да се има предвид, че някои пациенти прикриват употребата на АС, поради което следва да се обръща внимание на клиничните признаци, насочващи към подобен прием. АС потискат хипоталамо-хипофизно-гонадата ос при мъжете, поради което спирането след дълъг период на злоупотреба е свързано с много ниска ендогенна тестостеронова продукция и тежко изразени симптоми на хипогонадизъм, като сексуална дисфункция, умора, потиснато настроение и понякога клинична депресия.

Възстановяването на собствената тестостеронова секреция и на сперматогенезата може да варира в зависимост от дозите и продължителността на АС употреба. В някои случаи при дълготраен прием на силно супрафизиологични дози АС възстановяването на хипоталамо-хипофизно-гонадата ос може да отнеме месеци и години, а може и да остане непълно. При желание за фертилитет злоупотребата с анаболни стероиди трябва да се прекрати, като може да се наложи употреба на антиестрогени, ароматазни инхибитори и гонадотропини в различни схеми за подобряване на тестикларната функция.

Клинични особености при хипогонадизъм

Класическите прояви на хипогонадизма зависят от възрастта на неговата изява, както и от тежестта на хормоналния дефицит. Хипогонадизмът често не се диагностицира до адоlescентната възраст освен в случаите, когато има други съпътстващи нарушения или забавяне на растежа. Изключително рядко наличието на микропенис или крипторхизъм може да насочи към изследване на ХХТ ос в неонатална възраст. Обикновено пациентите с хипогонадизъм се диагностицират по повод на забавен пубертет. Клиничната симптоматика може да включва наличие на инфантилни гениталии, липса на андроген-зависимо окосмяване, липса на мутация на гласа, редуцирана мускулна маса, гинекомастия и евнухоидни пропорции.

При зрели мъже с нормално завършило пубертетно развитие симптоматиката на андрогенния дефицит се развива бавно, като се засягат най-вече сексуалната функция, костната структура, телесния състав и метаболитните процеси. Наблюдава се разреждане на окосмяването, намалено либидо, еректилна дисфункция, смущения във фертилитета, редукция на мускулната маса, остеопороза, склонност към фрактури, намаляване способността за концентрация и понякога горещи вълни.

При пациенти със синдром на Клайнфелтър андрогенните концентрации може да бъдат достатъчни за отключване и прогресия на пубертетното развитие, така че да се постигне затваряне на епифизите и относително нормално развитие на вторичните полови белези с нормален пенилен размер и окосмяване по андроген-зависимите зони. Степента на вирилизация може да варира при отделните индивиди, но обемът на тестисите остава малък, сперматогенезата е тежко увредена и често се наблюдава гинекомастия. Вариращата клинична картина може да доведе до големи затруднения за разпознаването на синдрома особено при пациенти, които не желаят фертилитет.

Диагноза на хипогонадизъм

Съгласно актуалните международни препоръки хипогонадизъм следва да се диагностицира при мъже, които имат

симптоми и признаци на андрогенен дефицит наред с негвусмислено ниски концентрации на серумния общ и/или свободен тестостерон (включително при последователно измерване на серумните андрогени). Нивото на тестостерона следва да се определя сутрин на гладно, най-малко в два различни дни, при положение, че мъжете не се възстановяват от остро заболяване и не са употребявали медикаменти, които може да повлияят върху андрогенните концентрации. Обичайно се приема, че стойности на серумния общ тестостерон над 12 nmol/l не налагат заместителна терапия с андрогени, докато стойности под 8 nmol/l изискват заместителна тестостеронова терапия за предотвратяване на негативните последици от хроничната хипоандрогения. При гранични стойности между 8 и 12 nmol/l, е уместно изследване на свободен тестостерон, което у нас обичайно е индиректно – чрез калкулиране на база концентрации на общ тестостерон, ГСПХ и албумин. В някои ръководства се посочват по-различни прагове за долна граница на тестостерона – 10,4 nmol/l или 9,2 nmol/l, като винаги трябва да се има предвид използваната методика, както и да се отчитат големите вариации и ограничения при измерване на тестостеронови нива в ниския диапазон.

Изследването на гонадотропините е изключително важно за оценка вида на хипогонадизма. При мъже с вторичен хипогонадизъм е необходимо да се определи серумния пролактин, както и серумното желязо. При клинично съмнение следва да се проведат допълнителни изследвания на хипофизната функция, както и МРТ на хипоталамо-хипофизната област, за да се определи причината за дефицит на гонадотропини. Провеждане на МРТ е уместно при мъже с хипопитуитаризъм, хиперпролактинемия, компресивна симптоматика /новопоявило се главоболие, зрителни нарушения, отклонения при периметрия/, при серумен тестостерон под 5.2 nmol/L, както и в други случаи по преценка на клинициста.

Често в клиничната практика се налага и провеждането на динамични тестове за диференциална диагноза при хипогонадизъм, като тест с гонадотропин-освобождаващ хормон, тест с кломифен и тест с човешки хорионгонадотропин.

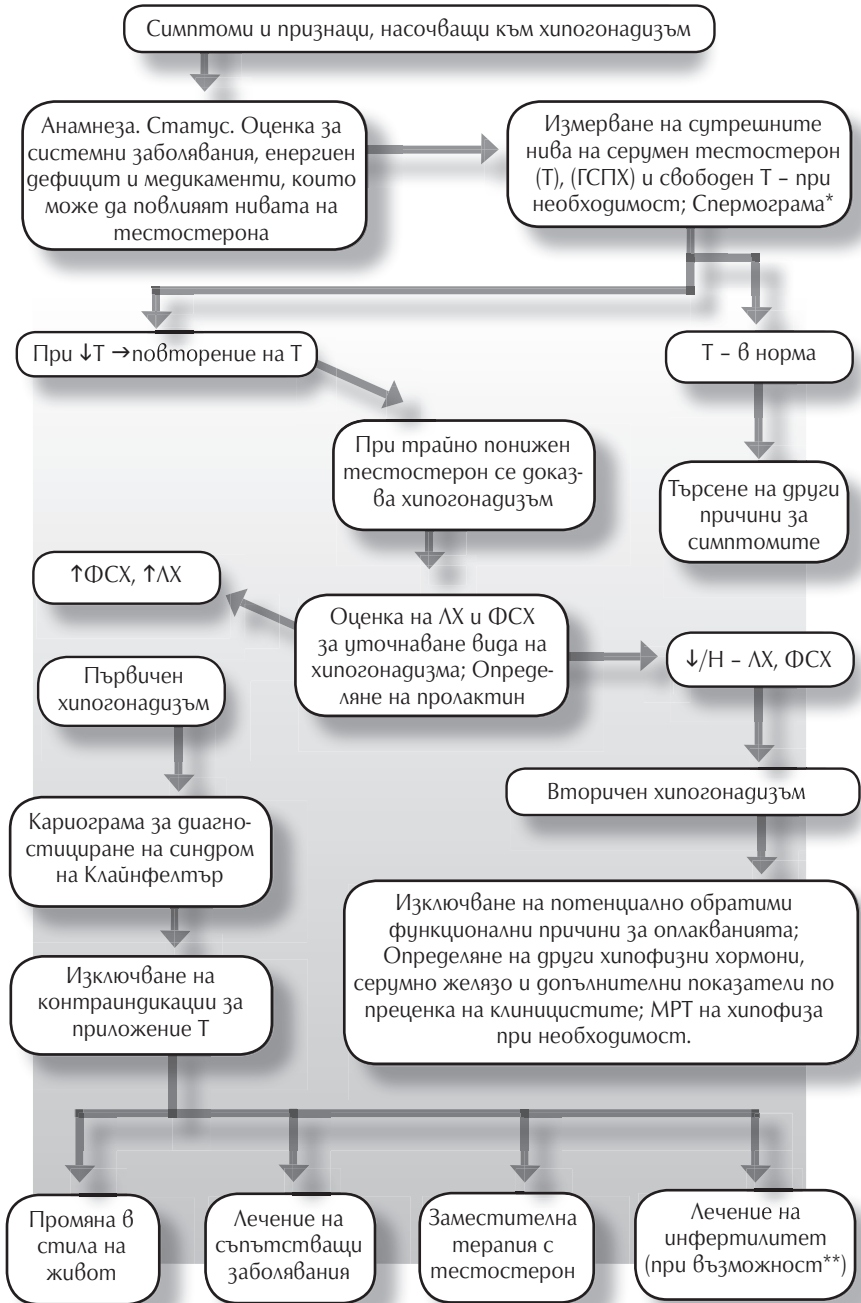
Провеждането на спермограма е основен тест не само за

оценка на потенциалния фертилитет, но и за определяне цялостното състояние на хипоталамо-хипофизно-тестикуларната ос, чието нормално функциониране е предпоставка за адекватната сперматогенеза. При първичен хипогонадизъм е необходимо да се направи кариограма с оглед диагностициране на синдром на Клайнфелтър. За комплексната оценка на хипогонадното състояние може да се наложат и допълнителни биохимични, ендокринни (анти-Мюлеров хормон, инхибин Б, естрадиол и т.н.), ехографски, рентгенологични, генетични и други изследвания (*фигура 1*).

Ниски концентрации на тестостерон може да се срещнат у някои мъже без симптоми или признаци на андрогенен дефицит. Те не може да се използват самостоятелно за диагностициране на хипогонадизъм поради липса на достатъчна чувствителност и специфичност. Ползите и вредите от дългосрочна тестостеронова терапия при асимптоматични мъже с ниски концентрации на Т остават неясни. Затова на този етап не се препоръчва извършването на масов скрининг за хипоандрогения в общата популация.

Тестостерон следва да бъде изследван при мъже със симптоми на хипогонадизъм, както и при състояния, които може да се свържат с по-ниски тестостеронов нива като хипоталамо-хипофизни тумори или други нарушения в същата област, безплодие, HIV-свързана кахексия, остеопороза и/или нискоенергийна фрактура, анамнеза за употреба на анаболни стероиди, глюкокортикоиди, опиоиди и др. Според някои автори е уместно да се изследва тестостерон и при пациенти с инсулинова резистентност, затлъстяване, метаболитен синдром и захарен диабет тип 2.

Фигура 1. Алгоритъм за диагноза и поведение при хипогонадизъм. Т – тестостерон, ЛХ – лутеинизиращ хормон, ФСХ – фоликулоstimулиращ хормон, СПХ – глобулин, свързващ половите хормони, Н- норма, ↓ – понижен, ↑ – повишен, МРТ – магнитно-резонансна томография, * – най-често при желание за фертилитет; ** – лечение на инфертилитета с рекомбинантни гонадотропини се прилага при пациенти с вторичен хипогонадизъм.



Препоръки за клиничната практика

- Хипогонадизъм следва да се диагностицира при мъже, които имат симптоми и признаци на андрогенен дефицит наред с недовусмислено ниски концентрации на серумния общ и/или свободен тестостерон (включително при последователно измерване на серумните андрогени)(1 | ⊕⊕⊕○).

- Не се препоръчва извършването на масов скрининг за хипоандрогения в общата популация (1 | ⊕⊕○○).

- При мъже с хипогонадизъм се препоръчва определяне на гонадотропини за разграничаване на първичен от вторичен хипогонадизъм (1 | ⊕⊕⊕○), както и провеждане на допълнителни изследвания за определяне етиологията на хипогонадизма (2 | ⊕⊕○○).

Лечение на хипогонадизъм

Съгласно актуалните международни препоръки приложение на терапия с тестостерон е необходимо при мъже с хипогонадизъм с оглед развитие и поддържане на вторични полови признаци, както и за повлияване на симптомите, свързани с дефицита на тестостерон, като се отчитат съответните противопоказания.

При пациенти със забавено пубертетно развитие в резултат на хипогонадотропен хипогонадизъм следва да се прилага тестостеронова терапия за индукция на адекватна вирилизация, подобрене на сексуалната функция, нормализиране на растежа и костната маса, за избягване усложненията на хипогонадизма, както и за постигане на психологическо благополучие. Тази терапия не индуцира тестикуларен растеж и фертилитет. При желание за фертилитет следва да се започне терапия с пулсативно приложение на гонадотропин-освобождаващ хормон (помпа) или гонадотропини по съответни схеми, като по този начин се индуцира производството на тестостерон от Лайдиговите клетки и развитието на семениферните тубули и сперматогенезата. След постигане на бременност у партньорката, на пациента може да се препо-

ръча криопрезервация на биологичен материал с оглед на възможността за последващи бременности. След постигане на фертилитет, болният следва да продължи дълготрайната си хормоно-заместителна терапия с тестостерон.

