

Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению)

[письмо Минздрава РФ от 10 июня 2015 г. № 15-4/10/2-2814]

Коллектив авторов:

Адамян Лейла Владимировна	—	заместитель директора ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии. В.И. Кулакова» Минздрава России, главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Минздрава России, акад. РАН, проф.
Андреева Елена Николаевна	—	руководитель отделения эндокринной гинекологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, докт. мед. наук, проф.
Гаспарян Сусанна Арташесовна	—	проф. кафедры акушерства и гинекологии ИПДО СтГМА (г. Ставрополь), докт. мед. наук
Геворкян Марианна Арамовна	—	проф. кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова Минздрава России
Григорян Ольга Рафаэлевна	—	главный научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, докт. мед. наук
Гринева Елена Николаевна	—	проф. кафедры факультетской терапии, директор Института эндокринологии ФГБУ «Северо-Западный федеральный

		медицинский исследовательский центр» Минздрава России
Густоварова Татьяна Алексеевна	—	проф. кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС (г. Смоленск)
Дедов Иван Иванович	—	директор ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, главный внештатный специалист эндокринолог Минздрава России, акад. РАН
Демидова Татьяна Юрьевна	—	проф. кафедры эндокринологии и диалектологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России
Зайдиева Яна Зайдиевна	—	руководитель отделения гинекологической эндокринологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», докт. мед. наук, проф.
Карахалис Людмила Юрьевна	—	проф. кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Краснодар)
Лизнева Дарья Владимировна	—	ассистент кафедры акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО «СамГМУ» Минздрава России (г. Самара)
Мельниченко Галина Афанасьевна	—	зам. директора по научной работе ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, директор Института клинической эндокринологии, акад. РАН
Соболева Елена Леонидовна	—	ведущий научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» ФАНО России, докт. мед. наук

Спиридонова Наталья Владимировна	—	зав. кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «СамГМУ» Минздрава России (г. Самара), докт. мед. наук, проф.
Суплотова Людмила Александровна	—	проф. кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский институт» Минздрава России, главный эндокринолог Тюменской области, докт. мед. наук, проф.
Сутурина Лариса Викторовна	—	проф. кафедры эндокринологии ГОУ ДПО «Иркутский институт усовершенствования врачей» (г. Иркутск), докт. мед. наук, проф.
Тарасова Марина Анатольевна	—	зам. директора по научной работе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» ФАНО России, докт. мед. наук, проф.
Уварова Елена Витальевна	—	проф. кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ГБОУ ВПО «Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», зав. отделением детской гинекологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, главный специалист гинеколог детского и юношеского возраста Минздрава России
Филиппов Олег Семенович	—	зам. директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России, проф. кафедры акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО «Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, докт. мед. наук, проф.
Хамошина Марина Борисовна	—	проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО «Российский институт дружбы народов», докт. мед. наук

Чернуха Галина Евгеньевна	—	руководитель отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, докт. мед. наук, проф.
Шереметьева Екатерина Викторовна	—	научный сотрудник отделения эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, канд. мед. наук.
Ярмолинская Мария Игоревна	—	проф. кафедры акушерства и гинекологии №2 ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции, руководитель центра «Диагностика и лечение эндометриоза», зав. центром «Климакс и здоровье женщины» в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» ФАНО России
Рецензенты:		
Пасман Наталья Михайловна	—	зав. кафедрой акушерства и гинекологии медицинского факультета ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» Минобрнауки России, зав. лабораторией иммунологии репродукции Института клинической иммунологии СО РАН (г. Новосибирск), докт. мед. наук, проф.
Малышкина Анна Ивановна	—	директор ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, докт. мед. наук
Хашукоева Асият Зулчифовна	—	проф. кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, докт. мед. наук

Марченко Лариса Андреевна	—	ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, докт. мед. наук, проф.
Артымук Наталья Владимировна	—	зав. кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, докт. мед. наук, проф.

Список сокращений

АГ	—	артериальная гипертензия
АД	—	артериальное давление
АКТГ	—	адренокортикотропный гормон
ВГТТ	—	внутривенный глюкозотолерантный тест
ВРТ	—	вспомогательные репродуктивные технологии
ДАД	—	диастолическое АД
ДЭАС	—	дегидроэпиандростерона сульфат
ИФР	—	инсулиноподобный фактор роста
ИМТ	—	индекс массы тела

ИР	—	инсулинорезистентность
КГК	—	комбинированные гормональные контрацептивы
КОК	—	комбинированные оральные контрацептивы
КЦ	—	кломифена цитрат
ЛГ	—	лютеинизирующий гормон
ЛПВП	—	липопротеиды высокой плотности
МКБ	—	Международная классификация болезней
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
МС	—	метаболический синдром
НТГ	—	нарушение толерантности к углеводам
НМЦ	—	нарушение менструального цикла
ОАС	—	обструктивное апноэ сна
ОТ	—	окружность талии
ПГТТ	—	пероральный глюкозотолерантный тест

ПКЯ	—	поликистозные яичники
РИА	—	радиоиммунологическое исследование
САД	—	систолическое АД
СГЯ	—	синдром гиперстимуляции яичников
СД	—	сахарный диабет
СПКЯ	—	синдром поликистозных яичников
ССЗ	—	сердечно-сосудистые заболевания
СССГ	—	глобулин, связывающий половые стероиды
ТГ	—	триглицериды
ТМОЖ	—	терапевтическая модификация образа жизни
ТТГ	—	тиреотропный гормон
УЗИ	—	ультразвуковое исследование
ФСГ	—	фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ	—	хорионический гонадотропин человека

ASRM	—	American Society for Reproductive Medicine
AE-PCOS	—	Androgen Excess and PCOS Society
GC-MS	—	gas chromatography-tandem mass spectrometry
GRADE	—	Grading of Recommendations, Assessment, Development, Evaluation
IDF	—	International Diabetes Federation
IVM	—	<i>In vitro maturation</i>
HOMA	—	Homeostasis model assessment)
LC-MS	—	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry
NIH	—	National Institute of Health
QUICKI	—	Quantitative insulin sensitivity check index

Введение

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является одним из наиболее частых эндокринных расстройств у женщин репродуктивного возраста.

