

Medical Sciences 2021 Vol. 9 (2), p. 299-305

<p>e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i></p>	<p>Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com</p>	
---	--	---

Pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. Literature review

Ugnė Kaunietytė¹, Jūratė Pakrosnytė¹, Agnė Skvarnavičiūtė¹

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Faculty of Medicine*

Abstract

About 15% of the world's population (about 8-12% of couples of reproductive age, or about 1 in 6 couples) suffer from infertility, mostly in developing countries, and the frequency of infertility is rising, with one in three couples expected to have infertility problems in 10 to 15 years. One of the leading causes of infertility in women is anovulation caused by polycystic ovary syndrome (PCOS). It is reported that more than 90% of women suffering from anovulation-induced infertility suffer from PCOS. PCOS not only causes infertility, but is also associated with an increased risk of pregnancy and childbirth complications. Women with PCOS are at a higher risk of miscarriage, gestational diabetes, gestational hypertension, preeclampsia and caesarean section. Therefore, it is important for women with PCOS to plan their pregnancy earlier and to monitor blood pressure and reduce increased blood pressure risk factors after conception, thus eating healthily to avoid possible complications.

Keywords: polycystic ovary syndrome (PCOS), infertility, pregnancy.

Nėštumas sergant policistinių kiaušidžių sindromu. Literatūros apžvalga

Ugnė Kaunietytė¹, Jūratė Pakrosnytė¹, Agnė Skvarnavičiūtė¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas

Santrauka

Maždaug 15 proc. pasaulio gyventojų (apie 8 - 12 proc. reprodukcinio amžiaus porų arba maždaug kas 6 pora) daugiausia besivystančiose šalyse serga nevaisingumu, šio sergamumo dažnis didėja, manoma, kad po 10 – 15 metų nevaisingumo problemų turės kas trečia pora. Reprodukcinio amžiaus moterų viena pagrindinių nevaisingumo priežasčių yra policistinių kiaušidžių sindromo (PKS) sukelta anovuliacija. Pranešama, kad daugiau kaip 90 proc. moterų, kenčiančių nuo anovuliacijos sukkelto nevaisingumo, serga PKS. PKS sukelia ne tik nevaisingumą, bet yra susijęs ir su padidėjusia nėštumo ir gimdymo komplikacijų rizika. Sergant PKS didesnė persileidimo rizika, dažniau sergama gestaciniu cukriniu diabetu, nėščiųjų hipertenzija, preeklampsija, dažnesnės cezario pjūvio operacijos. Todėl svarbu moterims, sergančioms PKS, anksčiau planuoti nėštumą, o jau pastojus stebėti kraujospūdį ir mažinti kraujospūdį didinančius rizikos veiksnius, sveikai maitintis taip vengiant galimų komplikacijų.

Raktažodžiai: Policistinių kiaušidžių sindromas (PKS), nevaisingumas, nėštumas.

Įvadas

Policistinių kiaušidžių sindromas (PKS), lemiantis lėtinį ovuliacijos sutrikimą, hiperandrogenizmą bei ultragarsu matomas grublėtas kiaušides, yra dažniausia reprodukcinio amžiaus moterų endokrinopatija, pažeidžianti nuo 9 iki 18 proc. reprodukcinio amžiaus moterų [1]. Taip pat nustatyta, kad moterims, sergančioms PKS, yra linkusios į nutukimą, insulino rezistentiškumą, II tipo cukrinio diabeto (CD) išsivystymą, metabolinius sutrikimus ir, tikėtina, širdies ir kraujagyslių ligas [2].