При пациенти с първичен хипогонадизъм включително синдром на Клайнфелтър фертилитет е възможен много рядко, въпреки напредъка на асистираните репродуктивни технологии. При данни за хипоандрогения на пациентите следва да се включи продължителна хормоно-заместителна терапия с тестостерон.

При мъже с късно-започващ хипогонадизъм може да се употребява тестостеронова терапия, но тя не следва да бъде препоръчвана рутинно при всички мъже на възраст над 65 години с ниска концентрация на серумния тестостерон. На мъже на възраст над 65 години, които имат симптоми или състояния, свързани с тестостеронов дефицит (например ниско либидо или необяснима анемия) наред с недвусмислено ниски концентрации на тестостерона сутрин при последователни измервания, може да се предложи терапия с андрогени на индивидуален принцип, като ползите и рисковете от подобно лечение следва да бъдат подробно обсъдени с пациента. При тази група пациенти тестостероново лечение следва да се започва, когато промяната в стила на живот, редукцията на телго при обезитет и добрият контрол на съпътстващите заболявания не са успели да подобрят оплакванията.

При приложение на терапия с андрогени нивата на общия тестостерон трябва да се поддържат в средата на нормата за здрави млади мъже. След три-шест месеца следва да се преоцени съотношението полза/риск и съответно да се прецени, дали е уместно да се продължава терапията с тестостерон. Преди започване на хормонална терапия при пациентите следва да се изследват и оптимизират сърдечно-съдовите рискови фактори, като е желателно тяхното проследяване и в хода на лечението. Според актуалните урологични препоръки простатната функция и простато-специфичният антиген следва да се проследяват преди започване и по време на терапията с тестостерон.

На българския пазар са регистрирани тестостеронови медикаменти за интрамускулно и трансдермално приложение, но често изборът на медикамент се ограничава от високата цена или липсата на внос на определени препарати. Пациентите следва да знаят, че терапията с тестостерон може да подобри еректилната функция, ниското либидо, анемичния синдром, костната минерална плътност, съотношението между мускулна и мастна тъкан, както и някои депресивни симптоми. За момента няма категорични доказателства, че терапията с тестостерон може да подобри когнитивната функция, гликемичния контрол, липидния профил, чувството за умора и намалена жизненост или качеството на живот. При мъже със захарен диабет тип 2 и ниско ниво на серумен тестостерон не се препоръчва терапия с тестостерон като средство за подобряване на гликемичния контрол. Влиянието върху сърдечно-съдовата система също не е изяснено в научната литература.

Съгласно актуалните международни препоръки тестостеронова терапия не следва да се препоръчва при:

- желание за фертилитет в близко бъдеще;
- рак на гърдата;
- рак на простатата или палпируем простатен нодул/неуточнен/;
- ниво на простато-специфичен антиген (ПСА) >4 ng/mL или ниво на простато-специфичен антиген >3 ng/mL при съпътстващ повишен риск за рак на простатата (необходима допълнителна урологична оценка);
- повишен хематокрит;
- нелекувана тежка обструктивна сънна апнея;
- тежки обструктивни симптоми от страна на пикочополовите пътища;
- неконтролирана сърдечна недостатъчност;
- прекаран инфаркт на миокарда или мозъчен инсулт през последните 6 месеца;
- известна тромбофилия.

Възможните странични ефекти при приложение на тестостерон са представени на *таблица 1*.

Таблица 1. Странични ефекти при хормоно-заместителна терапия с тестостерон.

Странични ефекти, свързани с приложението на тестостерон
Еритроцитоза (хематокрит >54%)
Акне и себорея
Установяване на субклиничен простатен карцином
Растеж на метастатичен простатен карцином
Намалена сперматогенеза и инфертилитет
Нечести странични ефекти, които е възможно да са свързани с приложение на тестостерон
Гинекомастия
Загръжка на течности
Оплешивяване (фамилно)
Растеж на карцином на гърдата
Индукция или влошаване на обструктивна сънна апнея
Странични ефекти, свързани с лекарствената форма
Интрамускулни инжекции на тестостерон енантат, ципионат или ундеканоат
Болка в областта на инжекцията
Промени в настроението и либидото
Кашлица след апликация на инжекцията
Трансдермален гел или разтвор на тестостерон
Възможност за трансфер върху жени и деца при кожен контакт
Дразнене, мирис, бавно изсъхване на кожата на мястото на приложение

След започване на тестостероновата терапия е необходимо системно мониториране на лечението:

– необходима е периодична оценка, дали пациентът отговаря на лечението, дали са възникнали неблагоприятни странични ефекти и дали пациентът се съобразява със схемата на лечение;

- преди, на трети, шести и на дванадесети месец от началото на терапията, а след това ежегодно следва да се определят пълна кръвна картина /хематокрит/, простато-специфичен антиген и тестостерон /за корекция на дозата или дозовия интервал при необходимост/, необходимо е и периодично дигитално ректално изследване;

- консултация с уролог се препоръчва при: увеличение на серумната концентрация на ПСА с 1,4 ng/mL в рамките на 12 месеца след започване на тестостеронова терапия; при всяко покачване на ПСА над 4 ng/mL; при данни за простатна аномалия от физикалния преглед; при влошаване на симптомите от страна на урогениталните пътища, както и по други причини по преценка на ендокринолога;

- необходимо е да се измери костна минерална плътност на лумбалния отдел на гръбначния стълб и/или бедрена шийка след 1-2 години терапия с тестостерон при пациентите с остеопороза /лечението на остеопорозата е предмет на други ръководства/.

Препоръки за клиничната практика

• Препоръчва се приложение на терапия с тестостерон при мъже с хипогонадизъм с оглед развитие и поддържане на вторични полови признаци, както и за повлияване на симптомите, свързани с дефицита на тестостерон (1 | ⊕ ⊕ ⊕ ○).

• Не се препоръчва рутинна хормоно-заместителна терапия с тестостерон при всички мъже на възраст над 65 години с ниска концентрация на серумния тестостерон (1 | ⊕ ⊕ ○ ○). На мъже на възраст над 65 години, които имат симптоми или състояния, свързани с тестостеронов дефицит (например ниско либидо или необяснима анемия) наред с недвусмислено ниски концентрации на тестостерона сутрин при последователни измервания, може да се предложи тестостеронова терапия на индивидуален принцип, като ползите и рисковете от подобно лечение следва да бъдат подробно обсъдени с пациента (2 | ⊕ ⊕ ○ ○).

• Не се препоръчва тестостеронова терапия при мъже, планиращи фертилитет в близко бъдеще. Не се препоръчва

тестостеронова терапия също така при мъже с рак на гърдата, рак на простатата, палпируем простатен нодул, ниво на простато-специфичен антиген >4 ng/mL, ниво на простато-специфичен антиген >3 ng/mL при съпътстващ повишен риск за рак на простатата (необходима допълнителна урологична оценка), повишен хематокрит, нелекувана тежка обструктивна сънна апнея, тежки обструктивни симптоми от страна на пикочополовите пътища, неконтролирана сърдечна недостатъчност, прекаран инфаркт на миокарда или мозъчен инсулт през последните 6 месеца или при данни за тромбофилия (1 | ⊕ ⊕ ⊙ ⊙).

- При мъже с хипогонадизъм, които са започнали терапия с тестостерон, се препоръчва проследяване и оценка на състоянието и тестостероновите нива, за да се прецени, дали пациентът отговаря на лечението, дали са възникнали неблагоприятни странични ефекти, дали дозата е адекватна и дали пациентът се съобразява със схемата на лечение (CPR).

- При пациенти с хипогонадизъм, които провеждат терапия с тестостерон е необходимо периодично да се проследява състоянието на простатата, кръвната картина, костната плътност /при пациенти с остеопороза/, както и други показатели по преценка на специалиста (CPR).

Препоръки за диагноза на хипогонадизъм при мъже	Клас	Ниво
Препоръчва се диагностициране на хипогонадизъм при мъже, които имат симптоми и признаци на андрогенен дефицит наред с трайно ниски концентрации на серумния тестостерон;	I	B
Не се препоръчва рутинен скрининг за хипогонадизъм при мъжете в общата популация;	I	C

При мъже с хипогонадизъм се препоръчва определяне на гонадотропини за разграничаване на първичен от вторичен хипогонадизъм, както и провеждане на допълнителни изследвания за определяне етиологията на хипогонадизма;	II	C
Препоръки за лечение и мониториране на терапията с тестостерон при хипогонадизъм	Клас	Ниво
Препоръчва се приложение на терапия с тестостерон при мъже с хипогонадизъм с оглед развитие и поддържане на вторични полови признаци, както и за повлияване на симптомите, свързани с дефицита на тестостерон при отчитане на съответните противопоказания;	I	B
Не се препоръчва рутинна хормоно-заместителна терапия с тестостерон при всички мъже на възраст над 65 години с ниска концентрация на серумния тестостерон;	I	C
Не се препоръчва тестостеронова терапия при мъже, планиращи фертилитет в близко бъдеще. Не се препоръчва тестостеронова терапия също така при мъже с рак на гърдата, рак на простатата, палпируем простатен нодул, ниво на простато-специфичен антиген >4 ng/mL, ниво на простато-специфичен антиген >3 ng/mL при съпътстващ повишен риск за рак на простатата (необходима допълнителна урологична оценка), повишен хематокрит, нелекувана тежка обструктивна сънна апнея, тежки обструктивни симптоми от страна на пикочополовите пътища, неконтролирана сърдечна недостатъчност, прекаран инфаркт на миокарда или мозъчен инсулт през последните 6 месеца или при данни за тромбофилия;	I	C
При мъже с хипогонадизъм, които са започнали терапия с тестостерон, се препоръчва проследяване и оценка на състоянието и тестостероновите нива, за да се прецени, дали пациентът отговаря на лечението, дали са възникнали неблагоприятни странични ефекти, дали дозата е адекватна и дали пациентът се съобразява със схемата на лечение;	CPR	
При пациенти с хипогонадизъм, които провеждат терапия с тестостерон е необходимо периодично да се проследява състоянието на простатата, кръвната картина, костната плътност /при пациенти с остеопороза/, както и други показатели по преценка на специалиста.	CPR	

В заключение, ранната диагноза и лечение на пациентите с хипогонадизъм е изключително важна за предотвратяване на потенциалните усложнения и подобряване на качеството на живот. Напредването на техниките за асистирана репродукция вероятно би дало шанс за подобряване възможностите за фертилитет при някои от тези пациенти в бъдеще.

II. ФУНКЦИОНАЛНА ХИПОТАЛАМИЧНА АМЕНОРЕЯ

Нормалното функциониране на женската полова система зависи от невро-ендокринната регулация и хормоналната продукция от страна на хипоталамо-хипофизно-яйчниковата ос, както и от отговора на прицелните органи спрямо тези хормонални въздействия. Репродуктивната система се регулира изключително прецизно и много външни и вътрешни фактори като калориен дефицит, стрес и системни заболявания могат да доведат до нейната дисфункция. След неонаталния „минипубертет“ хипоталамо-хипофизно-гонадна ос се потиска от вътрешни механизми по време на детството и се реактивира през пубертета. Повишаването на телесното тегло и взаимодействието между метаболитните сигнали оказват важно влияние за активиране на хипоталамуса и повишаване секрецията на гонадотропин-освобождаващия хормон (gonadotropin-releasing hormone (GnRH)/ при девойки.

Дефиниция и причини за аменорея

Патологичната липса на менструация се означава като аменорея, като в зависимост от това, дали се касае за липса на менархе или за преустановяване на менструациите след настъпило менархе тя може да се класифицира като първична или вторична. Честотата на аменореята в общата популация е 3-4%. Въпреки че възможните причини за аменорея /и други менструални нарушения/ са изключително много, най-често се отнася за някое от следните четири патологични състояния: синдром на поликистозните яйчници, хипоталамична аменорея, хиперпролактинемия или овариална недостатъчност. Светов-

ната здравна организация (СЗО) обобщава причините за аменорея в три основни групи:

- група I – пациентки с ниска ендогенна естрогенна продукция, нормален или нисък фоликуло-стимулиращ хормон (ФСХ) /и нормален пролактин;

- група II – пациентки с нормална естрогенна продукция, нормален ФСХ и пролактин;

- група III – пациентки с ниска естрогенна продукция и висок ФСХ – констелация, насочваща към преждевременна овариална недостатъчност.