Показатели распространённости СПКЯ зависят от используемых критериев диагностики и особенностей популяционной выборки. В общей популяции женщин репродуктивного возраста распространённость синдрома составляет от 6–9 до 19,9% ^{1,2,3,4,5,6}. Среди женщин, имеющих нарушения менструального цикла, частота выявления СПКЯ, по данным различных исследований, колеблется от 17,4 до 46,4%. У пациенток с клиническими проявлениями гиперандрогении СПКЯ занимает ведущее место, достигая при использовании различных критериев 72,1–82%, а у женщин с ановуляторным бесплодием СПКЯ выявляется в 55–91% случаев ^{7,8,9,10}.

Хроническая ановуляция у женщин с СПКЯ является фактором риска развития гиперплазии и рака эндометрия, чему в значительной степени способствует наличие у 40–85% женщин с СПКЯ избыточного веса или ожирения. Наряду с репродуктивными нарушениями СПКЯ, особенно его классический фенотип, ассоциирован с инсулинорезистентностью, нарушением толерантности к углеводам (НТГ), сахарным диабетом (СД), сердечно-сосудистыми заболеваниями, что определяет отдалённые последствия этого заболевания [11](#), [12](#), [13](#), [14](#), [15](#).

Описанные в методическом пособии современные подходы к диагностике и лечению СПКЯ основаны на принципах доказательной медицины и являются ключевыми в организации своевременного выявления синдрома и оказания эффективной помощи пациенткам. В пособии использованы градации достоверности рекомендаций и убедительности доказательств, представленные в приложении 1. Представленная тактика позволит улучшить результаты восстановления нарушенной репродуктивной функции и профилактики отдалённых осложнений СПКЯ.

1. Определение и диагностика СПКЯ

1.1. Определение

СПКЯ — полигенное эндокринное расстройство, обусловленное как наследственными факторами, так и факторами внешней среды. Ведущими признаками СПКЯ являются: гиперандрогения, менструальная и/или овуляторная дисфункция и поликистозная морфология яичников.

1.2. Клинический шифр, согласно МКБ-10:

E28.2.

1.3. Критерии диагностики СПКЯ.

Диагностика СПКЯ основана на регистрации клинических и лабораторных проявлений гиперандрогении, оценке менструальной, овуляторной функции, а также морфологии яичников с помощью ультразвукографии.

В настоящее время для диагностики СПКЯ используются критерии Национального института здоровья США (НИН) (1990) [16](#), пересмотренные в 2012 году [19](#); согласованные критерии Европейского общества репродукции и эмбриологии человека и Американского общества репродуктивной медицины (ASRM/ESHRE), принятые в Роттердаме (2003) [17](#), и критерии Общества по гиперандрогениям и СПКЯ (AE-PCOS Society) (2006) [18](#).

В соответствии с критериями НИН (1990) для диагностики СПКЯ необходимо обязательное наличие олигоановуляции, гиперандрогенемии и/или гирсутизма. Данный подход позволяет диагностировать так называемый «классический СПКЯ» [16](#).

Согласованные критерии ASRM/ESHRE (2003) расширяют круг пациенток, у которых можно диагностировать СПКЯ, так как предполагают наличие любых 2 из 3 признаков: олигоановуляции, гиперандрогенемии и/или гирсутизма, поликистозной морфологии яичников по УЗИ [17](#).

Критерии AE-PCOS Society (2006) предусматривают обязательное наличие 2 из 2 признаков: гирсутизма и/или гиперандрогемии; олигоановуляции и/или поликистозной морфологии ¹⁸.

NB! Для применения критериев AE PCOS Society (2006) требуется использование точных методов определения уровня андрогенов, что не всегда представляется возможным.

После пересмотра критериев NIH (1990) в 2012 году было принято решение о предпочтительном использовании для постановки диагноза СПКЯ согласованных критериев ASRM/ESHRE (2003) с обязательным указанием клинических вариантов ¹⁹. Данный подход к диагностике СПКЯ поддерживается и Endocrine Society (США), уровень доказательности рекомендаций В ²¹.

NB! Во всех трёх консенсусах указывается на необходимость исключения других заболеваний со сходной симптоматикой (таблица 1) (B).

Таблица 1

Диагностические критерии СПКЯ в соответствии с основными консенсусами

	NIH 1990 г.(16)	ESHRE/ASRM2003 г. (17)	AE-PCOS 2006 г. (18)	NIH 2012 г.(19)
Критерии	Гиперандрогемия и/или гирсутизм. Менструальная дисфункция с ановуляцией	Гиперандрогения клиническая или биохимическая. Олиго- и/или ановуляция. Поликистозная морфология яичников по УЗИ	Гиперандрогения клиническая или биохимическая. Овариальная дисфункция (олигоановуляция и/или поликистозная морфология по УЗИ)	Гиперандрогения клиническая или биохимическая. Олиго- и/или ановуляция. Поликистозная морфология яичников по УЗИ
Условия	Два из двух критериев при исключении другой патологии	Два из трёх критериев при исключении другой патологии	Два из двух критериев при исключении другой патологии	Два из трёх критериев при исключении другой патологии со спецификацией клинических фенотипов СПКЯ

Комбинации клинических, лабораторных и ультразвукографических признаков СПКЯ, которые могут встретиться в реальной практике и служить обоснованием диагноза, представлены в таблице 2.

Таблица 2 **Варианты формулировки диагноза «СПКЯ»**

Варианты формулировки диагноза
СПКЯ: гирсутизм, гиперандрогенемия, олигоановуляция, поликистозная морфология яичников по УЗИ*
СПКЯ: гиперандрогенемия, олигоановуляция, поликистозная морфология яичников по УЗИ*
СПКЯ: гирсутизм, олигоановуляция, поликистозная морфология яичников по УЗИ*
СПКЯ: гирсутизм, гиперандрогенемия, олигоановуляция*
СПКЯ: гирсутизм, олигоановуляция*
СПКЯ: гиперандрогенемия, олигоановуляция*
СПКЯ: гирсутизм, поликистозная морфология яичников по УЗИ
СПКЯ: гиперандрогенемия, поликистозная морфология яичников по УЗИ
СПКЯ: олигоановуляция, поликистозная морфология яичников по УЗИ

>* Так называемый «классический фенотип» СПКЯ.