Kadangi PKS sukelia ovuliacijos sutrikimus bei nutukimą, dažnai šios moterims susiduria su nevaisingumo problema. Pasaulinė sveikatos organizacija (PSO) nevaisingumą apibrėžia kaip žmogaus reprodukcinės sistemos negalią, kai pora po vienerių ar daugiau bendro gyvenimo metų nuolat turėdama reguliarius lytinius santykius ir nenaudodama apsaugos priemonių nepatiria klinikinio nėštumo. PSO duomenimis, naujagimio nepavyksta susilaukti apie 10 – 20 proc. šeimų, o 10 proc. porų turi mažiau vaikų nei norėtų. PSO tvirtina, jog moterų nevaisingumas yra penkta pagal rimtumą negalia pasaulyje, o nevaisingumo paplitimo lygis leidžia įvardyti tai kaip socialinę problemą [3]. Lietuvoje nevaisingumo situacija nesiskiria, kadangi Lietuvoje yra apie 1 mln. šeimų, manoma, kad iš jų nevaisingumo sutrikimų turi tiek pat žmonių, kiek yra gyventojų Klaipėdoje [4]. Teigiama, kad net 25 proc. nevaisingų moterų yra dėl policistinių kiaušidžių sindromo [2]. Nors tokioms moterims ovuliaciją galima skatinti vaistais, tačiau net ir sukėlus ovuliaciją pastojimo dažnis yra retas, o persileidimo tikimybė išlieka didelė. Dėl šių priežasčių yra nuolat nagrinėjamas PKS gydymas, jo efektyviausi būdai bei nėštumo komplikacijos. Be didelės persileidimo tikimybės PKS sergančios moterims patiria ir kitų nėštumo komplikacijų, tokių kaip nėščiųjų hipertenzija, preeklampsija, gestacinis cukrinis diabetas, priešlaikinis gimdymas. Taigi, kad moterims, sergančioms policistinių

kiaušidžių sindromu, nėštumas būtų sėkmingas ir sklandus, svarbu iširti gydymo metodus ir tikėtinas komplikacijas [5].

PKS etiopatogenezė

Pirmą kartą PKS 1935 m. aprašė I. F. Stein ir M. L. Leventhal, kurie nustatė, jog yra potencialus ryšys tarp hirsutizmo, nutukimo ir amenorėjos moterims, turėjusioms policistines kiaušides. Atlikus tyrimus buvo pastebėta, kad tokių moterų kiaušidės gali būti padidėjusios iki keturių kartų bei pripildytos skysčio. Taip pat toms moterims buvo nustatytas nutukimas, plaukuotumo pagausėjimas veido, rankų, šlaunų srityse, išoriniai lytiniai organai dažniausiai buvo be pakeitimų, tik kai kurioms moterims buvo pastebėta ryški mažųjų lytinių lūpų hipertrofija [6].

Šis sindromas dažnai yra susijęs su hiperinsulinemija, dislipidemija, yra diabeto, širdies ir kraujagyslių ligų (ŠKL) vystymosi rizikos veiksnys [7]. Įvairių autorių duomenimis, liga diagnozuojama 4 - 7 proc. vaisingo amžiaus moterų, 15 - 50 proc. nevaisingų moterų, iki 90 proc. moterų, turinčių hiperandrogenemijos ir anovuliacijos simptomų, 50 - 87 proc. moterų, turinčių reguliarius mėnesinių ciklus ir hirsutizmą ir 87 proc. moterų, kurioms įvyko persileidimas [8].

Manoma, kad šiai ligai formuoti būdingi keli patogeniniai veiksniai: atsparumas insulinui ir hiperandrogenizmas, sukeltas centrinės kilmės gonadotropinų reguliacijos sutrikimo [7]. Taip pat neseniai buvo pradėti tyrimai ir keliami hipotezė, kad PKS yra autoimuninis susirgimas, tačiau tam dar trūksta platesnių mokslinių tyrimų [9].

Diagnostika ir klinika

Ligai tinkamai diagnozuoti dažniausiai naudojami Roterdamo kriterijai (2003 m.). Sutrikimas nustatomas, jei moteriai yra bent 2 iš 3 sąlygų:

- 1 sąlyga. Hiperandrogenizmas (aptiktas klinikiniais ar biocheminiais tyrimais).
- 2 sąlyga. Ovuliacijos anomalijos, išnykęs ar sutrikęs menstruacijų ciklas.
- 3 sąlyga. Kiaušidėje randama 12 ar daugiau cistų ir/ar kiaušidžių tūris daugiau nei 10 ml.

Be Roterdamo kriterijų yra dar du būdai, kuriais vadovaujantis galima nustatyti policistinių kiaušidžių sindromą. Nacionalinis sveikatos institutas 2009 m.

išskyrė du požymius, kuriais remiantis galima diagnozuoti šią ligą:

- 1 požymis: kliniškai ar biochemiškai aptiktas hiperandrogenizmas;
- 2 požymis: lėtiniai ovuliacijos sutrikimai.

The Androgen Excess Society (2006 m.) kaip pagrindinį šios ligos sutrikimą laiko hiperandrogenizmą kartu su vienu iš likusių 2 Roterdamo kriterijų [6,7].

