

Günekoloogia

POLÜTSÜSTILISTE MUNASARJADE SÜNDROOM – ON SAABUNUD AEG DIAGNOOSIKRITEERIUMIDE ÜLEVAATAMISEKS

Väidetavalt on polütsüstiliste munasarjade sündroom (PCOS) kõige sagedamini esinev endokriinne patoloogiline protsess naistel. Eestis pole levimusuuringut tehtud, aga näiteks Austraalias on leitud, et olenevalt uuritavast populatsioonist ja diagnoosikriteeriumidest esineb PCOS isegi 12–21%-l reproduktiivses eas naistest (1). Viimastel aastatel on eri organisatsioonid avaldanud mitu väga põhjalikku tõendusühendit juhendit PCOSi diagnoosimiseks ja raviks (1, 2). Teisalt on 2013.–2014. aastal avaldatud seisukohad, mis seavad kahtluse alla nii selle sündroomi nimetuse kui ka diagnoosimise kriteeriumid (3–5). Praktikuna on rõõm seda lugeda, kuna uued ettepanekud on igapäevasele reaalsusele oluliselt lähemal.

PCOS on väga heterogeense haiguspildi ja raskusastmega seisund ning samas dünaamiline, elu jooksul muutuva sümptomaatikaga nosoloogiline diagnoos, mistõttu on suur võimalus seda ala- ja ülediagnoosida. PCOS avaldub nooremas eas (20. eluaastates) tihti probleemina rasestumisel ja ebaregulaarse menstruaaltsükli, fertiilse ea teises pooles, kehakaalu lisandumisel, on juhtivaks insuliiniresistentsus ja hüperandrogenism ning metaboolne sündroom koos sellest tulenevate kaasuvate haigustega. On tehtud isegi ettepanek koos diagnoosi kriteeriumide ülevaatamisega leida nendele kahele olukorrale uued nimetused, mis kajastaksid täpsemalt probleemi olemust (5).

Praeguseni on nii kliinilises praktikas kui ka teadusuuringutes olnud PCOSi diagnoosimiseks kasutusel 2003. aastal sõnastatud nn Rotter-

dami konsensuskriteeriumid (peab esinema kaks järgnevast kolmest: oligomenorröa/anovulatsioon, kliiniline ja/või biokeemiline hüperandrogenism, ultraheliuuringul (UH-uuring) ühes ovaariumis ≥ 12 folliikulit läbimõõduga 2–9 mm) (6). Munasarjade morfoloogilised muutused sonograafias kui üks PCOSi diagnoosi kriteerium on käsitletud ka kahe teise autoriteetse organisatsiooni sõnastatud PCOSi definitsioonides (*National Institutes of Health*, NIH ja *The Androgen Excess and PCOS Society*, AE-PCOS) (7, 8).

Polütsüstiliste munasarjade sündroom ja polütsüstilised munasarjad

Termin „polütsüstilised munasarjad“ on alati külvanud asjatut ärevust nii patsientide hulgas kui ka nende meedikute seas, kes igapäevaselt selle valdkonnaga ei tegele. „Tsüst“ seostub millegi kahtlase ja tegelemist (opereerimist?) vajavaga. Tulemuseks on korduvad asjatud uuringud ja frustratsioon. Nüüdseks on mitmed autorid teinud ettepaneku sellest terminist loobuda (3, 5): fertiilses eas naiste puhul on normaalne, et munasarjad sisaldavad üksjagu eri arengufaasis olevaid folliikuleid, ja on ootuspärane, et on need näha vedelikuga tsüstikestena. Fertiilses eas naise munasarjad on UH-uuringul multifollikulaarsed ja see peaks olema õige termin, mida kasutada.

Põhiküsimus on, kui palju neid folliikuleid ühe munasarja kohta eri vanuses naistel tuleks pidada füsioloogiliseks ja millal on neid kriitiliselt palju, s.t milline on munasarja morfoloogiline leid UH-uuringul, mil peaksime hakkama kahtlustama insuliiniresistentsust, hüperandrogeneemiat, düslipideemiat ja kõiki sellest tulenevaid tagajärgi (3, 4, 9). Huvitav on asjaolu, et praeguseks laialdaselt kasutusel olnud Rotter-

dami konsensuskriteeriumide seisukoht munasarjade morfoloogia suhtes (≥ 12 folliikulit ühes munasarjas) põhines väidetavalt vaid ühel uuringul ja nn eksperdiarvamusel (3)! Selle 2003. aastal pakutud kriteeriumi kohaselt on tulemuseks, et pea pooltel probleemideta noortel naistel võib UH-uuringu tulemusel leida polütsüstilised munasarjad (3).