1.3.1. Диагностика клинической гиперандрогении.

Эффективно: оценка гирсутизма по шкале Ферримана–Галлвея (Ф–Г) (приложение 2), уровень доказательности рекомендаций В.

Распространённость гирсутизма при классическом СПКЯ достигает 75%. У представительниц европеоидной и негроидной рас патогномичным является повышение значения суммы баллов по указанной шкале ≥ 8 баллов, хотя по некоторым данным о гирсутизме свидетельствует его повышение ≥ 6 ^{8, 20, 21, 37}.

NB! У представительниц Юго-Восточной Азии диагностически значимо повышение суммы баллов по шкале Ф-Г ≥ 3 (В)²².

Эффективность не доказана: рекомендуемый объём физикального обследования пациенток с СПКЯ включает оценку акне и алопеции ²¹, однако в качестве критериев диагностики СПКЯ акне и алопеция рассматриваются, как правило, при сочетании с овуляторной дисфункцией или поликистозной морфологией яичников (В)^{8, 23, 24}.

1.3.2. Лабораторная диагностика гиперандрогенемии.

Диагностическое значение при СПКЯ имеет повышение в сыворотке крови уровней общего тестостерона и свободного тестостерона, при этом наиболее информативным является повышение свободного тестостерона, ДЭАС и андростендион являются вспомогательными маркерами биохимической гиперандрогении при СПКЯ. Уровень доказательности рекомендаций В ^{8, 17, 21}.

Наиболее эффективно: исследование концентраций общего тестостерона с помощью жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (LC-MS), газовой хроматографии с масс-спектрометрией (GC-MS), а также РИА с экстракцией органическими растворителями с последующей хроматографией ^{8, 26}.

NB! Исследование общего тестостерона с помощью прямого РИА более экономично, чем метод жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией, и приемлемо при адекватном контроле качества с чётко определёнными референсными интервалами. Основанные на локальных популяционных исследованиях референсные интервалы концентраций тестостерона должны быть разработаны в каждой лаборатории ²⁷.

Недостаточно эффективны: методы определения общего тестостерона, основанные на иммуноферментном анализе; прямые методы определения уровня свободного тестостерона (В)^{8, 21, 25, 26}.

NB! Наиболее полезным для диагностики гиперандрогенемии и последующего наблюдения пациентов является вычисление свободной фракции тестостерона на основании тестостерона, определённого с помощью высококачественных методов, и секс-стероид-связывающего глобулина ^{17, 25}.

1.3.3. Диагностика олигоановуляции.

Критериями диагностики овуляторной дисфункции являются: нарушения менструального цикла (НМЦ): продолжительность цикла менее 21 дня или более 35 дней. НМЦ встречаются в среднем у 75–85% пациенток с СПКЯ (В)^{8, 21};

при сохранном менструальном цикле необходимо измерение прогестерона в сыворотке крови на 20–24-й дни цикла, и при снижении уровня прогестерона ниже 3–4 нг/мл цикл считается ановуляторным. О наличии хронической овуляторной дисфункции свидетельствует отсутствие овуляции в 2 циклах из 3 ^{8,18}.

1.3.4. Ультразвуковые критерии диагностики поликистозной морфологии яичников.

В соответствии с согласованными критериями ASRM/ESHRE, принятыми в Роттердаме (2003), для диагностики поликистозных яичников при ультрасонографии необходимо наличие в яичнике 12 и более фолликулов, имеющих диаметр 2–9 мм, и/или увеличение овариального объёма более 10 мл ¹⁷.

NB! Увеличение овариального объёма считается более надёжным критерием диагностики СПКЯ, чем количество фолликулов (B) ²⁸.

Предпочтительно использование трансвагинального доступа, при регулярных менструациях — в ранней фолликулярной фазе, а при олиго/аменорее — либо в любое время, либо на 3–5-й дни после менструации, индуцированной прогестероном.

NB! Для диагностики поликистозных яичников достаточно, если данным критериям отвечает хотя бы один яичник. При обнаружении доминантного фолликула (более 10 мм в диаметре) или жёлтого тела ультразвуковое исследование нужно повторить в следующем цикле.

Данные критерии не следует применять у женщин, получающих комбинированные оральные контрацептивы. При наличии кист или асимметрии яичников требуется дополнительное обследование.

Субъективное впечатление о ПКЯ не должно заменять настоящие критерии — необходимы данные о количестве, размерах фолликулов и объёме яичников. В то же время характер распределения фолликулов, увеличение объёма и повышение эхогенности стромы можно не описывать, так как для клинической практики вполне достаточно измерения объёма яичников.

NB! При трансвагинальном исследовании с использованием высокочастотных датчиков ≥ 8 МГц) предлагается использовать критерии ультразвуковой диагностики ПКЯ Общества по гиперандрогениям и СПКЯ (AE-PCOS Society), которые предусматривают наличие 25 и более фолликулов диаметром от 2 до 10 мм в яичнике и/или объём яичника более 10 см³ (B). ²⁸

1.3.5. Исключение заболеваний, имеющих сходные клинические проявления.

Дифференциальная диагностика СПКЯ прежде всего предполагает исключение заболеваний щитовидной железы, гиперпролактинемии и неклассической формы врождённой дисфункции коры надпочечников (B) ²¹.

Критерием диагностики гипотиреоза является повышение уровня ТТГ выше его нормальных значений и снижение концентраций свободной фракции тироксина. Снижение уровня ТТГ менее нижней границы нормы (обычно менее 0,1 мЕД/л) свидетельствует о гипертиреозе ^{21, 29, 30}.

Диагностика гиперпролактинемии основывается на определении пролактина сыворотки крови (A) ³¹.

NB! При правильной организации забора крови на пролактин достаточно однократного исследования (А)³¹.

Основным критерием диагностики неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) является повышение уровня 17-ОН-прогестерона. При «пограничных» значениях 17-ОН-прогестерона рекомендуется проведение стимуляционного теста с АКТГ (С)³².