Visais šiais atvejais PKS gali būti diagnozuotas, kai Kušingo sindromas, įgimta antinksčių hiperplazija, androgenus sekretuojantys navikai yra atmesti. Taigi, remiantis Roterdamo kriterijais galima išskirti 4 PKS fenotipus (pavaizduota lentelėje) [6,7].

Fenotipai, sergant PKS, ir jų požymiai

1 fenotipas	2 fenotipas	3 fenotipas	4 fenotipas
<ul style="list-style-type: none"> • Hiperandrogenizmas • Ovuliacijos sutrikimai • UG matomos policistinės kiaušidės 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperandrogenizmas • Ovuliacijos sutrikimai • UG kiaušidės be pokyčių 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperandrogenizmas • Ovuliacijos sutrikimų nėra • UG kiaušidės be pokyčių 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperandrogenizmo nėra • Ovuliacijos sutrikimai • UG matomos policistinės kiaušidės

Moterų, sergančių PKS, nevaisingumas ir naudojami gydymo metodai

Dėl ovuliacijos sutrikimų reprodukcinio amžiaus moterys, sergančios PKS, dažnai kenčia dėl nevaisingumo. Tokioms moterims sutrinka gonadotropinių hormonų išskyrimą skatinančio veiksmo pulsinis ritmas, dėl apvalkalo ląstelių hipertrofijos didėja liuteinizuojančio hormono (LH) kiekis, o dėl grūdėtųjų ląstelių hipoplazijos mažėja folikulus stimuliuojančio

hormono (FSH) ($LH : FSH > 2$), vystosi hiperandrogenemija, mažėja lytinius hormonus sujungiančio globulino (LHSG) sintezė kepenyse [5]. Dėl hiperandrogenemijos veša jungiamasis audinys, todėl net ir subrendusiam folikului sunku prasiskverbti pro kiaušidės dangalus, jis lieka kiaušidės viduje ir formuoja jos paviršiuje nelygumus [10]. Kitas veiksnys, lemiantis nevaisingumą, yra atsparumas insulinui ir hiperinsulinemija. Veikiant šiam mechanizmui daugėja į insuliną panašaus faktoriaus (IPAF I) koncentracija ir

mažėja globuliną jungiančio augimo faktoriaus koncentracija. Dėl šių priežasčių hiperplazuoja kiaušidės apvalkalo ląstelės stromoje, folikule ir antinksčiuose, o tai lemia suintensyvėjusią androgenų sintezę [11]. Tokioms moterims svarbu ne tik skatinti ovuliaciją, bet ir mažinti androgenų kiekį. Nustatyta, kad kūno svorio sumažėjimas gali atkurti menstruacinį ciklą ir ovuliaciją moterims, sergančioms PKS [12]. Tačiau svorį reikėtų mažinti keičiant gyvenimo būdą, t.y. didinant fizinį aktyvumą, valgant turintį mažiau angliavandenių maistą, o ne vartoti vaistinius preparatus. Dažnai nepakanka tik gyvenimo būdo pakeitimo, todėl yra skiriami vaistai, stimuliuojantys ovuliaciją [11]. Gydytas aromatazės inhibitoriumi (AI) letrozolu arba antiestrogeniniu vaistu klomifeno citratu yra pirmojo pasirinkimo gydymas stimuliuojant ovuliaciją [13,14]. Klomifeno citratas yra estrogeno receptoriaus modulatorius, jis gali veikti kaip estrogeno agonistas arba antagonistas [11]. Fiziologinio menstruacinio ciklo metu mažas estrogeno kiekis skatina neigiamą grįžtamąjį ryšį pogumburyje ir hipofizėje ir inhibuoja endogeninę gonadotropino sekreciją ankstyvoje folikulinėje fazėje. Kai yra skiriamas klomifeno citratas, jis konkuruoja su pogumburyje ir hipofizėje esančiais estrogenų receptoriais, kurie blokuoja neigiamą grįžtamojo ryšio mechanizmą [15]. Dėl to išgaunamas padidėjęs endogeninių gonadotropinų kiekis ir įdarbinamas dominuojantis folikulas (folikulai, turintys didžiausią FSH receptorių skaičių) tarp šeštos ir devintos mėnesinių ciklo dienos [16]. Kaip antro pasirinkimo vaistas yra naudojamas gonadotropinas, kuris taip pat stimuliuoja ovuliaciją. Dar yra išskiriamas gydymas laparoskopėmis operacijomis: aprašomi sėkmingi atvejai atliekant kiaušidžių biopsiją, elektrokaustiką, laparoskopinį kiaušidžių subadymą [17,18]. Šių operacijų tikslas yra pažeisti kiaušidės apvalkalą ir tuomet kiaušinėlis po ovuliacijos gali pasišalinti iš kiaušidės ir būti apvaisintas [7]. Trečio pasirinkimo gydymas moterims, sergančioms