При пациентките с аменорея от група I нарушенията са в резултат от засягане на хипоталамо-хипофизната област. Туморите на хипоталамо-хипофизната област имат основно значение сред органичните причини за менструални нарушения. Големите формации може да компресират хипофизата и околните структури и да доведат до намаляване на гонадотропната секреция, както и до съпътстваща компресивна симптоматика (главоболие, зрителни нарушения, риноликворея, хипоталамусно увреждане с нарушения във вегетативните функции, инсипидизъм, притискане на хипофизарния инфундибулум с хиперпролактинемия). Микроаденомите оказват влияние основно с хормоналната си продукция като най-голямо клинично значение имат пролактиномите. Не само туморите, но и други нарушения в хипоталамо-хипофизната област като кистозни, инфилтративни, автоимунни, съдови и травматични процеси може да доведат до потискане на гонадотропната секреция. Не по-малко значение имат и ятрогенните въздействия: употреба на медикаменти, оперативни интервенции и лъчетерапия. Много рядко в клиничната практика се срещат вродени генетични мутации, обуславящи нарушения на секрецията или действието на GnRH или хипогонадотропен хипогонадизъм в рамките на различни синдроми като Prader-Willi, Lawrence-Moon, Biedl-Bardet и т.н. Освен органичните причини за аменорея поради увреждания в хипоталамо-хипофизната област менструални нарушения може да се развият и при функционални нарушения поради дисфункция в пулсативната секреция на GnRH.

Хипоталамична аменорея – особености, причини и патофизиология

Функционалната хипоталамична аменорея (ФХА) е форма на хронична ановулация, при която не се установява органична причина за оплакванията. Терминът „функционален“ предполага, че корекцията на поведенческите фактори, отговорни за състоянието може да доведе до възстановяване на овулаторната яйчникова функция. Непосредствената причина за хронична ановулация при пациентки с ФХА е функционално обусловеното намаление на GnRH, което води до намалена пулсова честота на лутеинизиращия хормон (ЛХ). Понижените нива на гонадотропините не позволяват осъществяването на нормална фоликулогенеза, докато екзогенният прием на GnRH или на гонадотропини може да възстанови овулаторната яйчникова функция.

ФХА отговаря за 25-35% от случаите на вторична аменорея при зрели жени, както и за 3% от случаите на първична аменорея, което я поставя сред най-честите репродуктивни заболявания. ФХА може да се наблюдава при различни състояния като:

- ✓ Стрес;
- ✓ Енергиен дефицит (загуба на тегло/диетични режими/ малнутриция);
- ✓ Екстремна физическа активност;
- ✓ Психологически нарушения (анорексия нервоза, булимия нервоза).

Независимо от причините, ФХА се характеризира с аномалии в секрецията или динамиката на GnRH. Енергийният дефицит (който може да настъпи независимо от промените в телесното тегло) е ключовият фактор за развитие на тези нарушения. Вероятно енергийният праг на рестрикция, при който се нарушава секрецията на GnRH, варира при отделните индивиди, като той може би е по-нисък при девоиците, които имат нужда от повече налична енергия в сравнение със зрелите жени за поддържане на нормална яйчникова функция. От друга страна ексцесивните физически натоварвания

също водят до хормонални нарушения, които може да повлияят негативно овариалната функция.

През 1997 Американският колеж по спортна медицина дефинира т.нар. "триада при спортистки" – нарушения в храненето, аменорея и остеопороза. Впоследствие триадата е актуализирана през 2007 г., за да се включи целият спектър от нарушения, свързани с енергиен дефицит, менструални нарушения и промени в костната плътност /от орторексия, дискретни менструални нарушения и ниска за възрастта костна плътност до класическата триада/.

Когато енергийната наличност намалее, се стимулират физиологични механизми, които имат за цел да намалят енергията, използвана за поддръжка на клетките, терморегулация, растеж и размножаване. По този начин се съхранява енергийният баланс с оглед оцеляване на организма, но се развиват негативни последици върху здравето. Някои спортистки намаляват наличността на енергия чрез увеличаване на енергийния разход /при усилените тренировки/ повече от енергийния прием, докато при други е намален енергийният прием при константен енергиен разход. Не са редки и случаите на гладуване, преяждане и прочистване, както и използване на медикаменти за отслабване, лаксативи и диуретици. Енергийният дисбаланс уврежда костното здраве, а комбинацията от хипоестринизъм и ниска костна плътност увеличава риска от стресови фрактури.

Енергийният дефицит води до стимулиране на производството на кортизол, потискане на тиреоидната ос с намалени нива на трийодтиронин, както и промяна в секрецията на други метаболитни фактори и хормони като лептин, грелин, растежен хормон и инсулиноподобен растежен фактор-1. Всички тези хормонални промени наред с хипоестринизма и дефицита на определени нутриенти съдействат за влошаването на костното и репродуктивното здраве.

При нервна анорексия редуцията на тегло, нарушената самооценка и страхът от напълняване се асоциират с менструални нарушения (обикновено по типа на аменорея) поради тежък енергиен дефицит. Ендокринните нарушения включват намален пулсатилитет на ЛХ, нисък естрадиол, повишени нива

на кортизол, ГСПХ и растежен хормон при потиснати инсулиноподобен растежен фактор-1, инсулин и периферни тиреоидни хормони, увеличени нива на грелин, понижени лептин и окситоцин. Често може да се установи и парциален инсулинозависим диабет поради нарушения в секрецията на вазопресин. Преобладават катаболните процеси с ускорена липолиза и глюконеогенеза с оглед поддържане на еугликемия. Дългосрочните последици зависят от възрастта на изява, като може да се стигне до забавяне на пубертетното развитие, увреждане на мускулите и костите, както и до персистиращ инфертилитет. Анорексия нервоза е заболяване, което се лекува изключително трудно и се характеризира с висока смъртност – около 9%. Поради това са много важни навременната консултация с психиатър, както и лечението на електролитните нарушения и съпътстващите органични увреждания.

Булимията е друго хранително разстройство, което се характеризира с повтарящи се епизоди на свръххранене, последвани от ограничения в храненето или други патологични методи за предотвратяване на затлъстяване, като самостоятелно предизвикано повръщане, употреба на лаксативи и диуретици, както и ексцесивни физически натоварвания. При тези пациенти обикновено има и други признаци на импулсивно поведение като злоупотреба с алкохол и наркотици, промискуитет и т.н. Булимията се съпровожда от множество невроендокринни аномалии, които обаче са по-леки отколкото тези при анорексия. При пациентки с булимия най-често се среща олигоменорея, докато аменореята е по-честа при болните с предхождащи анорексични прояви.

За разлика от посочените състояния, при които менструалните нарушения са лесно обясними, някои жени, които се хранят нормално и не спортуват активно, също може да страдат от хипоталамична аменорея. При тях ФХА се определя като идиопатична или стресово-обусловена. Стресът е понятие, което трудно може да се обясни, но още Ханс Селие акцентира върху физиологичният отговор към външни фактори, който предизвиква активация на хипоталамо-хипофизно-адреналната (ХХА) ос при потискане на репродуктивната

система. Стресът води до повишаване секрецията на кортикотропин-освобождаващ хормон, проопио-меланокортин, опиоиди и агренокортикотропен хормон (АКТХ), като това води до потискане на секрецията на GnRH. Повечето жени успяват да поддържат редовен менструален цикъл въпреки наличието на стресови изживявания, периоди на енергиен дефицит или физически натоварвания, докато други са изключително чувствителни към покачването на АКТХ и опиоидите. Различните стресори водят до различен невроендокринен отговор при различните индивиди, като физиологичният отговор към стрес може да се модулира в много ранна възраст от събития, влияещи върху чувствителността на хипоталамо-хипофизно-надбъбречната ос. При жените с ФХА обикновено аменореята се предхожда от продължителни периоди с по-леки менструални нарушения за разлика от пациентките с туморни процеси на хипоталамо-хипофизната област или други органични причини за хипогонадотропен хипогонадизъм. Скорошно проучване показва, че 13% от пациентките с хипоталамична аменорея носят мутации в гените, регулиращи онтогенезата и действието на GnRH в хетерозиготно състояние, докато такива вариации не се установяват сред здравата популация с еуменорея. Понастоящем не се препоръчва генетичен скрининг на жени с хипоталамична аменорея, освен в случаи на фамиленост за хипоталамична аменорея или идиопатичен хипогонадотропен хипогонадизъм, но възможността за органични генетични вариации следва да се има предвид при пациентки с ФХА, резистентни на конвенционална терапия.

Хипоталамична аменорея – диагноза, изследвания и диференциална диагноза

Според последните международни препоръки при девойки и жени с олигоменорея /менструален цикъл на интервал от над 45 дни/ и/или аменорея в продължение на над 3 месеца е необходима диагностична оценка в насока ФХА. Аменореята е крайната степен на функционалния хипоталамичен хипогонадизъм, като при по-леки случаи може да се наблюдават само ановулаторна еуменорея или безплодие, поради дефекти в лутеал-

ната фаза, при редовен менструален цикъл. Трябва да се има предвид, че почти половината от пациентките, които покриват критериите за нормоандрогенен вариант на поликистозен овариален синдром (т.е. олигоменорея и поликистозна морфология на яйчниците при ултразвук) може да имат и ФХА, а поликистозни яйчници се срещат често при пациентки с булимия. При ФХА аменореята е свързана с ниски серумни нива на гонадотропините и естрадиола, като в повечето случаи може да се намери и съпътстващ фактор, който да обясни оплакванията (например анамнеза за прекомерно спортуване или поднормено тегло). Възможно е да се установят анамнестични данни за емоционални кризи или излагане на стресови ситуации, като трябва да се отчита потенциалната употреба на транквиланти и седативни средства в такива случаи. Тъй като много пациентки се затрудняват да обсъждат подобни уязвими теми, е важно да се осъществява и навременна психологическа консултация и подкрепа при необходимост.

Препоръки за клиничната практика

- Препоръчва се на клиницистите да поставят диагнозата ФХА само след изключване на анатомични или органични причини за аменореята (CPR).

- Препоръчва се диагностична оценка в насока ФХА при девойки и жени с олигоменорея /менструален цикъл на интервал от над 45 дни/ и/или аменорея в продължение на над 3 месеца (2| ⊕ ⊕ ○○).

- Препоръчва се скрининг на пациентките с ФХА за психологически стресори (2| ⊕ ⊕ ⊕ ○).

По време на физикалния преглед следва да се оцени пубертетното развитие, развитието на вторичните полови белези, като се търсят насочено признаци на хипоестринизъм – недоразвити млечни жлези, бледи ареоли и мамили, маточна хипоплазия, евнухоидни пропорции и други. Тежестта на симптомите се определя от продължителността на хипоестрогенизма. Необходимо е също да се изследват антропометричните показатели, както и да се търсят специфични симптоми

като галакторея, струма, акантоза, хирзутизъм, акне, клиторомегалия, зрителни нарушения, неврологични симптоми и т.н. При необходимост следва да се направи подробен очен преглед (фундоскопия и периметрия) и да се смене неврологичен статус. При ФХА може да се налице допълнителни симптоми като брадикардия, студени крайници, диселектролитемия и дермални прояви на хиперкаротенемия.

Тъй като ФХА е диагноза на изключване, при всички случаи на менструални нарушения и симптоми на хипоестринизъм трябва да се изключи органична причина за оплакванията със съответни биохимични, хормонални и образни изследвания. Съобразно актуалните международни препоръки при девойки и жени със съмнение за ФХА е необходимо да се извършат подробни лабораторни тестове, чрез които да се изключи бременност, както и органична системна патология /човешки β -хорионгонадотропин, пълна кръвна картина, електролити, глюкоза на гладно, урея, креатинин, чернодробни ензими, при необходимост ниво на бикарбонати и маркери за възпаление/. Като част от първоначалната ендокринна оценка на пациентки със съмнение за ФХА, се препоръчва да се направят следните лабораторни изследвания съобразно преценката на клинициста и конкретния случай: серумен ТСХ, свободен Т4, пролактин, ЛХ, ФСХ, естрадиол и анти-Мюлеров хормон. При клинични данни за хиперандрогения следва да се определят общ тестостерон и дехидроепиандростерон, а при съмнение за късна форма на вродена надбъбречна недостатъчност и ниво на 17-хидроксипрогестерон в 8 часа.

За оценка на ендогенната естрогенизация е необходимо провеждане на гестагенен тест, който при ФХА е най-често отрицателен поради тежкия хипоестринизъм. Това е особено важно при диференциалната диагноза на синдрома на поликистозните яйчници, тъй като в последния случай гестагенният тест обикновено е положителен. При жени с първична аменорея, появата на кръвене след спиране на гестагена предполага проходимост на външния генитален тракт – интактна матка, цервикс и вагина. При негативен гестагенен тест следва да се проведе тест с естрогени и гестагени. Липсата на кръвене

след неговото приложение насочва към неендокринна причина за аменореята – например вродени или придобити нарушения на Мюлеровите структури, вагинален септум, неперфориран химен и т.н.