Безусловно значимым для диагностики ВДКН является повышение уровня 17-ОН-прогестерона (в первой фазе менструального цикла, до 8.00 утра) более 400 нг/дл или 13 нмоль/л.

При наличии повышения базального уровня 17-ОН-прогестерона более 200 нг/дл (6 nmol/L) проводят АКТГ-стимуляционный тест с внутривенным введением 0,25 мг АКТГ (Cortrosyn, Synacten); диагностически значимым является повышение уровня стимулированного 17-ОН-прогестерона более 1000 нг/дл или 33 нмоль/л. В ряде случаев для подтверждения диагноза могут быть применены генетические методы исследования (С)³².

Поскольку клинические проявления СПКЯ достаточно неспецифичны, рекомендуется также исключение ряда других заболеваний, имеющих сходные симптомы (таблица 3).

Таблица 3

Заболевания и состояния, некоторые проявления которых совпадают с симптомами СПКЯ (21)

Заболевания и состояния	Клинические проявления	Тесты, позволяющие провести дифференциальный диагноз
Беременность	Аменорея (а не олигоменорея), прочие симптомы беременности	ХГЧ в сыворотке крови или в моче (позитивный)
Гипоталамическая аменорея	Аменорея, снижение веса/ИМТ, интенсивные физические нагрузки в анамнезе, не характерны клинические признаки гиперандрогении, иногда выявляются мультифолликулярные яичники	ЛГ и ФСГ в сыворотке крови (снижены или на нижней границе нормы), эстрадиол сыворотки крови (снижен)

Заболевания и состояния	Клинические проявления	Тесты, позволяющие провести дифференциальный диагноз
Преждевременная оварияльная недостаточность	Аменорея сочетается с симптомами эстрогенного дефицита, включая приливы жара и урогенитальные симптомы	ФСГ сыворотки крови (повышен), эстрадиол сыворотки крови (снижен)
Андрогенпродуцирующие опухоли	Вирилизация (включая изменения голоса, андрогенную алопецию, клиторомегалию), быстрая манифестация симптомов	Тестостерон сыворотки крови, ДЭАС сыворотки крови (значительно повышены) Ультрасонография яичников, МРТ надпочечников
Синдром или болезнь Иценко–Кушинга	Наряду с клиническими проявлениями, сходными с СПКЯ (ожирение по центральному типу, гиперандрогения, нарушения толерантности к углеводам), имеются более специфические симптомы: миопатия, плетора, фиолетовые стрии, остеопороз и другие проявления	Свободный кортизол в суточной моче (повышен), кортизол в слюне в ночные часы (повышен), супрессивный ночной тест с дексаметазоном (недостаточная супрессия уровня кортизола в сыворотке крови утром)
Акромегалия	Специфичные симптомы: головная боль, сужение полей зрения, увеличение челюсти, языка, размера обуви и перчаток	Свободный ИФР-1 в сыворотке крови (повышен) МРТ гипофиза

1.3.6. Ожирение.

У пациенток с СПКЯ рекомендуется измерение роста и веса с вычислением индекса массы тела (ИМТ) (приложение 3), для определения типа ожирения рекомендуется измерение окружности талии (В)²¹. ИМТ вычисляется по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса тела (кг)}/\text{рост(м)}^2$.

1.3.7. Диагностика нарушений углеводного обмена, инсулинорезистентности.

В качестве скрининга на нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и сахарного диабета 2-го типа (СД 2) у пациенток с СПКЯ рекомендовано проведение 2-часового перорального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы (ПГТТ) (В)²¹. В практической деятельности на первом этапе обследования рекомендуется исследовать уровень глюкозы натощак, а затем проводить ПГТТ³³.

NB! Если нет возможности проведения ПГТТ, для скрининга нарушений углеводного обмена у женщин с СПКЯ рекомендуется определение гликозилированного гемоглобина (В)²¹.

Повторное проведение ПГТТ рекомендуется каждые 3–5 лет или чаще, если имеется центральное ожирение, существенная прибавка веса и/или симптомы развития диабета (С)²¹.

«Золотым стандартом» диагностики инсулинорезистентности (ИР) является эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест с внутривенным введением инсулина и одновременной инфузией глюкозы для поддержания стабильного уровня гликемии. Упрощённой моделью клэмп-теста является внутривенный глюкозотолерантный тест (ВГТТ), основанный на многократном определении гликемии и инсулина крови⁸. Однако эти методы являются инвазивными, трудоёмкими и дорогостоящими, что не позволяет широко использовать их в клинических исследованиях.

К методам непрямой оценки ИР относятся индексы НОМА и QUICKI, которые могут использоваться в клинической практике (приложение 4) (В), однако значения этих индексов существенно зависят от применяемого метода определения концентрации инсулина⁸.

В рутинной клинической практике с учётом относительно небольшой затратности и приемлемого качества метода рядом экспертов рекомендуется определять инсулин одновременно с глюкозой в условиях ПГТТ. Хотя гиперинсулинемия является косвенным свидетельством ИР, увеличение уровня инсулина через 1 и/или 2 часа после приёма 75 г глюкозы до значений, превышающих 80–100 мкЕД/мл, предлагается рассматривать как критерий ИР (С) (В). В то же время в большинстве случаев исследование инсулина нецелесообразно (С)³⁷.

NB! Учитывая вариабельность методов оценки инсулина, каждая лаборатория должна разрабатывать собственные нормативы и периодически их обновлять.

К клиническим маркерам инсулинорезистентности у пациенток с СПКЯ относится негроидный акантоз (папиллярно-пигментная дистрофия кожи в виде локализованных участков бурой гиперпигментации в области кожных складок, чаще шеи, подмышечных впадин, паховой области, которые гистологически характеризуются гиперкератозом и папилломатозом). При СПКЯ рекомендуется физикальное исследование с оценкой наличия негроидного акантоза (В)²¹.

1.3.8. Диагностика метаболического синдрома.

Для диагностики метаболического синдрома (МС) у женщин необходимо наличие 3 из 5 критериев (IDF, 2009) ³⁴:

- увеличение объёма талии (отличается в различных популяциях);
- ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л (≥ 150 мг/дл) или приём препаратов для лечения данного нарушения;
- ЛПВП $< 1,3$ ммоль/л (< 50 мг/дл);
- АД САД ≥ 130 мм рт. ст. или ДАД ≥ 85 мм рт. ст. или лечение ранее диагностированной АГ;
- глюкоза плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л (≥ 100 мг/дл).

