

**СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ
В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ
(СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ)**

**Клинические рекомендации
(протокол лечения)**

**Москва
2015**



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**
(Минздрав России)
ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА

Рахмановский пер., 3, Москва, ГСП-4, 127994
тел.: (495) 628-44-53, факс: (495) 628-50-58

11 июня 2015

№ 15-4/10/2.2.14

На № _____ от _____

Руководителям органов
исполнительной власти
субъектов Российской Федерации
в сфере здравоохранения

Ректорам государственных
бюджетных образовательных
учреждений высшего
профессионального образования

Директорам федеральных
государственных учреждений
науки

Министерство здравоохранения Российской Федерации направляет клинические рекомендации (протокол лечения) «Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению)», разработанные в соответствии со статьей 76 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», для использования в работе руководителями органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации при подготовке нормативных правовых актов, руководителями гинекологических стационаров и амбулаторно-поликлинических подразделений при организации медицинской помощи, а также для использования в учебном процессе.

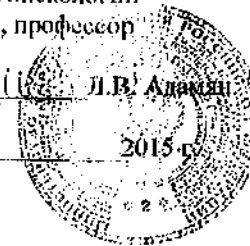
Приложение: на 2 л. в 1 экз.

Т.В. Яковлева

СОГЛАСОВАНО:

УТВЕРЖДАЮ:

Главный научный специалист
Министерства здравоохранения
Российской Федерации по
акушерству и гинекологии
академик РАН, профессор



« »

2015 г.

Президент Российского общества
акушеров-гинекологов
академик РАН, профессор

В.И. Серов

« »

2015 г.

**СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ
В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ
(СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ)**

**Клинические рекомендации
(протокол лечения)**

Коллектив авторов:

- Адамян
Лейла Владимировна** – заместитель директора ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Минздрава России, академик РАН, профессор
- Андреева
Елена Николаевна** – руководитель отделения эндокринной гинекологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, д.м.н., профессор
- Гаспарян
Сусанна Арташесовна** – профессор кафедры акушерства и гинекологии ИПДО СтГМА (г. Ставрополь) д.м.н.
- Геворкян
Марианна Арамовна** – профессор 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, д.м.н.
- Гринева
Елена Николаевна** – профессор кафедры факультетской терапии, директор Института эндокринологии ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России
- Густоварова
Татьяна Алексеевна** – профессор 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, академик РАН
- Демидова
Татьяна Юрьевна** – профессор кафедры эндокринологии и диабетологии 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» д.м.н., профессор
- Карахалис
Людмила Юрьевна** – профессор 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** – заместитель директора по научной работе ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Директор института клинической эндокринологии, академик РАН
- Соболева
Елена Леонидовна** – ведущий научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» ФАНО России, д.м.н.
- Спирidonova
Наталья Владимировна** – заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России (г. Самара), д.м.н., профессор
- Суплотова
Людмила Александровна** – профессор кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский институт» Минздрава России, главный эндокринолог Тюменской области, д.м.н., профессор
- Сутуринна
Лариса Викторовна** – профессор кафедры эндокринологии ГОУ ДПО «Иркутский институт усовершенствования врачей» (г. Иркутск), д.м.н., профессор
- Тарасова
Марина Анатольевна** – заместитель директора по научной работе – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» ФАНО России, д.м.н., профессор
- Уварова
Елена Витальевна** – профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ГБОУ ВПО «Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», заведующая 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** – заместитель директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России, профессор кафедры акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО «Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, д.м.н., профессор
- Хамошнина
Марина Борисовна** – профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО «Российский институт дружбы народов», д.м.н.
- Чернуха
Галина Евгеньевна** – руководитель отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н., профессор

Шереметьева Екатерина Викторовна	– научный сотрудник отделения эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, к.м.н.
Ярмолинская Мария Игоревна	– профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ ВПО 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», заведующая центром «Климакс и здоровье женщины» в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, ФАНО России
Рецензенты:	
Пасман Наталья Михайловна	заведующая кафедрой акушерства и гинекологии медицинского факультета ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» Минобрнауки России, заведующая лабораторией иммунологии репродукции Института Клинической иммунологии СО РАН (г. Новосибирск), д.м.н., профессор
Мальшикина Анна Ивановна	директор ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.И. Городкова» Минздрава России, д.м.н.
Хашукова Асият Зулъчифовна	профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, доктор медицинских наук
Марченко Лариса Андреевна	Ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор
Артымук Наталья Владимировна	заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия», Минздрава России, д.м.н., профессор

СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	1
1. Определение и диагностика СПКЯ.....	8
2. Лечение СПКЯ	9
2.1. Цели лечения	9
2.2. Методы лечения СПКЯ.....	10
2.3. Методы коррекции метаболических нарушений и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.....	11
2.4. Лечение бесплодия при СКПЯ	
2.5. Акушерские аспекты СПК.....	14
Приложения	16
Литература.....	19
Список сокращений.....	22

ВВЕДЕНИЕ

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

Показатели распространенности СПКЯ зависят от используемых критериев диагностики и особенностей популяционной выборки. В общей популяции женщин репродуктивного возраста распространенность синдрома составляет от 6-9 % до 19,9% (1-6). 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 (7-10).