В определени случаи се налага и провеждане на GnRH тест. Намалена стимулация на гонадотропините в хода на теста се наблюдава при хипофизна увреда, забавен пубертет, хронични хипоталамични нарушения, както и след прилагане на екзогенни стероиди. Бурна реакция на гонадотропините при теста може да се установи при синдром на поликистозните яйчници, както и при преждевременна яйчникова недостатъчност. За съжаление този тест не може да разграничи напълно хипоталамусните от хипофизните нарушения при потиснат или липсващ отговор към GnRH. Хроничната липса на GnRH-стимулация води до атрофия на гонадотропните клетки в хипофизата, поради което за нейната адекватна стимулация може да се наложи продължителна пулсативна употреба на GnRH.

При ФХА е необходимо провеждане на образни изследвания като трансабдоминално или трансвагинално ултразвуково изследване на малък таз, а при съмнение за Мюлерови или други аномалии – и на други образни изследвания (КТ/МРТ) на същата област. ЯМР на хипоталамо-хипофизната област е показан по преценка на клинициста при жени с необясним хипогонадотропен хипогонадизъм, както и при жени със суспектни за пространство-заемащ процес хормонални показатели, неврологична или очна симптоматика. Обратно, в някои случаи не е необходимо допълнително уточняване, ако хипогонадотропният хипогонадизъм е лесно обясним (анамнеза за тежък хранителен дефицит, стрес или ексцесивни физически натоварвания), но това също следва да се прецени от клинициста според индивидуалния случай.

Съобразно актуалните международни препоръки определяне на изходна костна минерална плътност (BMD), измерена чрез двуенергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA) е необходимо при жени с аменорея над шест месеца или по-рано при пациентки с тежък енергиен дефицит или анамнеза за фрактури. При ниска BMD следва да се измерят нивата на серумния 25-

хидроксивитамин D, за да се изключи дефицит на витамин D. Спортистките трябва целенасочено да се изследват за „триадата при спортистки“, като изследване за костна плътност е уместно при тези с умерен или висок риск от развитие на подобно усложнение съобразно актуалните спортни консенсуси. Целта на остеодензитометрията е да се идентифицират жените с редуцирана костна маса и повишен риск от фрактури, както и да се мониторира ефекта от лечението. Клиницистите трябва по-внимателно да наблюдават хранителния прием и състоянието на скелета при жени с изходен Z-score равен или по-малък от -2,0 за всеки скелетен участък, като границата за спортисти е по-ниска поради очакваната по-висока костна плътност при системни физически натоварвания (Z-score: -1,0). Следва да се подчертае, че костната загуба при хипоталамична аменорея в контекста на анорексия нервоза, както и при спортна аменорея не е еквивалентна на тази при изолиран естрогенен дефицит вследствие на преждевременна овариална недостатъчност или друга форма на „чист“ хипогонадизъм, тъй като в последния случай не се наблюдават съпътстващи ендокринни промени като хиперкортизолемия, понижен инсулиноподобен растежен фактор-1 и други промени в ендокринната среда.

След като клиницистите поставят диагноза ФХА, те следва да проведат обучение на пациентките относно различните типове менструални промени, които може да възникнат по време на възстановителната фаза. Пациентките трябва да знаят, че тези нарушения в менструацията не изискват незабавна оценка, както и че менструалните нарушения не изключват възможността за спонтанна бременност.

Препоръки за клиничната практика

- Препоръчва се на клиницистите да снемат подробна лична и фамилна анамнеза на пациентките със съмнение за ФХА с акцент върху диетата, симптомите на хранителни разстройства, физическите упражнения и спортните тренировки, персоналните нагласи като перфекционизъм и голяма нужда от

социално одобрение, колебанията на телесното тегло, съпътстващите стресори, промените в менструалния цикъл; наличието на фрактури; както и възможността за злоупотреба с различни субстанции и медикаменти (CPR).

- При пациентки със съмнение за ФХА е необходимо да се изключи бременност, както и да се осъществи пълен физикален преглед, включително гинекологичен, за да се изключи органична причина за аменореята. Необходимо е да се проведат подробни биохимични и хормонални изследвания, включително гестагенен тест, а при необходимост и други специфични тестове и образни изследвания (1 | ⊕ ⊕ ⊕ ○).

- МРТ на главен мозък и хипофиза се препоръчва на девойки и жени с предполагаема ФХА и анамнеза за: тежко или персистиращо главоболие; упорито повръщане, което не е самоиндуцирано; промяна в зрението, жаждата или уринирането без известна друга причина; неврологични симптоми; клинични признаци и/или лабораторни резултати, които предполагат хипопитуитаризъм и/или хипофизен хормонален ексцес (1 | ⊕ ⊕ ⊕ ○), както и в други случаи по преценка на клинициста.

- Препоръчва се провеждане на базално измерване на костна минерална плътност чрез DXA при девойки и жени с аменорея повече от 6 месеца, както и по-рано в случай на анамнеза или съмнение за повишена крехкост на костите, тежък хранителен дефицит и/или други състояния на енергиен дефицит (2 | ⊕ ⊕ ⊕ ○).

Лечение на функционална хипоталамична аменорея и съпътстващите усложнения

Лечението на ФХА, при която по дефиниция няма органично нарушение, цели:

- да коригира аменореята и съответно инфертилитета,
- да преодолее естрогенния дефицит, който обуславя понижаване на костната плътност и опасност от фрактури, сексуална дисфункция и генитоуринарни симптоми (вагинална сухота и диспареуния);
- успоредно с това е необходимо да се повлияят състоянията на тревожност и разстройства на настроението, които

се наблюдават често при жени с ФХА, като затова е необходима колаборация с психолог или психиатър.

Съобразно актуалните международни препоръки на незабавно стационарно лечение подлежат пациентките с ФХА и тежка брадикардия, хипотония, ортостаза и/или електролитен дисбаланс. Най-често това са пациентки с анорексия нервоза.

При девойки и жени с ФХА се препоръчва коригиране на енергийния дисбаланс, за да се подобри хипоталамо-хипофизно овариалната функция, но това изисква промяна в поведението. Възможностите за подобряване на енергийния баланс включват повишена консумация на калории и/или подобро хранене и/или намалена физическа активност, като обикновено се налага да се увеличи телесното тегло. Възстановяването на овариалната функция е бавно, като аменореята може да се загържи и след адекватно повлияване на факторите, които са я провокирали. Регуларизация на менструалния цикъл може да се очаква след поне 6 до 12 месечен период на стабилизация на телесното тегло. Успешното лечение на „триадата при спортистки“ изисква увеличаване на енергийния прием или намаляване на енергоразхода. Трудно е да се оцени оптималната енергийна наличност, но увеличение на теглото с 2кг или 10% редуция на натоварванията може да възстанови менструациите и да увеличи костната минерална плътност с до 5% за година.

Лечението на стрес-индуцирана ФХА е много по-трудно отколкото това при аменорея в резултат на ясни и потенциално обратими патологични причини като тежък енергиен дефицит или прекомерно спортуване. Пациентките с ФХА (независимо от причината) често се отличават с характерен психологически профил, включващ склонност към перфекционизъм, депресивна симптоматика, ниска самооценка, нужда от социално одобрение и абнормно отношение към храненето. В тези случаи когнитивната поведенческа терапия може да доведе до идентифициране на потенциалните стресори и маладаптивно поведение и да предостави на пациентките техники за справяне със стресовите фактори. Това може да доведе

до намаляване на повишените кортизолови концентрации и да нормализира репродуктивната функция при част от жените с ФХА.

Въпреки че понякога хормоналната терапия може да създаде фалшиво чувство за здраве у жените с ФХА и да замаскира последиците на енергийния дефицит поради редовните псевдоменструации, този тип лечение следва да се обмисли според международните препоръки при жени с ФХА, които не са постигнали възобновяване на менструацията след 6 до 12 месеца нефармакологична терапия. Препоръчва се употреба на физиологична хормонална терапия със 17-бета-естрадиол, а не фармакологична - с орални контрацептиви /и етинилестрадиол/ с оглед повлияване на ниската костна плътност. Обикновено се използват трансдермални естрогенни пластички в комбинация с цикличен микронизиран прогестерон за ендометриална протекция, но може да се употребяват и други прогестеронови препарати. Костната плътност може да се влоши дори след 6 до 12 месеца аменорея, поради което е уместно хормонална заместителна терапия (ХЗТ) да се включи за кратко при недостатъчен ефект на нефармакологичните интервенции върху овариалната функция. Трябва да се има предвид, че ХЗТ не може да предпази костното здраве в случай на персистиращ енергиен дефицит.

Не се препоръчва използване на бифосфонати, денозумаб, тестостерон или лептин за подобряване на костната минерална плътност при девойки и жени с ФХА. В редки случаи при жени с ФХА може да се допусне краткотрайна употреба на рекомбинантен паратхормон при забавено лечение на фрактури и много ниска костна минерална плътност.

Основно усложнение при ФХА е инфертилитетът в резултат на хроничната ановулация. Актуалните международни препоръки са категорични, че терапия за индукция на овулацията не трябва да се започва, докато пациентката не постигне здравословно тегло и не разбере необходимостта от адекватен калориен внос, поради повишен риск от преждевременно раждане, фетални и неонатални усложнения. Ето защо терапия на първи избор при жени с ФХА в резултат на енерги-

ен дефицит е повишаването на калорийния прием, което може да бъде достатъчно ефективно за възстановяване на овулацията. Постигането на нормоестрогенемия при липса на овулация позволява лечение с кломифен цитрат. Препоръчва се клиницистите да индуцират овулация само при жени с ФХА, които са с индекс на телесна маса най-малко $18,5 \text{ kg/m}^2$ и само след опит за нормализиране на енергийния баланс. Ановуляторното безплодие, свързано с ФХА, може да бъде преодолено с пулсативно приложение на GnRH или екзогенен прием на гонадотропини. Като се има предвид минималния потенциал за увреждане, лекарите може да обмислят изпитване на когнитивна поведенческа терапия при жени с ФХА, които желаят да забременеят, тъй като това лечение би могло да възстанови овулаторните цикли и плодовитостта без необходимост от медицинска намеса.

Препоръки за клиничната практика

- На незабавно стационарно лечение подлежат пациентките с ФХА и тежка брадикардия, хипотония, ортостаза и/или електролитен дисбаланс (1 | ⊕⊕⊕○).

- При девойки и жени с ФХА се препоръчва коригиране на енергийния дисбаланс, за да се подобри хипоталамо-хипофизно овариалната функция, но това изисква промяна в поведението. Възможностите за подобряване на енергийния баланс включват повишена консумация на калории и/или подобро хранене и/или намалена физическа активност, като обикновено се налага да се увеличи телесното тегло (1 | ⊕⊕⊕○).

- Въпреки че понякога хормоналната терапия може да създаде фалшиво чувство за здраве у жените с ФХА и да замаскира последиците на енергийния дефицит поради редовните псевдоменструации, този тип лечение следва да се обмисли според международните препоръки при жени с ФХА, които не са постигнали възобновяване на менструацията след 6 до 12 месеца нефармакологична терапия (2 | ⊕⊕○○). Препоръчва се употреба на физиологична хормонална терапия със 17-бета-естрадиол и цикличен прогестин.

- При пациентки с ФХА, които желаят да забременеят, след провеждане на пълни изследвания, съобразени с желанието за фертилитет, се препоръчва:

- индукция на овулацията чрез пулсативно приложение на GnRH или екзогенен прием на гонадотропини;

- опит за лечение с кломифен цитрат за индукция на овулацията, ако пациентката има достатъчно високо ниво на ендogenous естрогени;

- като се има предвид минималния потенциал за увреждане, може да използва и когнитивна победенческа терапия в опит за индуциране на спонтанна овулация (2| ⊕○○○).

- Препоръчва се клиницистите да индуцират овулацията само при жени с ФХА, които са с индекс на телесна маса най-малко 18,5 kg/m² и само след опит за нормализиране на енергийния баланс поради риск от усложнения на бременността (2| ⊕⊕○○).

- Не се препоръчва използване на бифосфонати, генозумаб, тестостерон или лептин за подобряване на костната минерална плътност при девойки и жени с ФХА (2| ⊕⊕○○). В редки случаи при жени с ФХА може да се допусне краткотрайна употреба на рекомбинантен паратхормон при забавено лечение на фрактури и много ниска костна минерална плътност (2| ⊕○○○).