NB! В норме окружность талии у женщин европеоидной расы не должна превышать 88 см, а для женщин азиатского происхождения этот показатель должен быть не выше 80 см ^{14, 35}.

1.3.9. Обструктивное апноэ сна (ОАС).

У пациенток с СПКЯ и избыточным весом или ожирением рекомендуется выявлять симптомы, характерные для ОАС, и при их наличии производить полисомнографическое исследование. Больные с диагностированным ОАС направляются в специализированное лечебное учреждение (С) ²¹.

1.3.10. Оценка риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин с СПКЯ.

К группе риска относят женщин с СПКЯ при наличии хотя бы одного из следующих факторов: ожирения (особенно абдоминального); курения сигарет; гипертензии; дислипидемии; субклинического атеросклероза; нарушения толерантности к глюкозе; семейного анамнеза по ранним ССЗ (менее 55 лет — у родственников мужского пола, менее 65 лет — у родственниц женского пола).

Группа высокого риска включает женщин с СПКЯ с метаболическим синдромом; сахарным диабетом 2-го типа; клиническим атеросклерозом и/или патологией почек, а также с синдромом обструктивного апноэ сна (С) ²¹.

NB! Измерение АД, ОТ и регистрацию ИМТ необходимо проводить при каждом визите. У всех женщин с СПКЯ рекомендуется исследовать липидный профиль и при нормальных показателях повторять исследование каждые 2 года или чаще в случае прибавки веса ¹⁴.

1.3.11. Жировой гепатоз и неалкогольный стеатогепатит.

Рекомендуется принимать во внимание вероятность формирования у пациенток с СПКЯ жирового гепатоза и неалкогольного стеатогепатита, однако рутинный скрининг считается необоснованным (С) ²¹.

1.3.12. Депрессия.

Рекомендуется проведение скрининга на наличие тревожно-депрессивных расстройств у всех пациенток с СПКЯ (С) ²¹.

2. Лечение СПКЯ

2.1. Цели лечения:

устранение проявлений андрогензависимой дерматии, нормализация массы тела и коррекция метаболических нарушений, восстановление овуляторного менструального цикла и фертильности, предупреждение поздних осложнений СПКЯ. Индивидуальный план ведения пациентки составляется с учётом основных жалоб, репродуктивных установок, наличия риска сердечно-сосудистых заболеваний и прочих факторов.

NB! Женщинам с СПКЯ, не заинтересованным в беременности, рекомендуются любые методы контрацепции с учётом критериев приемлемости ³⁶. При применении КГК у большинства пациенток с СПКЯ польза превышает риски (В)³⁷. КГК не оказывают негативного влияния на фертильность пациентки в будущем (С)³⁷.

2.2. Методы лечения СПКЯ.

Эффективно: монотерапия комбинированными гормональными контрацептивами (КГК: КОК, пластырь, ринг) эффективна и является первой линией терапии нарушений менструального цикла, гирсутизма и акне (С)²¹.

Эффективность КГК обусловлена подавлением секреции ЛГ, что приводит к снижению продукции овариальных андрогенов; эстрогенный компонент КГК способствует повышению уровней СССГ, что в свою очередь способствует снижению уровней свободно циркулирующего тестостерона; прогестин в составе КГК может осуществлять конкурентное взаимодействие с 5 α -редуктазой на уровне рецепторов к андрогенам. Кроме того, КГК снижают продукцию надпочечниковых андрогенов, по-видимому, за счёт подавления продукции АКТГ ³⁷.

Для оценки возможных противопоказаний к применению КГК в лечебных целях рекомендуется использовать критерии, которые отражены в руководстве по приемлемости контрацептивов (В)³⁶.

Если имеются противопоказания к использованию КГК или отмечается их непереносимость, в качестве терапии второй линии у пациенток с СПКЯ и нерегулярными менструациями может быть рекомендован метформин (В)²¹.

Для лечения гирсутизма рекомендуется использовать низкодозированные КГК, содержащие либо нейтральный гестаген, либо гестаген с антиандрогенным действием. В случае умеренного гирсутизма рекомендуется монотерапия КГК; при неэффективности монотерапии или в случае умеренного и выраженного гирсутизма рекомендуется применять КГК в комбинации с антиандрогенами (В)²⁰.

NB! Оценка эффективности лечения проводится не ранее чем через 6 месяцев.

Эффективно: применение антиандрогенов при гирсутизме (А)²⁰, однако монотерапия антиандрогенами применяется только при наличии противопоказаний к применению КГК или при непереносимости КГК. При назначении антиандрогенов необходима надёжная контрацепция ²⁰.

Рекомендуется спиронолактон (50–100 мг в день), ципротерона ацетат (10–100 мг в день) в циклическом или непрерывном режиме.

NB! Финастерид не зарегистрирован в России для применения у женщин, флутамид не рекомендован для лечения гирсутизма в связи с гепатотоксичностью (B)³⁷.

Эффективно: в качестве дополнения к лекарственной терапии при гирсутизме рекомендуется применение косметических методов удаления волос. Оптимальным методом удаления волос при гирсутизме признана фотоэпиляция (A)²⁰.

Эффективность не доказана: метформин не рекомендован для лечения гирсутизма (A)^{20, 21}.

При акне наряду с ГКГ эффективны системные антибиотики группы тетрациклинов, макролидов (A) и изотретиноин (A)^{37, 38}.

NB! Системная антибактериальная терапия и изотретиноин назначаются дерматологом. Изотретиноин обладает выраженным тератогенным действием, поэтому при его применении необходима надёжная контрацепция.

2.3. Методы коррекции метаболических нарушений и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Эффективно: терапевтическая модификация образа жизни (ТМОЖ), включающая физические упражнения и диету, эффективна для снижения веса, профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа и рекомендуется у пациенток с СПКЯ для лечения ожирения и избыточной массы тела (C)²¹.

Снижение веса на фоне ТМОЖ у пациенток с СПКЯ способствует нормализации менструальной функции и улучшению ряда метаболических показателей (преимущественно — углеводного обмена), однако ответ имеет индивидуальный характер (C)²¹.