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 отдаленные последствия этого заболевания (11-15).

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 отдаленных осложнений СПКЯ.

1. Определение и диагностика СПКЯ.

1.1. 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: E 28.2

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 ультразвунографии.

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-х из 3-х признаков: олигоановуляция, гиперандрогенемия и/или гирсутизм, поликистозная морфология яичников по УЗИ (17).

Критерии AE-PCOS Society (2006) предусматривают обязательное наличие 2-х из 2-х признаков: гирсутизм и/или гиперандрогенемия; олигоановуляция и/или поликистозная морфология (18).

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

После пересмотра критериев НИН (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 трех консенсусах указывается на необходимость исключения других заболеваний со сходной симптоматикой (таблица 1) (**В**).

Таблица 1

Диагностические критерии СПКЯ в соответствии с основными консенсусами

	НИН 1990 г. (16)	ESHRE/ASRM 2003 г. (17)	AE-PCOS 2006 г. (18)	НИН 2012 г. (19)
Критерии	Гиперандрогенемия и/или гирсутизм. Менструальная дисфункция ановуляторная	Гиперандрогенемия клиническая или биохимическая. Олиго- и/или ановуляция. Поликистозная морфология яичников по УЗИ	Гиперандрогенемия клиническая или биохимическая. Овариальная дисфункция (олиго- ановуляция и/или поликистозная морфология по УЗИ)	Гиперандрогенемия клиническая или биохимическая. Олиго- и/или ановуляция. Поликистозная морфология яичников по УЗИ

Условия	Два из двух критериев исключены при другой патологии	Два из трех критериев исключены при другой патологии	Два из двух критериев исключены при другой патологии	Два из трех критериев исключены при 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.**

Распространенность 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 объем физического 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 и четко определенными референсными интервалами. Основанные на локальных популяционных исследованиях референсные интервалы концентраций тестостерона должны быть разработаны в каждой лаборатории (27).

Недостаточно эффективно: 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, определенного 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 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-х циклах из 3-х (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 ультразвукографии необходимо наличие в яичнике 12 и более фолликулов, имеющих диаметр 2-9 мм, и/или увеличение овариального объема более 10 мл (17).

NB! Увеличение овариального объема считается более надежным 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 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 желтого 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 объеме яичников. В то же время характер распределения фолликулов, увеличение объема и повышение эхогенности стромы можно не описывать, так как для клинической практики вполне достаточно измерения объема 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 объем яичника более 10 см^3 (**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 врожденной 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 (**A**) (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 (**C**) (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 (**C**) (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)
Преждевременная овариальная недостаточность	Аменорея сочетается с симптомами эстрогенного дефицита, включая приливы жара и урогенитальные симптомы	ФСГ сыворотки крови (повышен), эстрадиол сыворотки крови (снижен)

Андроген-продуцирующие опухоли	Вирилизация (включая изменения голоса, андрогенную алопецию, клитормегалию), быстрая манифестация симптомов	Тестостерон сыворотки крови, ДЭАС сыворотки крови (значительно повышены) Ультрасонография яичников МРТ надпочечников
Синдром Иценко-Кушинга	Наряду с клиническими проявлениями, сходными с СПКЯ (ожирение по центральному типу, гиперандрогения, нарушения толерантности к углеводам), имеются более специфические симптомы: мнопация, 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	Специфические 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: $ИМТ (кг/м^2) = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$.

1.3.7. Диагностика нарушений углеводного обмена, инсулинорезистентности.

В качестве скрининга на нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и сахарного диабета 2 типа (СД 2) у пациенток с СПКЯ рекомендовано проведение 2-часового перорального глюкозо-толерантного теста с 75 г глюкозы (ПГТТ) (В) (21). В практической деятельности на первом этапе обследования рекомендуется исследовать уровень глюкозы натощак, а затем проводить ПГТТ (33).

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 года 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. Упрощенной моделью

клэмп-теста является внутривенный глюкозотолерантный тест (ВГТТ), основанный на многократном определении гликемии и инсулина крови (8). Однако эти методы являются инвазивными, трудоемкими 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 инсулина (8).