PKS ir negalinčioms pastoti, yra apvaisinimas mėgintuvėlyje [19].

Moterų, sergančių PKS, patiriamos komplikacijos nėštumo metu

Yra atlikti tyrimai, kurie įrodo, kad moterys, sergančios PKS, kenčia ne tik nuo ovuliacijos sutrikimų, bet patys oocitai gali būti pakitę ir gali būti sutrikusi jų implantacija. Dėl šios priežasties išauga savaiminių persileidimų skaičius. Šiuos pakitimus sukelia pakitusi endokrininė funkcija, metabolinės anomalijos bei oocitų genų raiška [20,21]. Tačiau manoma, kad persileidimai vyksta ne tik dėl pakitusių oocitų genų raiškos, bet ir dėl motinos aukšto LH kiekio, testosterono, anomalijų progesterono gamyboje bei atsparumo insulinui [10,15,22,23]. Taip pat yra atlikti kiti tyrimai, kuriais įrodyta, kad moterys, kurių kūno masės indeksas (KMI) yra didelis, dažniau patiria persileidimus, o moterys, sergančios PKS, yra linkusios į nutukimą, todėl persileidimo rizika joms išauga dar labiau [20,21].

Be persileidimų moterys, sergančios PKS, patiria ir kitų komplikacijų. Viena iš jų – gestacinis diabetas. Tyrimais įrodyta, kad jis pasireiškia 5 - 10 kartų dažniau PKS sergančioms moterims nei sveikoms [10]. Taip pat PKS dėl padidėjusios diabeto rizikos, nutukimo gali sukelti renino - angiotenzino sistemos aktyvumą, o to pasekmė – padidėjęs kraujo spaudimas. Dėl padidėjusio kraujo spaudimo nėštumo metu moterims gali formuotis pavojinga būseną - preeklampsija, o jos nesuvaldžius - eklampsija. Taip pat nustatyta, kad šioms moterims dažniau nei sveikoms moterims pasireiškia prieššlaikinis gimdymas ir perinatalinė mirtis [10,15,22,23].

Apibendrinimas

PKS yra dažniausias vaisingo amžiaus moterų endokrininis susirgimas, lemiantis anovuliaciją ir dėl to moterų nevaisingumą. Gydant PKS anovuliacijos sukeltą nevaisingumą pirmiausia reikėtų skatinti moteris keisti gyvenimo būdą į aktyvesnį, o jei nepadeda - naudoti pirmo pasirinkimo vaistus - klomifeno citratą ar letrozolą. Jei pirmo pasirinkimo vaistai neveiksmingi, antro pasirinkimo vaistai yra gonadotropiniai preparatai. Išbandžius šias taktikas ir nepastojus galima skirti laparoskopines operacijas ir trečiuoju pasirinkimu naudoti dirbtinį apvaisinimą. Moterys, sergančios PKS ir norinčios susilaukti vaikų, patiria problemų ne tik dėl sunkesnio pastojimo, kurį lemia ovuliacijos sutrikimai, bet ir dėl galimų nėštumo komplikacijų. Todėl nėštumo komplikacijas ir jų atsiradimo priežastis verta tyrinėti plačiau, kad būtų galima jų išvengti.

Išvados

1. PKS - endokrininis susirgimas, lemiantis anovuliaciją ir dėl to moterų nevaisingumą.
2. PKS sukeltas nevaisingumas gali būti gydomas nemedikamentiniu, medikamentiniu, chirurginiu būdu ir taikant pagalbinį apvaisinimą.
3. Moterims, sergančioms PKS, dažniau būna nėštumo komplikacijų.