NB! Снижение веса на фоне ТМОЖ при СПКЯ не оказывает существенного влияния на гирсутизм (A)²¹.

Не рекомендуется применение метформина с целью лечения ожирения (C)²¹. При наличии СД 2 или отсутствии эффекта от ТМОЖ при НТГ у пациенток с СПКЯ применение метформина рекомендуется (B)²¹.

Фармакотерапия ожирения

Для популяции в целом медикаментозная терапия ожирения и избыточного веса регламентирована в соответствующем руководстве Endocrine Society (2015)³⁹. В соответствии с данным руководством поведенческая терапия с целью уменьшения потребления пищи и увеличения физической активности являются обязательным условием проводимого лечения. Фармакотерапии подлежат пациенты с ИМТ ≥ 30 кг/м² или ИМТ ≥ 27 кг/м² при наличии хотя бы одного из следующих осложнений: гипертензии, дислипидемии, СД2, ОАС. При ИМТ более 40 кг/м² или 35 кг/м² при наличии осложнений, связанных с ожирением, рекомендуется применение бариатрической хирургии (C)³⁹.

Имеются исследования, свидетельствующие о повышении эффективности гипокалорийной диеты при одновременном использовании сибутрамина с более существенным снижением уровня андрогенов у больных СПКЯ, умеренное снижение веса при СПКЯ и ожирении продемонстрировано и при применении орлистата. Однако с учётом небольшого числа исследований и с позиции оценки соотношения польза/риск большинство экспертов не поддерживают целесообразность рутинного применения фармакотерапии ожирения и избыточного веса при СПКЯ ^{14,40}.

2.4. Лечение бесплодия при СПКЯ.

Поскольку при СПКЯ высок риск ановуляторного бесплодия, у женщин, заинтересованных в беременности, рекомендуется оценивать менструальную и овуляторную функцию (С) ²¹.

Цель лечения — восстановление овуляторных менструальных циклов. При этом должны быть исключены другие причины бесплодия в паре (трубно-перитонеальный, мужской факторы) (С) ²¹. Основные принципы лечения бесплодия при СПКЯ определены в консенсусе, принятом группой экспертов в 2008 году в г. Тессалоники (Греция) ⁴⁰.

NB! ТМОЖ, в частности лечению ожирения, должны предшествовать индукции овуляции ⁴⁰.

Эффективно: рекомендуется использование кломифена цитрата (КЦ) в качестве терапии первой линии для лечения ановуляторного бесплодия при СПКЯ (А) ^{21,40}.

NB! При отборе пациенток для применения КЦ рекомендуется принимать во внимание ИМТ, возраст пациентки, наличие прочих факторов бесплодия ⁴⁰.

Кломифен цитрат назначается в среднем по 50–100 мг в день в течение 5 дней, начиная со 2–5-го дня спонтанного или индуцированного менструального цикла. Стартовая доза составляет, как правило, 50 мг в день, максимальная суточная доза — 150 мг. Эффективность стимуляции овуляции достигает 70–80%, частота зачатия — 22% на цикл. Лечение КЦ проводится, как правило, в течение не более 6 овуляторных циклов. Кумулятивная частота рождения живых детей в расчёте на 6 циклов индукции овуляции составляет 50–60% ⁴⁰.

NB! Повышенный индекс свободного тестостерона, ИМТ, наличие аменореи, увеличенный объём яичников являются предикторами неэффективного применения КЦ (В) ⁴¹.

Неэффективно: при использовании КЦ дополнительное назначение ХГЧ в середине цикла не повышает вероятность наступления беременности (В) ⁴⁰.

NB! Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) при применении КЦ развивается редко, частота многоплодной беременности не превышает 10% ⁴⁰.

Эффективно: наряду с КЦ в качестве терапии первой линии для лечения бесплодия при СПКЯ рекомендуется применение индукции овуляции с помощью летрозола (В) ^{21,42}.

Неэффективно: убедительных данных, свидетельствующих об эффективности метформина и его комбинации с кломифенцитратом в отношении живорождения по сравнению с монотерапией кломифенцитратом нет, поэтому рутинное использование метформина для индукции овуляции не рекомендуется (В) ²¹.

NB! Использование метформина у пациенток с СПКЯ и бесплодием рекомендуется только при нарушениях углеводного обмена (B) или для профилактики синдрома гиперстимуляции яичников у женщин с СПКЯ при использовании ВРТ (C)²¹.

Эффективно: в качестве второй линии терапии при неэффективности кломифенцитрата или отсутствии условий для его применения проводится стимуляция овуляции гонадотропинами или лапароскопия (B)⁴⁰.

При СПКЯ предпочтителен режим использования препарата ФСГ с постепенным увеличением дозировки гонадотропина (так называемый Step-up-режим). Стартовая доза препарата ФСГ составляет 37,5–50 МЕ в день, при отсутствии роста фолликулов через неделю стимуляции доза ФСГ увеличивается на 50%. При адекватном росте фолликулов дозировка ФСГ остаётся прежней. Step-down-режим предполагает использование высоких начальных доз ФСГ — 100–150 МЕ в день с последующим снижением дозы, однако для использования данного протокола требуется большой клинический опыт и его применение ограничено ⁴⁰.

NB! Продолжительность использования гонадотропинов не должна превышать 6 циклов. При проведении стимуляции гонадотропинами рекомендуется мониторировать овариальный ответ ⁴⁰.

Эффективность не доказана: комбинированное применение агонистов ГнРГ и гонадотропинов для индукции овуляции у пациенток с СПКЯ не рекомендовано (B)⁴⁰.

Основные показания к лапароскопии у женщин с СПКЯ и бесплодием ⁴⁰: резистентность к кломифенцитрату, высокий уровень ЛГ, прочие показания к лапароскопической операции у пациенток с СПКЯ (эндометриоз, трубно-перитонеальный фактор бесплодия), невозможность мониторинга при использовании гонадотропинов.

NB! Лапароскопический дреллинг не применяется с целью решения проблем, напрямую не связанных с бесплодием, а именно: для коррекции нерегулярного менструального цикла или гиперандрогении ⁴⁰.