В рутинной клинической практике, с учетом 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 приема 75 г глюкозы до значений, превышающих 80-100 мкЕД/мл предлагается рассматривать как критерий ИР (С)(8). 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 нигроидный 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 нигроидного 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 объема талии (отличается в различных популяциях),

$ТГ \geq 1,7$ ммоль/л (≥ 150 мг/дл) или прием 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: ожирение (особенно абдоминальное); курение сигарет; гипертензия; дислипидемия; субклинический атеросклероз; нарушение толерантности к глюкозе; семейный анамнез 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 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 дерматит, нормализация массы тела и коррекция метаболических нарушений, восстановление овуляторного менструального цикла и фертильности, предупреждение поздних осложнений СПКЯ. Индивидуальный план ведения пациентки составляется с учетом 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 учетом 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 счет 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 2-й 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 рекомендуются 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 надежная 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 (В) (37).

Эффективно: в качестве дополнения к лекарственной терапии при гирсутизме рекомендуется применение косметических методов удаления волос. Оптимальным методом удаления волос при гирсутизме признана фотозпиляция (А)(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 надежная 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 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 СД2 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: гипертензия, дислипидемия, 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 учетом

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 (C) (21).

Цель лечения - восстановление овуляторных менструальных циклов. При этом должны быть исключены другие причины бесплодия в паре (трубно-перитонеальный, мужской факторы) (C) (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, лечение ожирения, должны предшествовать индукции овуляции (40).

Эффективно: Рекомендуется использование кломифена цитрата (КЦ) в качестве терапии первой линии для лечения ановуляторного бесплодия при СПКЯ (A) (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 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 расчете на 6 циклов индукции овуляции составляет 50-60% (40).

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

Неэффективно: при использовании КЦ дополнительное назначение ХГЧ в середине цикла не повышает вероятность наступления беременности (B) (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 (B)(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 (B) (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 2-й 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 остается 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-х пункций яичника, с большим их числом ассоциировано возрастание риска преждевременной овариальной недостаточности (40).

У 50% пациентов 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 адьювантной терапии для предотвращения СГЯ у женщин с СПКЯ, проходящих лечение с помощью вспомогательных репродуктивных технологий можно рекомендовать метформин (B) (40, 45).

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

2.5. Акушерские аспекты СПКЯ

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

NB! Предконцепционная 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 (A) (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 новорожденных (B) (37).

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

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
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 специальной 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)

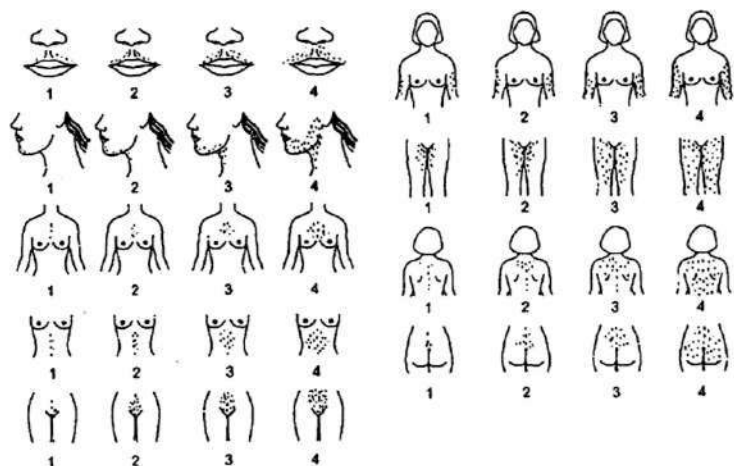


Рис. 1. Модифицированная шкала Ферримана-Галлвея (цитируется с разрешения авторов) (23)

Критерии оценки степени тяжести гирсутизма: легкая (до 15 баллов), умеренная (16-25 баллов) и тяжелая (выше 25 баллов).

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

Критерии избыточного веса и ожирения в различных популяциях

	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 ² (39)	ИМТ ≥ 27,5 кг/м ² (39)