2014. aastal on avaldatud ajakirjas *Human Reproduction Update* põhjalik ülevaade UH-uuringil ilmnevast munasarjade morfoloogiast ja selle tähendusest PCOSi kontekstis (3). Ulatuslikul, umbes 300 publikatsiooni analüüsimisel põhineb ettepanek, milline võiks multifollikulaarsuse hindamisel olla nüüd uus usaldusväärne kriteerium, mida võiks hakata seostama endokriinse ja metaboolse patoloogilise protsessiga. Ülevaates arutletakse, milline peaks olema munasarjade UH-uuringu meetodika, kas seda uuringut on võimalik standardida, millistele kriteeriumidele peaks vastama kasutatav aparatuur ja mida teha, kui see puudub.

Selle ulatusliku analüüsi tulemusena on sõnastatud järgmised seisukohad:

1. Morfoloogilise leiu alusel saab munasarjad nimetada polütsüstiliseks siis, kui UH-uuringul on näha 25 või enam 2–10 mm läbimõõduga folliikulit ühes munasarjas. Sõltuvana rassist võib see piir olla erinev.
2. Võimalike morfoloogiliste muutuste hindamiseks on sobilik transvaginaalne UH-uuring, mil ultrahelisagedus on vähemalt 8 MHz. Tehnoloogia areneb ja täieneb ning tulevikus tuleb uus standard jälle üle vaadata.
3. Naistel vanuses 18–35 eluaastat on folliikulite arvu hindamine täpsem meetod kui munasarja mahu määramine. Folliikulite arv on suurim teismeliseas (1,3–3,8

aastat pärast menarhet). PCOSi ja polütsüstiliste munasarjade hindamise kriteeriumid teismelistel praegu puuduvad.

4. Reaalajas UH-uuringu metoodika folliikulite arvu hindamiseks tuleb standardida. "Offline" kahe- ja kolmemõõtmeliste meetodite kasutamine eeldab head väljaõpet ja samuti standardimist, praegu ei peeta seda veel paremaks meetodiks kui UH-uuringut reaalajas. Selleks et morfoloogiliselt hinnata munasarjad polütsüstilisteks, tuleb lugeda folliikulite arv kogu munasarja kohta, mitte folliikulite arv ühes kahemõõtmelises tasapinnas.
5. Munasarja mahu normi piiriks jääb ≥ 10 ml. Seda on mõeldav kasutada olukordades, kus folliikulite loendamiseks ei ole optimaalseid tingimusi. Munasarja maht sõltub naise vanusest, rassist, kehamassiindeksist ja insuliinisaldusest.
6. Munasarjade strooma ja verevarustuse hindamine ei ole usaldusväärsed meetodid PCOSi diagnoosimise kontekstis.

Kuidas sai nii minna, et kümne aasta jooksul ei pööratud tähelepanu sellele, milline on UH-uuringul ootuspärane folliikulite arv fertiilses eas naisel (kuigi praktikutele oli ammu ilmne, et Rotterdami konsensuskriteerium on vildakas) ja jätkati uuringute avaldamist, mis tuleks nüüd kriitiliselt üle vaadata (kontrollrühma probleem)? Avaldatud uuringutes UH-uuringu leiu ja PCOSi kohta on kasutatud erinevaid metoodikaid: folliikulite arvu mõõtmist kahemõõtmelise tasapinna kohta, ovaariumi kohta, munasarja mahu määramist jm (3, 4). Üheks seletuseks on asjaolu, et paljude varem kasutusel olnud UH-aparaatide lahutusvõime oli palju tagasihoidlikum kui tänapäevastel aparaatidel ja muutunud tehnoloogia mõjule ei pööratud tähelepanu (3, 4). Teisalt pole kunagi folliikulite arvu mõõtmise metoodikat standarditud (erinevalt näiteks sünnieelses diagnostikas kasutatavast UH-uuringust,

mille puhul on loote mõõtmistele seatud ranged tingimused ja uuringud standarditud-auditeeritud).

Anti-Mülleri hormooni (AMH) suurenenud väärtus kui surrogaatmarker morfoloogilise leiu alusel munasarjade polütsüstiliseks hindamiseks?

Viimastel aastatel on pandud suuri lootusi AMH kasutamisele kliinilises praktikas (ovariaalse reservi ja kehavälise viljastamise prognoosi hindamine, primaarse ja sekundaarse amenorröaga seisundid, ravimite ja ravi mõju ovariaalsele reservile/viljakusele jm), sealhulgas PCOSi diagnostikas. Selle markeri kasutamine võimaldaks osaliselt loobuda töömahukast folliikulite loendamisest, mis on subjektiivne, sõltub sonografisti kogemusest, aparatuuri ja patsiendi omadustest.