Последиците на естрогенния дефицит може да засегнат не само репродуктивната и костната система, но и сърдечно-съдовия риск и склонността към сърдечно-съдови заболявания в по-късна възраст. Често жените с ФХА не оценяват дълготрайните последици на състоянието си. Затова основна задача на медицинските специалисти е да разясняват последиците на енергийния дефицит и хроничната аменорея на пациентките. Поради сложността на терапията при тези болни често е необходимо наблюдението и лечението да се осъществяват от мултидисциплинарни екипи от различни специалисти – ендокринолог, акушер-гинеколог, диетолог, психолог, психиатър и др.

Препоръки за диагноза на ФХА	Клас	Ниво
<p>Диагнозата ФХА следва да се има предвид при жени с олигоменорея или аменорея, като тази диагноза може да се постави само след изключване на анатомични или органични причини за оплакванията.</p>	II	C
Препоръки за клинична, лабораторна и инструментална оценка при ФХА	Клас	Ниво
<p>На пациентки със съмнение за ФХА се препоръчва снемане на подробна лична и фамилна анамнеза с акцент върху диетата, симптомите на хранителни разстройства, физическите упражнения и спортните тренировки, персоналните нагласи като перфекционизъм и голяма нужда от социално одобрение, колебанията на телесното тегло, съпътстващите стресори, промените в менструалния цикъл; наличието на фрактури; както и възможността за злоупотреба с различни субстанции и медикаменти.</p>	CPR	
<p>При пациентки със съмнение за ФХА е необходимо да се изключи бременност, както и да се осъществи пълен физикален преглед, включително гинекологичен, за да се изключи органична причина за аменореята. Необходимо е да се проведат подробни биохимични и хормонални изследвания, включително гестагенен тест, а при необходимост и други специфични тестове и образни изследвания.</p>	I	B
<p>МРТ на главен мозък и хипофиза се препоръчва на девойки и жени с предполагаема ФХА и анамнеза за: тежко или персистиращо главоболие; упорито повръщане, което не е самоиндуцирано; промяна в зрението, жаждата или уринирането без известна причина; неврологични симптоми; клинични признаци и/или лабораторни резултати, които предполагат хипопитуитаризъм и/или хипофизен хормонален експес, както и в други случаи по преценка на клинициста.</p>	I	B
<p>Препоръчва се провеждане на базално измерване на костна минерална плътност чрез DXA при девойки и жени с аменорея повече от 6 месеца, както и по-рано в случай на анамнеза или съмнение за повишена крехкост на костите, тежък хранителен дефицит и/или други състояния на енергиен дефицит.</p>	II	B

Препоръки за терапия при ФХА	Клас	Ниво
На незабавно стационарно лечение подлежат пациентките с ФХА и тежка брадикардия, хипотония, ортостазна и/или електролитен дисбаланс.	I	B
При жени с ФХА се препоръчва коригиране на енергийния дисбаланс, за да се подобри хипоталамо-хипофизно овариалната функция; това често изисква победенческа промяна. Възможностите за подобряване на енергийния баланс включват повишена консумация на калории и/или подобро хранене и/или намаляване на физическата активност.	I	B
Въпреки че понякога хормоналната терапия може замаскира последиците на енергийния дефицит поради редовните псевдоменструации, този тип лечение следва да се обмисли при жени с ФХА, които не са постигнали възобновяване на менструацията след 6 до 12 месеца нефармакологична терапия. Препоръчва се употреба на физиологична хормонална терапия със 17-бета-естрадиол и цикличен прогестин.	II	C
При пациентки с ФХА, които желаят да забременеят, след провеждане на пълни изследвания, съобразени с желанието за фертилитет, се препоръчва: <ul style="list-style-type: none"> - индукция на овулацията чрез приложение на екзогенни гонадотропини; - опит за лечение с кломифен цитрат за индукция на овулацията, ако пациентката има достатъчно високо ниво на ендогенни естрогени; - като се има предвид минималния потенциал за увреждане, може да използва и когнитивна поведенческа терапия в опит за индуциране на спонтанна овулация. 	II	C
Препоръчва се клиницистите да индуцират овулация само при жени с ФХА, желаещи бременност, които са с индекс на телесна маса най-малко 18,5 kg/m ² и само след опит за нормализиране на енергийния баланс, поради повишения риск от фетални компликации.	II	C

III. СИНДРОМ НА ПОЛИКИСТОЗНИТЕ ЯЙЧНИЦИ

Поликистозният овариален синдром (ПКОС) е едно от най-значимите заболявания при жени в репродуктивна възраст, като неговата честота варира в различните популации и при използване на различни критерии. Въпреки че диагнозата се поставя обикновено при млади жени, ПКОС може да оказва негативно влияние върху здравето, фертилитета и качеството на живот в различни периоди от живота на пациентките.

Дефиниция на ПКОС

Разработваните определения за диагноза на ПКОС включват сходни критерии, но поставят различна тежест върху тяхната значимост. Определението на Националния институт за здраве в САЩ от 1990г. акцентира върху необходимостта от едновременно наличие на хиперандрогенизъм и хронична ановулация при пациентките със синдрома. Обратно т. нар. *Ротердамски критерии* са по-широки и определят като равнопоставени фактори наличието **на клиничен или биохимичен хиперандрогенизъм, хронична ановулация и поликистозни яйчници, като съчетаването на всеки два от тях позволява диагностициране на синдрома при липса на други причини за оплакванията.** Съгласно други научни групи комбинацията само от хронична ановулация и поликистозни яйчници не следва да се интерпретира като вариант на ПКОС. Въпреки това, според последните широко-консенсусни международни препоръки, *Ротердамските критерии остават основни за диагностициране на ПКОС при зрели жени.*

Критериите за ПКОС в адолесцентната възраст се различават от тези при зрелите жени, тъй като много от признаците на синдрома може да се срещнат при нормалното пубертетно развитие.

При перименопаузални и постменопаузални пациентки диагнозата ПКОС може да се подозира при дългогодишна анамнеза за синдрома или данни за персистираща от млада възраст

олигоменорея в комбинация с хиперандрогения и/или поликистозни яйчници. Следва да се има предвид обаче, че появата de novo на прогресиращ хирзутизъм при постменопаузални жени често е белег на андроген-продуциращ тумор или овариална хипертекоза, които следва да бъдат диагностицирани своевременно.

Клинични фенотипи и особености на клиничните прояви при ПКОС

При приложение на Ротердамските критерии може да се идентифицират **четири отделни фенотипа на ПКОС**, които вероятно са свързани с различен риск по отношение на метаболитните и репродуктивните последици на синдрома:

- *клинична или биохимична хиперандрогения, хронична ановулация и ехографски данни за поликистозни яйчници;*
- *клинична или биохимична хиперандрогения и хронична ановулация;*
- *хронична ановулация и поликистозни яйчници без хиперандрогения /нормоандрогенен ПКОС/;*
- *клинична или биохимична хиперандрогения и ехографски данни за поликистозни яйчници /овулаторен ПКОС/.*

Проучвания в българската популация показват, че честотата на тези фенотипи сред българките е съответно 58,6%, 11,4%, 10,0% и 20,0%, като пациентките с хиперандрогения се отличават с по-изразено затлъстяване и по-тежка инсулинова резистентност в сравнение с пациентките с по-леки фенотипни варианти.

При оценка на пациентките за наличие на **хиперандрогения** трябва да се имат предвид някои особености по отношение както на клиничните, така и на биохимичните характеристики.

При съмнение за ПКОС е необходимо да се сменя подробна анамнеза и да се извършва подробен физикален преглед, като насочено следва да се търсят признаци като акне, алопеция и/или хирзутизъм при зрели жени, както и наличие на тежко акне и/или хирзутизъм при девойки. За оценка на хирзутизма

може да се използва модифицираната скала на Ferriman Gallwey, която следва да съобразява с етническата принадлежност на пациентките. Основните проблеми, свързани с оценката на хирзутизма произлизат от липсата на норми, базирани на гостатъчно големи групи от различен етнически произход, както и от неминуемата субективност на оценката от страна на всеки специалист. Освен това повечето пациентки вече са използвали различни методи за отстраняване на окосмяването преди консултацията с ендокринолог, което може да направи оценката на хирзутизма неточна или дори невъзможна в отделни случаи.

Визуалната скала на Ludwig е предпочитана за определяне степенята на алопеция, докато за акне няма общоприет метод за оценка, което също може да затрудни проследяването на състоянието в динамика.

Общият тестостерон е основният циркулиращ активен андроген, поради което изследването му е задължително при пациентки със съмнение за хиперандрогения. Неговото определяне е изключително важно за идентифицирането на андроген-секретиращи тумори, особено при анамнеза за бързо прогресираща клинична вирилизация. Трябва да се има предвид обаче, че някои хормон-продуциращи тумори може да показват бавна прогресия и съответно – не толкова изразена клинична картина. Съществена диагностична информация носи също така определянето на глобулина, свързващ половите хормони (ГСПХ). Той се използва за изчисляване на свободен тестостерон и свободен андрогенен индекс, но има и самостоятелно значение като маркер за инсулинова резистентност, както и като предиктор за развитие на метаболитни нарушения. Определяне на ГСПХ и съответно изчисляване на нивата на свободния тестостерон се налага най-вече при пациентки с нормален общ тестостерон при съмнение за ПКОС. Свободният тестостерон е по-чувствителен показател за андрогенен ексцес в сравнение с общия тестостерон, докато измерването на други андрогени при ПКОС има относително слаба диагностична дейност. За най-точна оценка на общия и свободния тестостерон следва да се използват висококачествени (например хроматографски) методи, когато това е възможно.

Установяването на биохимична хиперандрогения е най-важно в случай на липсващи или несигурни клинични симптоми. Интерпретирането на нивата на серумните андрогени трябва да се съобрази с референтните граници на използваната лаборатория, тъй като са възможни големи различия между отделните лаборатории.

Хроничната ановулация и менструалните нарушения са друг основен признак на ПКОС, но клиничните данни следва да се съпоставят с възрастта на пациентката. В първата постменархеална година менструалните нарушения се считат за нормален етап от пубертетния преход. В последващите две години регулизиране на менструалния цикъл също не се очаква при всички здрави девойки, поради което за норма се приема наличието на менструации в рамките на 21 до 45 дни. Едва три години след менархе може да се очаква редовен менструален цикъл при девойките на периоди от 21 до 35 дни, както при зрелите жени. Липсата на менархе три години след телархе или при календарна възраст 15 години налага диагностично уточняване. При зрелите жени менструален цикъл на повече от 35 дни доказва хронична ановулация, без да са необходими други тестове. Редовните менструални цикли обаче не винаги са овулаторни, поради което при съмнение за хронична ановулация следва да се определят нивата на серумния прогестерон (на 21 ден или 7 дни преди очакваната менструация). Може да се използват и алтернативни методи като например измерване на базална температура, но те не са толкова информативни за оценка на лутеиновата фаза.

Според класическите представи, яйчниците при ПКОС са уголемени с множество малки антрални фоликули, разположени по периферията поради хиперплазиране на стромата в централната им част. Вероятно развитието на фоликулите протича нормално до средноантрален стадий, след което прекъсва, като по-голямата част от фоликулите претърпява атрезия. Фоликулите при ПКОС се характеризират с изтъняване на гранулозния слой и хиперплазия на тека клетките, което се свързва с увеличената андрогенна продукция. След спиране на развитието в средноантрална фаза фоликулите натрупват

допълнително фоликуларна течност, което придава кисти-чен вид на яйчника. Наличието на 20 или повече фоликула в яйчника и/или обем от 10 ml или повече на поне един от яйчниците, при липса на доминантен фоликул, корпус лутеум или яйчникови кисти следва да се използва като **ехографски белег за поликистозни яйчници**. Броят на установените фоликули обаче зависи от качеството на използваната ултразвукова апаратура. Затова при работа с по-стара технология може да се използва като критерий само яйчниковият обем (≥ 10 ml). При пациентки с нередовен менструален цикъл и хиперандрогения не е необходим ултразвук на яйчниците за доказване на диагнозата ПКОС, но ултразвуковото изследване може да идентифицира точния фенотип.

Ултразвуково изследване не трябва да се използва за диагностициране на ПКОС при девойки, както и при пациентки, във фаза на възстановяване от функционален хипогонадотропен хипогонадизъм, поради високата честота на мултифоликуларни яйчници в такива периоди от живота. Серумните нива на анти-Мюлеров хормон не може да се използват на този етап като сурогатен маркер за оценка в насока поликистозни яйчници, но проучванията в тази насока продължават. Също така съотношението ЛХ/ФСХ често е повишено при пациентки с ПКОС, но то не може да се прилага като критерий за диагностициране на синдрома.