Эффективно: эффективность лапароскопического дреллинга и применения гонадотропинов сопоставимы. Монополярная электрокаутеризация и лазер применяются с одинаковой эффективностью (A)^{43, 44}.

NB! Для достижения эффекта при СПКЯ достаточно 4 пункций яичника, с большим их числом ассоциировано возрастание риска преждевременной овариальной недостаточности ⁴⁰.

У 50% пациенток после лапароскопии требуется индукция овуляции. Использование КЦ рекомендуется, если через 12 недель после лапароскопии овуляция отсутствует. После 6 месяцев применения кломифенцитрата возможно использование гонадотропинов ⁴⁰.

Показания к применению ВРТ у женщин с СПКЯ и бесплодием ⁴⁰:

неэффективность стимуляции овуляции и лапароскопии; сопутствующая патология (трубно-перитонеальный фактор бесплодия, эндометриоз, мужской фактор), необходимость преимплантационной диагностики.

NB! У пациенток с СПКЯ при применении ВРТ высок риск гиперстимуляции яичников, поэтому в настоящее время чаще всего применяется длинный протокол с антагонистами РГ-ГТ и рекомбинантным ФСГ ⁴⁰.

Частота наступления клинической беременности на лечебный цикл у женщин с СПКЯ составляет 35%, что сопоставимо с таковой у пациенток без СПКЯ ⁴⁰.

NB! У пациенток с СПКЯ рекомендуется перенос 1 эмбриона.

В качестве адъювантной терапии для предотвращения СГЯ у женщин с СПКЯ, проходящих лечение с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, можно рекомендовать метформин (В) ^{40, 45}.

При применении *In vitro maturation* (IVM) не характерно развитие СГЯ, что позволяет рассматривать данный метод как альтернативный (С) ⁴⁶.

2.5. Акушерские аспекты СПКЯ.

Женщины с СПКЯ представляют собой группу риска по развитию неблагоприятных исходов беременности. Риск осложнённого течения беременности выше у женщин с «классическим» фенотипом СПКЯ (NIH) (В) ³⁷.

NB! Преконцепционная подготовка женщин с СПКЯ должна включать: отказ от курения, модификацию образа жизни, использование фолиевой кислоты ³⁷.

При естественном наступлении беременности у женщин с СПКЯ частота выкидышей не увеличена вне зависимости от наличия или отсутствия ожирения. Уровень невынашивания после индукции овуляции сопоставим с таковым при прочих формах бесплодия (А) ³⁷.

Женщины с СПКЯ должны внимательно наблюдаться при беременности, поскольку у них повышен риск развития гестационного диабета, гипертонии беременных, преэклампсии и связанных с этим осложнений, в частности, увеличен риск заболеваемости новорождённых (В) ³⁷.

NB! Использование метформина на этапе прегравидарной подготовки или при беременности не улучшает течение и исходы беременности (А) ³⁷.

Приложение 1

Для оценки достоверности рекомендаций и убедительности доказательств применялись следующие принципы (таблица 4).

Таблица 4

Уровни доказательств и классы рекомендаций

Градация достоверности рекомендаций	Уровень убедительности доказательств	Вид исследования
-------------------------------------	--------------------------------------	------------------

Градация достоверности рекомендаций	Уровень убедительности доказательств	Вид исследования
A	1a	Систематический обзор рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ)
	1b	Отдельное рандомизированное контролируемое исследование
B	2a	Систематический обзор когортных исследований
	2b	Отдельное когортное исследование
	3a	Систематический обзор исследований «случай–контроль»
	3b	Отдельное исследование «случай–контроль»
C	4	Исследование серии случаев
D	5	Мнение эксперта, не подвергавшееся прицельной критической оценке либо основанное на физиологии, результатах пробного исследования или «на основных принципах»

Также в работе использована система оценки качества доказательств и силы рекомендаций GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, development, Evaluation), которая применяется в руководствах Endocrine Society. В соответствии с данной системой оценки характеристики качества доказательности данных обозначают:

+000 — очень низкое качество (соответствует D);

++00 — низкое качество (соответствует C);

+++0 — умеренное качество (соответствует B);

++++ — высокое качество имеющихся доказательств (соответствует A).

Приложение 2

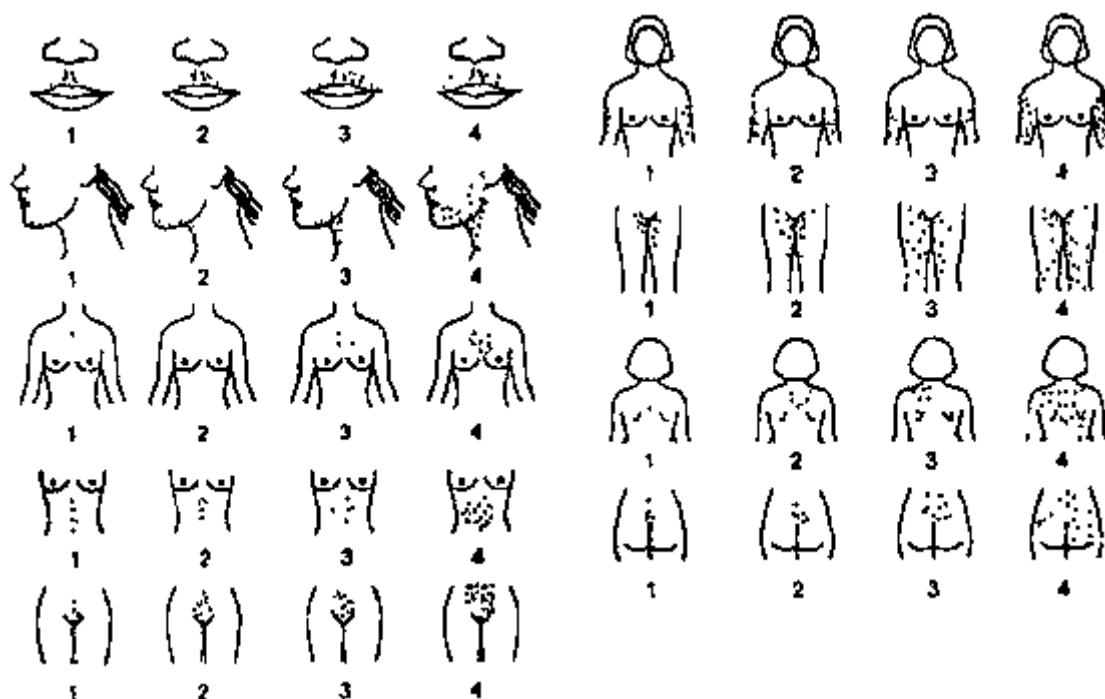


Рис. 1. Модифицированная шкала Ферримана–Галлвея (цитируется с разрешения авторов) ²³.