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

(Уровень глюкозы натощак (ммоль/л) × 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 RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:2434-8.
2. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:2745-9.
3. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:4006-11.
4. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2010 Feb;25(2):544-51.
5. Moran C, Tena G, Moran S, Ruiz P, Reyna R, X. D. Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in Mexican women. *Gynecol Obstet Invest.* 2010; 69:274-80.
6. Yildiz BO, Bozdag G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2012 Oct; 27(10):3067-73.
7. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K, Boots LR. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Feb;89(2):453-62.
8. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009 Feb;91(2):456-88.
9. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jan; 91(1):2-6.
10. Chen X, Yang D, Mo Y, Li L, Chen Y, Huang Y. Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected women from southern China. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Jul;139(1):59-64.
11. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003; 361:1810.
12. Gadducci A, Gargini A, Palla E, et al. Polycystic ovary syndrome and gynecological cancers: is there a link? *Gynecol Endocrinol* 2005; 20:200.
13. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome – a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Dec; 92(12):4546-56.
14. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, and Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin. Endocrinol.* 2000 52: 595-600
15. Randeve HS, Tan BK, Weickert MO, et al. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2012; 33:812.
16. Zawadzki J, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens J, Haseltine F, Haseltine G, eds. *Polycystic Ovary Syndrome*. 1st ed. Oxford, England: Blackwell Scientific; 1992:377-384
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; 19:41-7.
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; 91(11):4237-45.
19. <http://prevention.nih.gov/workshops/2012/pcos/docs/FinalReport.pdf>
20. Escobar-Morreale HF1, Carmina E, Dewailly D et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update.* 2012 Mar-Apr; 18(2):146-70.
21. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Dec; 98 (12):4565-9.
22. Cheewadhanaraks S, Peeyanjanarassri K, Choksuchat C Clinical diagnosis of hirsutism in Thai women. *J Med Assoc Thai.* 2004 May;87(5):459-63.
23. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update* 2010; 16:51-64.
24. Karrer-Voegeli S, Rey F, Reymond MJ, Meuwly JY, Gaillard RC, Gomez F. Androgen dependence of hirsutism, acne, and alopecia in women: retrospective analysis of 228 patients investigated for hyperandrogenism. *Medicine (Baltimore).* 2009; 88:32-45.
25. Rosner W. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Feb; 92(2):405-13.
26. Stanczyk F.Z. Diagnosis of hyperandrogenism: Biochemical criteria *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006 Vol. 20, No. 2, pp. 177–191.
27. Legro RS, Schlaff WD, Diamond MP et al. Total testosterone assays in women with polycystic ovary syndrome: precision and correlation with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 95:5305-5313).
28. 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 May-Jun;20(3):334-52.
29. Ladenson P.W., Singer P.A., Ain K.B. et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction *Arch Intern Med* 2000 160(11): 1573-1575.
30. *Oxford handbook of endocrinology and diabetes.* Ed by Wass J., Owen K., The 3d edition. 2014 Oxford University Press. p 75
31. Melmed Sh., Casanueva F.F., Hoffman A.R. et al. *Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011 96(2): 273-288
32. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline *J Clin Endocrinol Metab.* September 2010, Vol. 95(9):4133–4160.
33. Veltman-Verhulst SM, Goverde AJ, van Haeflen TW, Fauser BCJM. Fasting glucose measurement as a potential first step screening for glucose metabolism abnormalities in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2013;28:2228-2234)

34. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity Circulation. 2009;120(16):1640-5.
35. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AEPCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:2038-2049.
36. Medical eligibility criteria for contraceptive use. WHO: 4th ed. 2010
37. Fauser BCI, Tarlatzis BC, Rebar RW et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012 Jan; 97(1):28-38.
38. Katsambas AD, Dessinioti C. Hormonal therapy for acne: why not as first line therapy? facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28:17.
39. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH et al. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Feb;100(2):342-62.
40. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Hum Reprod.* 2008 Mar; 23(3):462-77.
41. Imani BI, Eijkemans MJ, te Velde ER et al. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhic infertility. *Fertil Steril.* 2002 Jan;77(1):91-7.
42. NIH/NICHD Reproductive Medicine Network. Effect of letrozole versus clomiphene on live birth in women with anovulatory infertility due to polycystic ovary syndrome (PCOS): a randomized double-blind multicenter trial. *Fertil Steril.* 2013; 100(3 suppl):S51.
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 Jun 13; 6:CD001122.
44. Bayram N, vanWely M, Kaaijk EM, Bossuyt PM, van derVeen F. Using an electrocautery strategy or recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in polycystic ovary syndrome: randomised controlled trial. *BMJ* 2004; 328:192.
45. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Freitas V. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;2:CD006105.
46. Zhu RR, Xiao SQ, Zhao JZ, Lin J, Wang PY, Jin CC, Jin WM [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; 48(11):833-7.
47. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. 2004 Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490.

Список сокращений

АГ-артериальная гипертензия
 АД-артериальное давление
 АКГГ-адренкортикотропный гормон
 ВГГТ-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-магнитнорезонансная томография
 МС-метаболический синдром
 НГТ- нарушение толерантности к углеводам
 НМЦ-нарушение менструального цикла
 ОАС-обструктивное апноэ сна
 ОТ-окружность талии
 ПГГТ-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
 ТГГ-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 - In vitro maturation
 HOMA - Homeostasis model assessment)
 LC-MS - Liquid chromatography-tandem mass spectrometry
 NIH - National Institute of Health
 QUICKI - Quantitative insulin sensitivity check index