Инсулиновата резистентност е често срещана както сред обезните жени, така и сред пациентките с ПКОС и нормално тегло, въпреки че също не е сред критериите за диагноза на синдрома. Счита се, че инсулиновата резистентност и последващата компенсаторна хиперинсулинемия може да потенцират хиперандрогенията при ПКОС. При жените с ПКОС вероятно е налице намалено тирозинкиназно автофосфорилиране на инсулиновия рецептор при увеличена серинкиназна активност. Това води до намалена експресия на глюкозни транспортери и инсулинова резистентност, но потенцира активността на ензими в яйчника и надбъбречните жлези, които са необходими за андрогенния синтез. Инсулинът може да индуцира пряко тека клетъчната андрогенна продукция,

но също така хиперинсулинемията увеличава както амплитудата, така и честотата на ЛХ пулсовете. Намаляването на инсулина от своя страна може да доведе до редукция на андрогенните нива при жени с ПКОС. Затлъстяването е допълнителен фактор, който може да провокира инсулинова резистентност и да влоши симптоматиката при пациентките със синдрома. Клиничен белег на хиперинсулинемия е наличието на аcanthosis nigricans, който се среща при 5 до 50% от жените с хиперандрогения в зависимост от тежестта на метаболитните нарушения.

Препоръки за клиничната практика

- При пациентки на възраст ≥ 18 години се препоръчва използването на Ротердамските критерии за ПКОС – наличие на два от следните три критерия (хронична ановулация, клинична и/или биохимична хиперандрогения, поликистозни яйчници при ултразвуково изследване), след изключване на други възможни причини за оплакванията (1 | ⊕⊕⊕○).

- При всички жени с ПКОС трябва да се прави оценка на рисковите фактори за сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) включително отклонения в липидните показатели и възлехи-гратната обмяна (CPR);

Диференциална диагноза на ПКОС

Всички консенсуси, фокусирани върху ПКОС, представят синдрома като **диагноза на изключване**. Винаги преди да се диагностицира ПКОС е необходимо да се изключат тиреоидна дисфункция, хиперпролактинемия, функционална хипоталамична аменорея, преждевременна овариална недостатъчност и късна форма на вродена надбъбречна хиперплазия поради относително по-голямата им честота в популацията със съответни изследвания. По-рядко, при съпътстваща клинична симптоматика, следва да се изключат и други патологични състояния, които може да протичат с белези на хиперандрогения или нарушения в менструалния цикъл като синдром на Кушинг, овариална хипертекоза, акромегалия и др. Следва да

се има предвид и употребата на съпътстващи медикаменти, които може да модулират концентрациите на серумните андрогени, както и нивата на ГСПХ.

Последици и усложнения на ПКОС

ПКОС води до увеличен риск от **метаболически синдром**, нарушен глюкозен толеранс, захарен диабет тип 2 и гестационен диабет. Рискът от сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) при жени със синдрома не е точно определен, но честотата на рисковите фактори за ССЗ при пациентките е значително увеличена. Увеличената мастна тъкан при някои пациентки с ПКОС може значително да потенцира ранната поява на метаболически нарушения. Гликемичният статус, както и други основни сърдечно-съдови фактори /фамилна анамнеза за рано сърдечно-съдово заболяване, тютюнопушене, наличие на артериална хипертония, обструктивна сънна апнея, дислипидемия, затлъстяване/следва да бъдат оценени изходно при всички жени, диагностицирани с ПКОС. Преоценка трябва да бъде извършена впоследствие на всеки една до три години в зависимост от наличието на други рискови фактори. При наличие на рискови фактори като тютюнопушене, затлъстяване, липса на физическа активност, дислипидемия, артериална хипертония и/или нарушен глюкозен толеранс, пациентките с ПКОС трябва да бъдат разглеждани като жени с повишен риск от ССЗ.

Необходимо е изследване на липиден профил, кръвна захар на гладно, провеждане на стандартен орален глюкозотолерантен тест (ОГТТ) и/или определяне на HbA_{1c} в зависимост от случая. ОГТТ със 75g глюкоза трябва да се препоръчва на всички жени с ПКОС, които планират бременност или търсят лечение за инфертилитет предвид високия риск от хипергликемия по време на бременността и произтичащите от това усложнения.

Хроничната ановулация при ПКОС предполага системен дефицит на прогестерон в условия на нормални или повишени естрогени. Неопозираният хиперестринизъм може да доведе до пролиферация на ендометриума и развитие на ендометриален карцином. Относителният риск от ендометриален карцином

е значимо по-висок при жените с ПКОС в сравнение със здравите жени. При клинична суспекция е необходимо да се проведат задълбочени гинекологични изследвания особено при наличие на допълнителни рисков фактори като продължителна аменорея, неясно генитално кървене или наднормено тегло. Не са известни методи за оптимална превенция на ендометриалната хиперплазия и рака на ендометриума, но при жени с аменорея над три месеца е уместно включване на гестагени или орални контрацептиви.

ПКОС оказва неблагоприятно въздействие върху **качеството на живот** при пациентките. Те също така често страдат от афективни разстройства, като не винаги депресивната симптоматика може да се обясни с конкретни провокиращи фактори като затлъстяване, кожни промени или инфертилитет. Затова в клиничната практика е уместно да се осъществява скрининг за суспектни симптоми при девойки и жени с ПКОС, като при необходимост на пациентките следва да се препоръчва консултация с психолог или психиатър. При възможност употребата на психофармакологични средства следва да се избягва, но когато е наложителен прием на медикаменти, трябва да се избират препарати, които не повлияват телесното тегло и не влошават симптомите на ПКОС. ПКОС може да се свърже още с психосексуална дисфункция, нарушения във възприемането на тялото, както и с повишена честота на хранителни разстройства. При суспектни симптоми пациентките трябва да се насочват към съответни специалисти.

Терапия на ПКОС

Лечението на PCOS е симптоматично и следва да бъде индивидуализирано спрямо целите на всяка отделна пациентка. Различни терапевтични подходи може да бъдат прилагани при менструални нарушения, инфертилитет, симптоми на хиперандрогения или лечение на обезитет и метаболитни нарушения. Въпреки това, е важно на всички пациентки с ПКОС да се препоръчва промяна в стила на живот, включваща здравословен хранителен режим и регулярна двигателна активност с цел поддържане на нормално тегло, оптимизиране на хормо-

налната среда и подобряване качеството на живот. Промяната в стила на живот е ключовият терапевтичен подход при пациентките с ПКОС и безитет, като тя следва да включва редуциращ диетичен режим, повишена двигателна активност и стратегии за победенческа промяна.

ПКОС се характеризира с развитие на порочен кръг, при който андрогенният ексцес благоприятства натрупването на висцерална мастна тъкан, а висцералното затлъстяване влошава инсулиновата резистентност. Компенсаторно повишената инсулинова секреция допълнително влошава хиперандрогенията чрез въздействие върху хипоталамо-хипофизната регулация, както и чрез пряк ефект на нивото на яйчниците. Поради това редукцията на тегло и подобряването на инсулиновата чувствителност може да разрушат този порочен кръг и да подобрят както метаболитните, така и репродуктивните нарушения при пациентките.

Следва да се поставят постижими цели – за успех се счита редукцията на тегло с 5-10% в рамките на 6 месеца, като пациентките следва да се мониторират в дългосрочен план. За да може да се осигури придържане на пациентите към здравословния начин на живот е необходимо адекватно повлияване на съпътстващите психологични фактори като депресивни и тревожни симптоми, нарушения във възприемането на собственото тяло и хранителни разстройства. Оценката по отношение на затлъстяването трябва да се базира върху промените в индекса на телесна маса и обиколката на талията, но трябва да се има предвид, че здравословният начин на живот може да допринесе за по-добро здраве и по-добро качество на живота дори при липса на значима загуба на тегло. В комплексната терапия следва да се включат когнитивни победенчески подходи, които да подобрят мотивацията на пациентките.

На пациентките с ПКОС не се препоръчва специфична диета, уместно е те да спазват общите правила за здравословно хранене, утвърдени в практиката. Необходимо е да се избягва заседналият начин на живот, да се достигат ежедневно препоръчаните 10 000 крачки, както и да се извършват допълнителни физически натоварвания в зависимост от възрастта и

общото здравословно състояние на болните.

Фармакологичната терапия при пациентките с ПКОС, нежелаещи фертилитет, е насочена към повлияване на кожните прояви на хиперандрогенията и нарушенията в менструалния цикъл. Лечение с орални контрацептиви (ОК) се препоръчва на жени с ПКОС като средство на първа линия за лечение на признаците на хиперандрогения и/ или за повлияване на менструалните нарушения. Лечение с циклични прогестини също може да се прилага при някои жени с менструални нарушения. Употребата на орални контрацептиви е много ефективна по отношение на симптомите на хиперандрогения. Гестагенната компонента на ОК потиска ЛХ-зависимата овариална продукция на тестостерон и андростендион. Етинилестрадиолът увеличава нивата на ГСПХ, което води до намаляване на свободния тестостерон в периферната циркулация. Същевременно ОК може да доведат до потискане и на производството на андрогени в надбъбречните жлези. Не се препоръчват специфични типове или дози ОК при пациентките с ПКОС, но лечението с комбинацията етинилестрадиол 35 mcg и ципротерон не следва да се използва като първостепенно средство сред тази група пациентки.

При изписване на ОК следва да се спазват общите принципи, като се има предвид, че:

- различните ОК имат сходен ефект по отношение на хирзутизма;

- предпочитат се препарати с 20-30 mcg етинилестрадиол или естествен естрадиол;

- необходимо е да се отчитат абсолютните и относителните контраиндикации за употреба на ОК съобразно общите препоръки на Световната здравна организация /например контраиндикации за употреба на орални контрацептиви са наличието на неконтролирана артериална хипертония със стойности на артериалното налягане над 160/100, захарен диабет със съдови усложнения или над 20-годишна давност, употребата на контрацептиви при пушачки на възраст ≥ 35 години, наличие на тромбоемболичен инцидент или известна тромбофилия, мигрена с аура, пулмонална хипертония, тежки чернодробни заболявания, карцином на гърдата, както и

ексцесивно затлъстяване ($ITM \geq 40$)/;

- необходимо е да се отчита и желанието на пациентката, която трябва да бъде информирана за ползите и рисковете от терапията - ако болната не желае да употребява хормонални препарати следва да се препоръчат други методи на лечение - например локално дерматологично третиране на хирзутизма и акнето;

- необходимо е да се отчитат специфичните за ПКОС рискови фактори като хипертония, дислипидемия и затлъстяване; следва да се има предвид, че употребата на орални контрацептиви е свързана с по-висок тромбоемболичен риск при пациентки с ПКОС в сравнение с общата популация;

- комбинация от ОК и антиандрогени може да се обсъжда при ПКОС само след 6 или повече месеца самостоятелна терапия с ОК в комбинация с козметични средства, която не е довела до повлияване на симптоматиката;

- комбинация от ОК и антиандрогени може да се включи при пациентки с ПКОС и андроген-свързана алопеция;

- при ПКОС антиандрогени трябва да се използват само със съпътстваща ефективна контрацепция поради възможността за нарушена маскулинизация на мъжки фетус при настъпване на бременност;

- антиандрогени може да се използват за лечение на хирзутизм и андроген-свързана алопеция при непоносимост или противопоказания за лечение с орални контрацептиви, но само при наличие на друга форма на ефективна контрацепция.

Въпреки че промяната в стила на живот е първа стъпка в терапията на ПКОС, от клиничната практика е ясно, че само част от пациентките успяват да постигнат траен резултат. Затова употребата на медикаменти, които подобряват инсулиновата чувствителност може да се добави към промените в стила на живот. Метформинът оказва благоприятни метаболитни, ендокринни и овариални ефекти чрез тъканно специфични механизми и може да подобри не само сърдечно-съдовите рискови фактори, но и репродуктивните нарушения при ПКОС. Въпреки че обикновено е off-label, неговата употреба е базирана на сериозни медицински доказателства и е широко

разпространена в различни гържави. Съобразно последните международни препоръки метформин в комбинация с промяна в стила на живот може да се препоръчва на жени с ПКОС за повлияване на телесното тегло, хормоналните и метаболитните отклонения. Метформин в комбинация с промяна в стила на живот се препоръчва на жени с ПКОС и индекс на телесна маса $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ за повлияване на телесното тегло, хормоналните и метаболитните отклонения. Метформин в комбинация с промяна в стила на живот може да се има предвид и при девойки с диагноза ПКОС или такива със специфични симптоми на синдрома. Лечението с Метформин може да предложи по-големи ползи при пациентките с ПКОС и висок метаболитен риск, включително тези с рискови фактори за диабет и нарушен глюкозен толеранс. Допълнително лечение с метформин следва да обмисли при жените с ПКОС и метаболитни нарушения, когато употребата на ОК и промяната в стила на живот не е довела до желаните резултати.