Критерии оценки степени тяжести гирсутизма: лёгкая (до 15 баллов), умеренная (16–25 баллов) и тяжёлая (выше 25 баллов).

Рекомендуется не прибегать к депиляции или удалять волосы с помощью воска в течение как минимум 4 недель и избегать сбривания волос в течение не менее 5 дней до проведения исследования.

Приложение 3

Таблица 5

Критерии избыточного веса и ожирения в различных популяциях

	Европеоиды	Азиаты

	Европеоиды	Азиаты
Избыточный вес	ИМТ=25,0–29,9 кг/м ²	ИМТ=23,0–24,9 кг/м ²
Ожирение	ИМТ ≥30 кг/м ²³⁹	ИМТ ≥27,5 кг/м ²³⁹

Приложение 4

Индекс НОМА-IR (Homeostasis model assessment) (в норме — менее 3,9) определяется по формуле:

уровень глюкозы натощак (ммоль/л) x уровень инсулина натощак (мЕд/л)/22,5.

Индекс QUICKI (Quantitative insulin sensitivity check index) (в норме — более 0,332) определяется по формуле:

1/log (уровень глюкозы натощак) + log (уровень инсулина натощак).

Литература

1. Asuncion M., Calvo R.M., San Millan J.L. et al. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 2434–2438. [↵](#)
2. Azziz R., Woods K.S., Reyna R. et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 2745–2749. [↵](#)
3. Diamanti-Kandarakis E., Kouli C.R., Bergiele A.T. et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 4006–4011. [↵](#)
4. March W.A., Moore V.M., Willson K.J. et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria // Hum Reprod. — 2010. — Feb. — Vol. 25. — №2. — P. 544–551. [↵](#)
5. Moran C., Tena G., Moran S. et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in Mexican women // Gynecol. Obstet. Invest. — 2010. — Vol. 69. — P. 274–280. [↵](#)
6. Yildiz B.O., Bozdag G., Yapici Z. et al. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria // Hum Reprod. — 2012. — Oct. — Vol. 27. — №10. — P. 3067–3073. [↵](#)

7. Azziz R., Sanchez L.A., Knochenhauer E.S. et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Feb. — Vol. 89. — №2. — P. 453–462. [↵](#)
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. — Feb. — Vol. 91. — №2. — P. 456–488. [↵](#) [↵](#) [↵](#) [↵](#) [↵](#) [↵](#) [↵](#) [↵](#) [↵](#) [↵](#)
9. Carmina E., Rosato F., Janni A. et al. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Jan. — Vol. 91. — №1. — P. 2–6. [↵](#)
10. Chen X., Yang D., Mo Y. et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected women from southern China // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2008. — Jul. — Vol. 139. — №1. — P. 59–64. [↵](#)
11. Hardiman P., Pillay O.C., Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma // *Lancet.* — 2003. — Vol. 361. — P. 1810. [↵](#)
12. Gadducci A., Gargini A., Palla E. et al. Polycystic ovary syndrome and gynecological cancers: is there a link? // *Gynecol. Endocrinol.* — 2005. — Vol. 20. — P. 200. [↵](#)
13. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome — a position statement of the Androgen Excess Society // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Dec. — 92. — №12. — P. 4546–4556. [↵](#)
14. Wild S., Pierpoint T., McKeigue P., Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study // *Clin. Endocrinol.* — 2000. — Vol. 52. — P. 595–600. [↵](#) [↵](#) [↵](#) [↵](#)
15. Randevara H.S., Tan B.K., Weickert M.O. et al. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome // *Endocr. Rev.* — 2012. — Vol. 33. — P. 812. [↵](#)
16. Zawadzki J., Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach // Dunaif A., Givens J., Haseltine F., Haseltine G. (eds.). *Polycystic Ovary Syndrome.* — 1st ed. — Oxford, England: Blackwell Scientific, 1992. — P. 377–384. [↵](#) [↵](#)
17. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) // *Hum Reprod.* — 2004. — Vol. 19. — P. 41–47. [↵](#) [↵](#) [↵](#) [↵](#) [↵](#)
18. Azziz R., Carmina E., Dewailly D. et al. Position statement: Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006. — Nov. — Vol. 91. — №11. — P. 4237–4245. [↵](#) [↵](#) [↵](#)
19. URL: <http://prevention.nih.gov/workshops/2012/pcos/docs/FinalReport.pdf>. [↵](#) [↵](#)

43. Farquhar C., Brown J., Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome // Cochrane Database Syst. Rev. — 2012. — Junl 3. — Iss. 6. — Art. №CD001122. [↵](#)
44. Bayram N., Van Wely M., Kaaijk E.M. et al. Using an electrocautery strategy or recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in polycystic ovary syndrome: randomised controlled trial // BMJ. — 2004. — Vol. 328. — P. 192. [↵](#)
45. Tso L.O., Costello M.F., Albuquerque L.E et al. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome // Cochrane Database Syst. Rev. — 2009. — Iss. 2. — Art. №CD006105. [↵](#)
46. Zhu R.R., Xiao S.Q., Zhao J.Z. et al. Comparison of the efficiency between in-vitro maturation and in-vitro fertilization after early follicular phase GnRH agonist down-regulation in infertile women with polycystic ovary syndrome // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. — 2013. — Nov; — Vol. 48. — №11. — P. 833–837. [↵](#)
47. Atkins D., Best D., Briss P.A. et al. 2004 Grading quality of evidence and strength of recommendations // BMJ. — 2004. — Vol. 328. — P. 1490. [↵](#)