Literatūros sąrašas

1. Wu Y, Tu M, Huang Y, Liu Y, Zhang D. Association of Metformin With Pregnancy Outcomes in Women With Polycystic Ovarian Syndrome Undergoing In Vitro Fertilization: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw open [Internet]. NLM (Medline); 2020
2. Conception Rate in Polycystic Ovary Syndrome | OBGYN.net [Internet].
3. WHO | Infertility definitions and terminology. WHO

[Internet]. World Health Organization; 2016; Available from:

<http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/>

4. SAM nevaisingumo metodika 2019 m. Available from: https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Nevaisingumo_metodika_SAM_2019-07-22.pdf

5. Yu H-F, Chen H-S, Rao D-P, Gong J. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) [Internet]. Wolters Kluwer Health; 2016

6. Adi DE, D TP. Irving Stein, Michael Leventhal and a slice of endocrine history. J Obs Gynecol India [Internet]. [cited 2018 Jan 13];60:121–2. Available from: <http://medind.nic.in/jaq/t10/i2/jaqt10i2p121.pdf>

7. Bednarska S. Address for correspondence Funding sources Conflict of interest. [cited 2018 Jan 13]; Available from:

<http://www.advances.umed.wroc.pl/pdf/2017/26/2/359.pdf>

8. Ding T, Hardiman PJ, Petersen I, Wang F-F, Qu F, Baio G. The prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women of different ethnicity: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget [Internet]. Impact Journals, LLC; 2017

9. Arora S, Sinha K, Kolte S, Mandal A. Endocrinal and autoimmune linkage: Evidences from a controlled study of subjects with polycystic ovarian syndrome. J Hum Reprod Sci [Internet]. Wolters Kluwer -- Medknow Publications; 2016

10. Holte TO, Goderstad JM, Lieng M, Busund B, Norderhaug IN. Laparoscopic Surgery for Benign Gynaecological Disease [Internet]. Laparosc. Surg. Benign Gynaecol. Dis. Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH); 2009 www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29320122

11. Kamboj MK, Bonny AE. Polycystic ovary syndrome

in adolescence: diagnostic and therapeutic strategies.

Transl Pediatr [Internet]. AME Publications; 2017

12. Dos Santos IK, de Lima Nunes R, Soares GM, de Oliveira Maranhão TM, Dantas PMS. Exercise and reproductive function in polycystic ovary syndrome: protocol of a systematic review. Syst Rev [Internet]. BioMed Central; 2017

13. Sha T, Wang X, Cheng W, Yan Y. A meta-analysis of pregnancy-related outcomes and complications in women with polycystic ovary syndrome undergoing IVF [Internet]. Reprod. Biomed. Online. Elsevier Ltd; 2019; p. 281–93.

14. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: An analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. Hum Reprod Update [Internet]. Oxford University Press; 2016 ;22:687–708.

15. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. Hum Reprod Update. 2014;20:334–52.

16. Melo AS, Ferriani RA, Navarro PA. Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: approach to clinical practice. Clinics (Sao Paulo) [Internet]. Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo; 2015; 70:765–9.

17. dos Santos IK, de Lima Nunes R, Soares GM, de Oliveira Maranhão TM, Dantas PMS. Exercise and reproductive function in polycystic ovary syndrome: Protocol of a systematic review. Syst Rev [Internet]. BioMed Central Ltd.; 2017 ;6.

18. Holte TO, Goderstad JM, Lieng M, Busund B, Norderhaug IN. Laparoscopic Surgery for Benign Gynaecological Disease [Internet]. Laparosc. Surg. Benign Gynaecol. Dis. Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health

(NIPH);

19. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2008;23:462–77.

20. Foroozanfard F, Soleimani A, Arbab E, Samimi M, Tamadon MR. Relationship between IL-17 serum level and ambulatory blood pressure in women with polycystic ovary syndrome. J Nephropathol [Internet]. Society of Diabetic Nephropathy; 2017 ;6:15–24.

21. Kamboj MK, Bonny AE. Polycystic ovary syndrome in adolescence: diagnostic and therapeutic strategies. Transl Pediatr. AME Publications; 2017;6:248–55.

22. Moll E, van der Veen F, van Wely M. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. Hum Reprod Update. 2007;13:527–37.

23. Holte TO, Goderstad JM, Lieng M, Busund B, Norderhaug IN. Laparoscopic Surgery for Benign Gynaecological Disease. Laparosc. Surg. Benign Gynaecol. Dis. Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH); 2009.