При предписване на метформин трябва да се има предвид, че:

- стомашно-чревните странични ефекти са най-често дозозависими и самоограничаващи се, като терапевтичната схема трябва да се индивидуализира;

- употребата на метформин може да се свърже много рядко с лактатна ацидоза и затова медикаментът не трябва да се предписва на пациентки с тежки бъбречни, чернодробни, сърдечно-съдови заболявания или хипоксични състояния, които предразполагат към увеличение на серумния лактат;

- включването на ниски дози метформин и увеличението с 500 mg/ 1-2 пъти седмично или употребата на препарати с удължено действие може да минимизира страничните ефекти;

- възможен е дефицит на vitamin B12;

- лекарите трябва да дискутират възможните странични ефекти, ползи и рискове от терапията с пациентките.

При пациентките с ПКОС може да се прилага фармакологична терапия на затлъстяването съобразно препоръките за общата популация. Предмет на бъдещи проучвания е потенциалната употреба на GLP-1 базирана терапия при синдрома, както и ролята на бариатричната хирургия.

Инфертилитетът е чест проблем при пациентките с ПКОС. За да се подобри репродуктивното здраве на тези пациентки, както и на жените в общата популация е необходимо да се контролират рисковите фактори като повишена кръвна захар, наднормено тегло, високо кръвно налягане, тютюнопушене, употреба на алкохол, неправилна диета, обездвижване, промени в съня, психически, емоционални и сексуални нарушения. Въпреки че ановулацията е очевидна причина за инфертилитет при пациентката, преди започване на каквато и да било терапия е необходимо нейният партньор да проведе поне една скринингова спермограма, тъй като мъжкият фактор може да допринесе за инфертилитета в 20-40% от случаите. При съответни индикации при пациентката следва да се проведат и допълнителни изследвания /хистеросалпингография и др./, преди започване на медикаментозна индукция на овулацията. Необходимо е също изключване на бременност. Повечето медикаменти за индукция на овулацията се използват off-label, поради което лекарите трябва да обсъждат с пациентките медицинските доказателства, възможните рискове и ползите от лечение.

Кломифенът е нестероиден препарат с предимно антиестрогенни свойства, който се свързва с нуклеарните естрогенни рецептори в репродуктивната система. В резултат на нивото на хипоталамуса се нарушава естрогенната обратна връзка, тъй като нивата на периферните естрогени се отчитат като много по-ниски отколкото са в действителност. В резултат, компенсаторно се стимулира секрецията на гонадотропини и това води до индукция на фоликулогенезата. До 80% от жените, лекувани с Кломифен постигат овулация. При липса на бременност в течение на 3-6 месеца следва да се търсят допълнителни причини за инфертилитета. Продължителното използване на медикамента за индукция на овулацията трябва да се избягва, поради ниската вероятност за успех, особено при жени над 35 години.

Ароматазният инхибитор Летрозол е друго фармакологично средство за индукция на овулацията при жени с ПКОС и ановулаторно безплодие, при които няма други фактори за инфер-

тилитет, за подобряване на овулаторната функция, честотата на бременностите и живите раждания. Според последните препоръки Летрозол следва да бъде средство на първи избор за индукция на овулацията. При стимулация с Летрозол се наблюдават по-малко двуплодни бременности отколкото при стимулация с Кломифен. Метформин може да се използва при жени с ПКОС и ановулаторно безплодие, при които няма други фактори за инфертилитет, за подобряване на овулаторната функция и честотата на бременностите, но пациентките трябва да бъдат информирани, че съществуват по-ефикасни медикаменти. При пациентки със затлъстяване и съответни показания може да се използва и комбинация от метформин и кломифен за индукция на овулацията.

Като второетапно средство за индукция на овулацията при пациентки с ПКОС и ановулаторно безплодие, при които няма други фактори за инфертилитет, може да се използва стимулация с гонадотропини под съответен контрол от акушер-гинеколог в център за асистирана репродукция. Допълнително може да се включи и терапия с метформин в тези случаи.

Лапароскопската фенестрация също може да бъде второетапно средство за индукция на овулацията при отделни пациентки – резистентни на терапия с кломифен или летрозол, след внимателна оценка от акушер-гинеколог. На пациентките трябва да се обяснят потенциалните ползи и рискове от хирургичната интервенция, включително наличието на повишен риск от пери- и постоперативни усложнения при жени със затлъстяване, риск от намаляване на овариалния резерв, както и риск от периаднексиални адхезии. При пациентки с резистентна на лечение овулаторна дисфункция третоетапно средство за лечение е *in vitro* фертилизацията, която следва да се обсъди със специалисти в център за репродуктивна медицина.

Препоръки за клиничната практика

- На всички пациентки с ПКОС трябва да се препоръчва промяна в стила на живот, включваща здравословен хранителен режим, оптимална за състоянието двигателна активност, поведенчески промени и корекция на рисковите фактори с оглед

поддържане на нормално тегло, подобрене на репродуктивните и метаболитните нарушения и подобряване качеството на живот (CPR). Промяна в стила на живот трябва да се препоръча на всички пациентки с ПКОС и наднормено тегло с цел редукция на тегло, повлияване на висцералното затлъстяване и подобряване на инсулиновата резистентност (2| ⊕⊕ ⊕○).

- Фармакологичната терапия при пациентките с ПКОС, нежелаети фертилитет, е насочена към повлияване на кожните прояви на хиперандрогенията и нарушенията в менструалния цикъл. Основен метод на лечение е терапията с орални контрацептиви (1| ⊕⊕○○), като в някои случаи може да се наложи употреба на гестагени и/или локални дерматологични средства в зависимост от индивидуалните оплаквания, рисковия профил и предпочитанията на пациентките (CPR).

- Метформин в комбинация с промяна в стила на живот може да се препоръчва на жени с ПКОС за повлияване на телесното тегло, хормоналните и метаболитните отклонения (2| ⊕⊕○○). Метформин може да се използва и в комбинация с орални контрацептиви.

- При жените с ПКОС трябва да се коригират рисковите фактори и да се изключат други причини за инфертилитет преди започване на терапия за стимулиране на овулацията (CPR). Бременностите при жени с ПКОС следва да се мониторираат внимателно поради повишения риск от компликации (CPR).

- Летрозол (1| ⊕⊕○○) и кломифен (2| ⊕○○○) са фармакологични средства на избор за индукция на овулацията при жени с ПКОС и ановулаторно безплодие, при които няма други фактори за инфертилитет, за подобряване на овулаторната функция, честотата на бременностите и живите раждания. При стимулация с Летрозол се наблюдават по-малко гвуплодни бременности отколкото при стимулация с Кломифен.

- Метформин може да се използва при жени с ПКОС и ановулаторно безплодие, при които няма други фактори за инфертилитет, за подобряване на овулаторната функция и честотата на бременностите, но пациентките трябва да бъдат информирани, че съществуват по-ефикасни медикаменти (2| ⊕⊕ ⊕○).

- След неуспех от първостепенните методи, като второстепенно средство за индукция на овулацията при пациентки с ПКОС и ановулаторно безплодие, при които няма други фактори за инфертилитет, може да се използва стимулация с гонадотропини под съответен контрол от акушер-гинеколог (2| ⊕⊕○○).

- Лапароскопската фенестрация също може да бъде второстепенно средство за индукция на овулацията при отделни пациентки – резистентни на терапия с кломифен или летрозол, след внимателна оценка от акушер-гинеколог и след разясняване на потенциалните дългосрочни рискове на пациентката (2| ⊕⊕○○).

- При пациентки с резистентна на лечение овулаторна дисфункция третостепенно средство за лечение е *in vitro* фертилизацията, която следва да се обсъди със съответни специалисти в център за репродуктивна медицина (CPR).

Препоръки за диагноза и оценка на ПКОС	Клас	Ниво
При жени се препоръчва използването на Ротердамските критерии за ПКОС – наличие на два от следните три критерия (хронична ановулация, клинична и/или биохимична хиперандрогения, поликистозни яйчници при ултразвуково изследване), след изключване на други възможни причини за оплакванията;	I	B
При всички жени с ПКОС трябва да се прави оценка на рисковите фактори за сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) включително отклонения в липидните показатели и възлехидратната обмяна;	CPR	
Препоръки за лечение на ПКОС	Клас	Ниво
На всички пациентки с ПКОС трябва да се препоръчва промяна в стила на живот, включваща здравословен хранителен режим, оптимална за състоянието двигателна активност, поведенчески промени и корекция на рисковите фактори с оглед поддържане на нормално тегло, подобрене на репродуктивните и метаболитните нарушения и подобряване качеството на живот.	CPR	
Фармакологичната терапия при пациентките с ПКОС, нежелаещи фертилитет, е насочена към повлияване на кожните прояви на хиперандрогенията и нарушенията в менструалния цикъл. Основен метод на лечение е терапията с орални контрацептиви, като в някои случаи може да се наложи употреба на гестагени и/или локални дерматологични средства в зависимост от индивидуалните оплаквания, рисковия профил и предпочитанията на пациентките;	CPR	
Метформин в комбинация с промяна в стила на живот може да се препоръчва на жени с ПКОС за повлияване на телесното тегло, хормоналните и метаболитните отклонения. Метформин може да се използва и в комбинация с орални контрацептиви;	II	C
При жените с ПКОС трябва да се коригират рисковите фактори и да се изключат други причини за инфертилитет преди започване на терапия за стимулиране на овулацията;	CPR	

Летрозол и кломифен са фармакологични средства на избор за индукция на овулацията при жени с ПКОС и ановулаторно безплодие, при които няма други фактори за инфертилитет, за подобряване на овулаторната функция, честотата на бременностите и живите раждания.	II	C
Метформин може да се използва при жени с ПКОС и ановулаторно безплодие, при които няма други фактори за инфертилитет, за подобряване на овулаторната функция, но пациентките трябва да бъдат информирани, че съществуват по-ефикасни подходи.	II	B
Като второетапно средство за индукция на овулацията при пациентки с ПКОС и ановулаторно безплодие, при които няма други фактори за инфертилитет, може да се използва стимулация с гонадотропини под съответен контрол от акушер-гинеколог.	II	C
Лапароскопската фенестрация също може да бъде второетапно средство за индукция на овулацията при отделни пациентки – резистентни на терапия с кломифен/летрозол, след внимателна оценка от акушер-гинеколог и след разясняване на потенциалните дългосрочни рискове на пациентката.	II	C
При пациентки с резистентна на лечение овулаторна дисфункция третоетапно средство за лечение е <i>in vitro</i> фертилизацията, която следва да се обсъди със съответни специалисти в център за репродуктивна медицина.	CPR	

В заключение, за адекватна диагностика и лечение на пациентките с ПКОС е необходим комплексен подход и мултидисциплинарна грижа от различни специалисти – ендокринолог, акушер-гинеколог, дерматолог, диетолог, психолог и други, за да може да се коригират всички здравословни проблеми на засегнатите жени и да се постигне дълготрайно подобрене на техния здравен статус и качество на живот.

IV. БИБЛИОГРАФИЯ:

1. **Гатева А, Каменов З.** Депресивни състояния и сексуална дисфункция при жени със синдром на поликистозните яйчници. *Наука Ендокринология* 2011, 6, 252-254.
2. **Каменов З, Орбецова М, Гатева А.** Синдром на поликистозните яйчници. „Зип“ ЕООД, София, 2010 г.
3. **Кирилов Г.** Хормонална диагностика на тестикуларната функция и андрогенния статус. В: Хормонална и функционална диагностика на ендокринните заболявания. *Ред. Г. Кирилов. Парадигма* София 2012, 258-289.
4. **Куманов Ф.** Диагностициране на мъжкия хипогонадизъм. В: Ендокринология на мъжката репродуктивна система. *Ред. Ф. Куманов. Акад. изд. „Проф. М. Дринов“*, София 2013, 138-158.
5. **Куманов Ф.** Заболявания на тестисите. В: Ендокринология. *Ред. Б. Лозанов. Изд. ТИЛИА*, София 2000, 639-662.
6. **Куманов Ф.** Преходни етапи в живота на мъжа. В: Ендокринология на мъжката репродуктивна система. *Ред. Ф. Куманов. Акад. изд. „Проф. М. Дринов“*, София 2013, 71-100.
7. **Орбецова М.** Поликистозен овариален синдром (PCOS). Диагноза, диференциална диагноза, лечение. *Наука Ендокринология* 2007, 2, 57-60.
8. **Орбецова М.** Хипоталамична аменорея. *Мединфо*, 2011, 4, <https://www.medinfo.bg>
9. **Робева Р.** Поликистозен овариален синдром в различните възрасти – специфични особености и актуални препоръки. *Наука Ендокринология* 2018, 3, 115-120.
10. **Робева Р.** Хипооваризъм. *Наука Ендокринология* 2008, 1, 13-18.
11. **Христов В, Каменов З, Куманов Ф, Слабов Ч, Узунова Й, Хишев А, Кацаров М, Христов К, Бостанджиев Р.** Консенсусно становище за лечението на хипогонадизма при мъжа. *Наука Ендокринология* 2012, 6, 205-210.
12. **Ackerman K, Misra A.** Functional hypothalamic amenorrhea: Evaluation and management. 2018. <https://www.uptodate.com>
13. **Ackerman K, Misra A.** Functional hypothalamic amenorrhea: Pathophysiology and clinical manifestations. 2018. <https://www.uptodate.com>
14. **Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF;** Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(11):4237-45.