AMH on glükoproteiin, mida toodetakse munasarjade folliikulites granuloosarakkudes ja selle kontsentratsioon peaks korreleeruma munasarjades olevate folliikulite arvuga. Kuna PCOSi puhul on palju just antraalseid ja preantraalseid folliikuleid, on AMH väärtused suuremad. AMH tootmine hakkab vähenema, kui folliikul on saavutanud 8–10 mm läbimõõdu (10), AMH väärtus ei sõltu menstruaaltsükli faasist.

Teooria on paljulubav ja paljud keskused, samuti siinkirjutaja, kasutavad eri põhjustel igapäevaselt selle markeri määramist. Paraku on praegu aga takistuseks saanud usaldusväärse analüüsimeetodi leidmine – kõige laialdasemalt kasutusel oleval firma Beckman Coulter AMH Gen II ELISA-testil puuduvad eri rühmades tõendatud referentsvahemikud (3) ja saadud AMH arvvaatusega pole praegu midagi peale hakata. Veelgi enam, kasutusel oleva testiga hinnatakse kumulatiivselt AMH veres ringlevaid eri vorme (proAMH ja AMHN,C), mis ühest küljest võivad olla erineva bioloogilise tähendusega ning teisalt pole

siiani teada, kas nimetatud AMH ELISA-testis kasutatavad antikehad on nende erinevate proteiinide suhtes sarnase või erineva afiinsusega (11). Need ja mitmed teised tehnilised küsimused on veel lõplikult lahendamata. Eespool viidatud ülevaateartikli autorid on jõudnud järelduseni (3), et olemasoleva metoodika piiratuse ja referentsvahemike puudumise tõttu ei saa praegu AMHd surrogaatmarkerina kasutada, küll aga on tulevik siin paljulubav.

„Polütsüstilised“ munasarjad tervetel naistel

On leitud, et üldpopulatsioonis on sonograafilisel uuringul morfoloogilise leiu alusel polütsüstilisi munasarju näha 30% noortel naistel (3). Küsimus on, kas see on heterogeenne rühm, millesse kuuluvad täiesti terved naised ja need, kellel on väga tagasihoidlik PCOS, või on selle leiu korral kõigil juhtudel võimalik diagnoosida kergekujulist PCOSi. Kas me peaksime midagi ette võtma sellist morfoloogilist leidu kohates? Vastus on praegu, et selle fenomeni tähendus pole teada ja midagi ette võtma ei pea (3–5). Ka pole kergekujulise PCOSi, idiopaatilise hüperandrogenismi ja WHO kriteeriumide järgi idiopaatilise teist tüüpi anovulatsiooni eristamine igapäevapraktika aspektist väga oluline – nende käsitlus on sama ning kerge PCOSi korral ei kaasne mainitud üldterviseriske (3, 4). PCOSi diagnoosimisel on diferentsiaaldiagnostiliselt olulisem eristada selliseid haigusseisundeid nagu hüperprolaktineemia, mitteklassikaline kaasasündinud adrenaalne hüperplaasia ning androgeene tootvad kasvavad (3).

Ainus patsientide rühm, kelle folliikulite arv – multifollikulaarsus – iseenesest (mitte ainult PCOSi diagnoos) on väga oluline, on naised, kes läbivad ettevalmistuse kehaväliseks viljastamiseks (kontrollitud superovulatsioon). Siinjuures on ohulävi oluliselt madalamal: kui sonograafias visualiseerub kokku

enam kui 20 folliikulit, on oluliselt suurenenud risk (potentsiaalselt eluohtriku) munasarjade hüperstimulatsiooni sündroomi kujunemiseks (12). Sellisel juhul saab arst valida ravivõtted, mis viivad hüperstimulatsiooni sündroomi tekke võimaluse miinimumini.

Kokkuvõtteks

Kindlasti jääb alles tõdemus, et tõeline PCOS on kogu elu vältel multidistsiplinaarset tähelepanu ja erinevate erialade arstide koostööd nõudev terviseprobleem. Naisterarstid teavad, et suurenenud on rasedusaegsete tüsistuste ja endomeetriumi vähi risk. Perearst peaks regulaarselt hindama kaasuvate südame-veresoonkonna haiguste riskitegurite olemasolu ning lisategureid, nagu suitsetamine ja ebasoodne perekondlik anamnees, andes vastavalt soovitusi tervise hoidmiseks.