Библиография:

15. **Bednarska S, Siejka A.** The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new? *Adv Clin Exp Med.* 2017; 26(2):359-367.
16. **Berga SL, Marcus MD, Loucks TL, Hlastala S, Ringham R, Krohn MA.** Recovery of ovarian activity in women with functional hypothalamic amenorrhea who were treated with cognitive behavior therapy. *Fertil Steril.* 2003; 80(4):976-81.
17. **Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Wu FC, Yialamas MA.** Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(5):1715-1744.
18. **Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al.** Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2536–59.
19. **Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, de Roux N, Dodé C, Dunkel L, Dwyer AA, Giacobini P, Hardelin JP, Juul A, Maghnie M, Pitteloud N, Prevot V, Raivio T, Tena-Sempere M, Quinton R, Young J.** Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism–pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(9):547-64.
20. **Bulun S, Adashi E.** The physiology and pathology of the female reproductive axis. In: *Williams Textbook of Endocrinology 11th Edition*; Eds: Melmed S, Polonsky K, Larsen R. Authors: Henry Kronenberg; Saunders Elsevier Inc, Philadelphia 2008, 541-614.
21. **Caronia LM, Martin C, Welt CK, Sykiotis GP, Quinton R, Thambundit A, Avbelj M, Dhruvakumar S, Plummer L, Hughes VA, Seminara SB, Boepple PA, Sidis Y, Crowley WF Jr, Martin KA, Hall JE, Pitteloud N.** A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med.* 2011;364(3):215-25.
22. **Chan I, Fui MN, Zajac JD, Grossmann M.** Assessment and management of male androgen disorders: an update. *Aust Fam Physician.* 2014;43(5):277-82.
23. **Chang RJ.** Polycystic ovarian syndrome and hyperandrogenic states. Strauss J, Barbieri R. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology 7th Edition. *Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management.* Saunders, 2013, 485-511.
24. **Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, Kelestimur F, Macut D, Micic D, Pasquali R, Pfeifer M, Pignatelli D, Pugeat M, Yildiz BO;** ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(4):P1-29.
25. **De Souza MJ, Nattiv A, Joy E, et al.** 2014 Female Athlete Triad

Coalition Consensus Statement on Treatment and Return to Play of the Female Athlete Triad: 1st International Conference held in San Francisco, California, May 2012 and 2nd International Conference held in Indianapolis, Indiana, May 2013. *Br J Sports Med* 2014; 48:289.

26. **Dimopoulou C, Ceausu I, Depypere H, Lambrinoukaki I, Mueck A, Pérez-López FR, Rees M, van der Schouw YT, Senturk LM, Simonsini T, Stevenson JC, Stute P, Goulis DG.** EMA Sposition statement: Testosterone replacement therapy in the aging male. *Maturitas*. 2016;84:94-9.

27. **Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, et al.** Guidelines on male hypogonadism. *European Association of Urology 2015*,1-24,<https://uroweb.org>

28. **Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, et al.** Guidelines on male hypogonadism. *European Association of Urology 2018*,<https://uroweb.org>

29. **Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, Carmina E, Chang J, Yildiz BO, Laven JS, Boivin J, Petraglia F, Wijeyeratne CN, Norman RJ, Dunaif A, Franks S, Wild RA, Dumesic D, Barnhart K.** Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012; 97(1):28-38.e25.

30. **Fritz MA, Speroff L.** Anovulation and the polycystic ovary. In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, 465-498.*

31. **Fritz MA, Speroff L.** Induction of ovulation. In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, 1175-1214.*

32. **Galani A, Kitsiou-Tzeli S, Sofokleous C, Kanavakis E, Kalpini-Mavrou A.** Androgen insensitivity syndrome: clinical features and molecular defects. *Hormones (Athens)*. 2008;7(3):217-29.

33. **Gardner, David G., Dolores M. Shoback, and Francis S.** 1920-2016 Greenspan. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*. 9th ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2011, 445-451.

34. **Giles DE, Berga SL.** Cognitive and psychiatric correlates of functional hypothalamic amenorrhea: a controlled comparison. *Fertil Steril*. 1993;60(3):486-92.

35. **Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E;** American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society (AES). AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, AND ANDROGEN EXCESS AND PCOS SOCIETY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: GUIDE TO THE BEST PRACTICES IN THE EVALUATION AND TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME-PART 1. *Endocr Pract*. 2015;21(11):1291-1300.

Библиография:

36. **Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E;** American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS, AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY, AND ANDROGEN EXCESS AND PCOS SOCIETY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: GUIDE TO THE BEST PRACTICES IN THE EVALUATION AND TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME - PART 2. *Endocr Pract.* 2015; 21(12):1415-1426.
37. **Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, Murad MH, Santoro NF, Warren MP.** Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(5):1413-1439.
38. **Hackett G, Kirby M, Edwards D, Jones TH, Wylie K, Ossei-Gerning N, David J, Muneer A.** British Society for Sexual Medicine Guidelines on Adult Testosterone Deficiency, With Statements for UK Practice. *J Sex Med.* 2017;14(12):1504-1523.
39. **Huang MY, Parker G, Zarotsky V, Carman W, Morgentaler A, Jones H, Singhal P.** The Prevalence, Incidence, And Treatment Rates Of Hypogonadism In Men Across Geographies: A Systematic Literature Review. *Value in Health.* 2013, 16, 3, A70 - A71.
40. **Javed A, Tebben PJ, Fischer PR, Lteif AN.** Female athlete triad and its components: toward improved screening and management. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(9):996-1009.
41. **Johnson SL, Dunleavy J, Gemmell NJ, Nakagawa S.** Consistent age-dependent declines in human semen quality: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2015;19:22-33.
42. **Khera M, Broderick GA, Carson CC 3rd, Dobs AS, Faraday MM, Goldstein I, Hakim LS, Hellstrom WJ, Kacker R, Köhler TS, Mills JN, Miner M, Sadeghi-Nejad H, Seftel AD, Sharlip ID, Winters SJ, Burnett AL.** Adult-Onset Hypogonadism. *Mayo Clin Proc.* 2016; 91(7):908-26.
43. **Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK;** Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(12):4565-4592.
44. **Marcus MD, Loucks TL, Berga SL.** Psychological correlates of functional hypothalamic amenorrhea. *Fertil Steril.* 2001;76(2):310-6.
45. **McVeigh E, Guillebaud J, Homburg R.** Oxford Handbook of Reproductive Medicine and Family Planning (2 ed.) *Oxford University Press,* 2013, 243-265.

46. **Misra M, Klibanski A.** Endocrine consequences of anorexia nervosa. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(7):581–592.
47. **Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, Kurtz EG, Redmon JB, Chiles KA, Lightner DJ, Miner MM, Murad MH, Nelson CJ, Platz EA, Ramanathan LV, Lewis RW.** Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *J Urol.* 2018;200(2):423-432.
48. **Nader S.** Functional hypothalamic amenorrhea: case presentations and overview of literature. *Hormones (Athens).* 2019;18(1):49-54.
49. **Nass R, Helm KD, Evans WS.** Physiological and Pathophysiological Alterations of the Neuroendocrine Components of the Reproductive Axis. In: Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology. 7th Edition. Eds. J.F. Strauss, III and R.L. Barbieri, Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 2014, 439-484.
50. **Nattiv A, Loucks AB, Manore MM, Sanborn CF, Sundgot-Borgen J, Warren MP;** American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. The female athlete triad. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(10):1867-82.
51. **Otis CL, Drinkwater B, Johnson M, Loucks A, Wilmore J.** American College of Sports Medicine position stand: the Female Athlete Triad. *Med Sci Sports Exerc.* 1997;29(5):i-ix.
52. **Pehlivanov B, Orbetzova M.** Characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome in a Bulgarian population. *Gynecol Endocrinol.* 2007; 23(10):604-609.
53. **Petak SM, Nankin HR, Spark RF, Swerdloff RS, Rodriguez-Rigau LJ;** American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients-2002 update. *Endocr Pract.* 2002;8(6):440-56.
54. **Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.** Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril.* 2006;86(5 Suppl 1):S148-55.
55. **Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, el-Awady MK, Wilson EM, French FS.** Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev.* 1995;16(3):271-321.
56. **Radicioni AF, Ferlin A, Balercia G, Pasquali D, Vignozzi L, Maggi M, Foresta C, Lenzi A.** Consensus statement on diagnosis and clinical management of Klinefelter syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(11):839-50.
57. **Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group;** Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004; 81:19–25.
58. **Shufelt CL, Torbati T, Dutra E.** Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health Consequences. *Semin Reprod Med.* 2017;35(3):256-262.

Библиография:

59. **Simoni M, Nieschlag E.** Endokrine Labordiagnostik. In: Andrologie - Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes. Nieschlag E, Behre H., Nieschlag S. (Hrsg.) *Springer Medizin Verlag Heidelberg* 2009, 115-124.
60. **Sowińska-Przepiera E, Andrysiak-Mamos E, Jarzabek-Bielecka G, Walkowiak A, Osowicz-Korolonek L, Syrenicz M, Kędzia W, Syrenicz A.** Functional hypothalamic amenorrhoea – diagnostic challenges, monitoring, and treatment. *Endokrynol Pol.* 2015;66(3):252-60.
61. **Speroff L, Glass R, Kase N. Amenorrhea.** In: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. *Williams&Wilkins, Baltimore*, 1999.
62. **Tatem AJ, Beilan J, Kovac JR, Lipshultz LI.** Management of Anabolic Steroid-Induced Infertility: Novel Strategies for Fertility Maintenance and Recovery. *World J Mens Health.* 2019 Mar 26. doi: 10.5534/wjmh.
63. **Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ;** International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.*2018; 33(9):1602-1618.
64. **Tomova A.** Body weight and puberty. In: Puberty: Physiology and Abnormalities, Eds. Kumanov Ph., Agarwal A. *Springer International Publishing, Switzerland*, 2016, 95-108.
65. **Tüttelmann F, Nieschlag E.** Nosologie andrologischer Krankheitsbilder. In: Andrologie - Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes. Nieschlag E. Behre H.,NieschlagS. (Hrsg.) *Springer Medizin Verlag Heidelberg* 2009, 89-96.
66. **Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Hellstrom WJ, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morales A, Morley JE, Schulman C, Thompson IM, Weidner W, Wu FC.** Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(5):507-14.
67. **Warren MP.** Endocrine manifestations of eating disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):333-43.
68. **Wu FC, Tajar A, Pye SR, Sillanpaa AJ, Finn JD, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva F, Forti G, Giwercman A, Huhtaniemi IT, Kula K, Punab M, Boonen S, Vanderschueren D;** European Male Aging Study Group. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(7):2737-45.

**ПРЕПОРЪКИТЕ ЗА ДОБРА КЛИНИЧНА
ПРАКТИКА ПРИ ЗАБОЛЯВАНИЯ
НА ГОНАДИТЕ
СА РАЗРАБОТЕНИ ОТ:**

Д-р Ралица Робева, доктор по медицина

Първа клиника по ендокринология и болести на обмяната,
УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“
Категра по ендокринология, МУ, София

Доц. Д-р Атанаска Еленкова, доктор по медицина

Началник Първа клиника по ендокринология и
болести на обмяната, УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“
Категра по ендокринология, МУ, София

Проф. Д-р Сабина Захариева, доктор на медицинските науки

Изпълнителен Директор на УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“
Категра по ендокринология, МУ, София

БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ



**КООРДИНАТОР И ОРГАНИЗАТОР
на работата по Препоръки
за добра клинична практика при заболявания
на гонадите:**

Проф. Анна-Мария Борисова, доктор на медицинските науки
Председател на Българско дружество по ендокринология (БДЕ)