Samas peame viimase aja uudiste valguses, lugedes sel sajandil avaldatud kirjandust PCOSi kohta, säilitama eluterve kriitika – tuleks täpselt aru saada, keda ja mida on võrreldud, ning vastavalt hindama, kas tulemused, milleni jõutud, on ikka pädevad. Loobuma peaks termi-

nist „polütsüstilised munasarjad“, kuna see meid ei aita ja külvab ilmaaegu segadust.

Jääb loota, et mitmete autorite ettepanek muuta PCOSi terminoloogiat ja diagnoosi kriteeriumid saab kiire lahenduse ning uus käsitlus on abiks nii arstile kui ka patsiendile selle olulise haiguse mõistmisel.

Lõpetuseks tuleb rõhutada, et omaette ülevaadet väärivad hüperandrogeneemia diagnoosimine naistel. See sisaldab endas niisama palju karisid kui „polütsüstiliste“ munasarjade morfoloogilise leiu hindamine ja on igapäevapraktikas põhjendamatult vähe tähelepanu pälvinud. Lühülevaade probleemastikast on toodud AC-PCOSi publikatsioonis (8).

KIRJANDUS

1. PCOS Australian Alliance. Evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Clayton: The Jean Hailes Foundation for Women's Health on behalf of the PCOS Australian Alliance; 2011.
2. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Chevy Chase: Endocrine Society; 2013.
3. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, 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.
4. Dewailly D. Ultrasound definition of polycystic ovarian morphology: good news and bad news. Fertil Steril 2014;101:49–50.

5. Kollmann M, Martins WP, Raine-Fenning N. Terms and thresholds for the ultrasound evaluation of the ovaries in women with hyperandrogenic anovulation. Hum Reprod Update 2014;20:463–4.
6. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2004;81:19–25.
7. Johnson TRB, Kaplan LK, Ouyang P, et al. Evidence-Based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome. Bethesda, Maryland: National Institutes of Health; 2012.
8. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertil Steril 2009;91:456–88.
9. Christ JP, Willis AD, Brooks ED, et al. Follicle number, not assessments of the ovarian stroma, represents the best ultrasonographic marker of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2014;101:280–7.
10. Su HI, Sammel MD, Homer MV, Bui K, Haunschild C, Stanczyk FZ. Comparability of antimüllerian hormone levels among commercially available immunoassays. Fertil Steril 2014;101:1766–72.
11. Pankhurst MW, Chong YH, McLennan IS. Enzyme-linked immunosorbent assay measurements of antimüllerian hormone (AMH) in human blood are a composite of the uncleaved and bioactive cleaved forms of AMH. Fertil Steril 2014;101:846–50.
12. Polyzos NP, Tournaye H, Guzman L, Camus M, Nelson SM. Predictors of ovarian response in women treated with corifollitropin alfa for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril 2013;100:430–7.



Kai Haldre –
Lääne-Tallinna
Keskhaigla
naistekliinik
[kai.haldre@
telenet.be](mailto:kai.haldre@telenet.be)

Menarhe varasemas elueas on seotud lühema elueaga

Menarhe on tütarlapse sugulise küpsemise faas, mis näitab reproduktiivse võimekuse algust. Paljudes uuringutes on näidatud, et menarhe enne 12. eluaastat on seotud mitmete terviseriskidega, nende hulgas metaboolse sündroomi ja rinnavähi kujunemise riskiga.

Suurbritannia uurijad korraldasid metaanalüüsi, et selgitada varajase menarhe seost suuremuse riskiga täiskasvanueas. Analüüsi

rahvusvahelistes andmebaasides ajavahemikul 2006–2012 avaldatud eri maades korraldatud 8 sõltumatu kohortuuringu andmeid kokku ligi 300 000 vaatlusalusega. Ilmnes, et isikutel, kellel menarhe oli enne 12. eluaastat, on 23% võrra suurem suhtelise surma risk kõikidest põhjustest täiskasvanueas ja 24% võrra suurem suhtelise suuremuse risk koronahaigusesse või insulti. Suurem kardiovaskulaarse suuremuse risk ilmnes mitesuitsetavatel naistel. Analüüsil ilmnes, et varajase menarhega naiste suuremuse risk

ei olnud seotud vaid ülekaalulisuse ja rasvumisega. Ilmselt on menarhe seotud mitmete teiste seni selgitamata hilisemas elueas tervist mõjutavate teguritega.

Autorite hinnangul on vajalikud edasised uuringud, et selgitada varajase menarhe seost tervise ja eluea pikkusega täiskasvanueas.

REFEREERITUD

Charalampopoulos D, McLoughlin A, Elks CE, Ong KK. Age at menarche and risks of all-cause and cardiovascular death: a systematic review and meta-analysis. Am J Epidemiol 2014;180:29–40.

LÜHIDALT