

ГБУ РД «ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА»		
<b>Вид документа</b>	<b>Шаблон «Клинический протокол»</b>	
	<b>Версия</b>	№1
	<b>Запись в Едином реестре документации</b>	№
	<b>Экземпляр</b>	№ 1
	<b>Введен в действие</b>	« » 2021 г
<b>Конфиденциально</b>	<b>Срок действия</b>	До 2023г
<b>Название документа</b>	<b>Клинический протокол «Синдром поликистозных яичников» E28.2 Возрастная группа -взрослые. Год утверждения 2021</b>	

«Утверждено приказом №

« » \_\_\_\_\_  
2021 г

	<b>должность</b>	<b>ФИО</b>	<b>подпись</b>	<b>дата</b>
<b>Разработано:</b>				
<b>Оформлено:</b>				
<b>Согласовано</b>				

### **I.Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)**

**Синдром поликистозных яичников (СПЯ)** – полигенное эндокринное расстройство, обусловленное как генетическими, так и эпигенетическими факторами. В зависимости от периода жизни женщины клиническая картина, диагностика, лечебная тактика заболевания различна. СПЯ имеет комплекс репродуктивных, метаболических и психологических особенностей.

## **1. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний):**

СПЯ является одним из наиболее частых эндокринных расстройств у женщин репродуктивного возраста. СПЯ является фактором риска развития бесплодия, андрогензависимой дерматии (акне, гирсутизма, алопеции), нарушений углеводного обмена (НТГ, СД 2 типа), дислипидемий, сердечно-сосудистой патологии, гиперпластических процессов эндометрия, нарушений психологического статуса (например, депрессия, тревожные расстройства, нарушения настроения), онкологических заболеваний (рака эндометрия, некоторых форм рака молочной железы), чему в значительной степени способствует наличие у 40-85% женщин с СПЯ избыточной массы тела или ожирения. Несмотря на многочисленные исследования, до настоящего времени так и не удалось сформулировать единую концепцию патогенеза и этиологии СПЯ. В патогенезе заболевания условно можно выделить нарушения в четырех различных отделах нейроэндокринной системы, каждое из которых, может претендовать на стартовую роль.

Это нарушения на уровне гипоталамо- гипофизарной системы, яичников, надпочечников и периферических инсулинчувствительных тканей.

## **2. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).**

Диагностика СПЯ основана на результатах клинических и лабораторных проявлений гиперандрогении, оценке менструальной, овуляторной функции, а также оценке морфологического строения яичников с помощью УЗИ. Диагностические подходы отличаются у подростков и женщин репродуктивного возраста. У подростков СПЯ диагностируется при наличии клинической гиперандрогении и нерегулярного менструального цикла, при этом ультразвуковые критерии практически не используются. Также в этом разделе будут рассмотрены диагностические критерии сопутствующей патологии СПЯ, которая может возникать чаще, чем в общей популяции, а также являться следствием СПЯ.

Ультрасонографические критерии поликистозных яичников:

- при использовании трансвагинальных датчиков с 8 МГц - наличие  $\geq 20$  фолликулов диаметром 2-9 мм в любом яичнике и/или увеличение объема любого яичника  $\geq 10$  см<sup>3</sup> (при отсутствии желтого тела, кист или доминантных фолликулов),

- при использовании трансвагинальных датчиков с меньшими разрешающими характеристиками или при трансабдоминальном исследовании - увеличение объема любого яичника  $\geq 10$  см<sup>3</sup> (при отсутствии желтого тела, кист или доминантных фолликулов).

## **II. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.**

### **1. Жалобы и анамнез**

### **2. Физикальное обследование:**

При наличии клинической гиперандрогении (акне, избыточный рост волос на теле и лице, выпадение волос на волосистой части головы) необходимо провести определенные оценочные методики.

- Рекомендуется подсчет гирсутного числа женщинам с жалобами на избыточный рост волос на лице и теле для оценки степени выраженности гирсутизма по модифицированной Шкале Ферримана-Галлвея.

Распространенность гирсутизма при классическом фенотипе СПЯ достигает 75%.

Согласно последним рекомендациям, о гирсутизме, как правило, свидетельствует сумма баллов по модифицированной Шкале Ферримана-Галлвея  $\geq 4-6$ , однако имеются расовые особенности оценки гирсутизма.

У некоторых представительниц европеоидной и негроидной рас патогномичным является повышение значения суммы баллов по указанной шкале  $\geq 8$ . У представительниц Юго-Восточной Азии диагностически значимо повышение суммы баллов по данной шкале  $\geq 3$ . Более выраженный гирсутизм характерен женщин Ближнего Востока, Латинской Америки и Средиземноморья. Однако степень гирсутизма при СПЯ не всегда коррелирует со степенью избытка андрогенов. Тяжелый гирсутизм может наблюдаться при незначительном повышении уровня андрогенов в сыворотке крови, а значительное повышение показателей не всегда сопровождается гирсутизмом. Это несоответствие между уровнем гормонов и степенью выраженности гирсутизма отражает разную индивидуальную чувствительность ткани-мишени к этим гормонам.

- Рекомендуется консультация врача-дерматолога-венеролога при наличии жалоб на акне и выпадение волос для выявления причины этих патологических состояний.

Нет валидированных оценочных шкал для определения степени тяжести угревых высыпаний. Шкала Людвиг предпочтительна для оценки степени выраженности алопеции.

Наличие акне и алопеции не являются надежными критериями гиперандрогении

У подростков в качестве клинического признака гиперандрогении рассматриваются только выраженные акне.

- Рекомендуется проводить физикальное обследование с оценкой наличия черного акантоза при СПЯ.

*К клиническим маркерам ИР у пациенток с СПЯ относится черный 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).

- Рекомендуется всем женщинам с подозрением на СПЯ проводить измерения роста и массы тела с вычислением ИМТ для диагностики избыточной массы тела или ожирения.

*ИМТ вычисляется по формуле: ИМТ (кг/м<sup>2</sup>) = масса тела (кг)/рост<sup>2</sup> (м<sup>2</sup>).*

*Повышение ИМТ при СПЯ встречается чаще, чем в общей популяции, что в 4 раза увеличивает риск СД 2 типа в этой популяции [90].*

*Ожирение при СПЯ – это:*

- *дополнительный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний*
- *фактор риска рака эндометрия (который встречается в 2-6 раза чаще в сравнении с женщинами без СПЯ)*
- *усугубляющий фактор риска депрессивных и тревожных состояний*
- *фактор, влияющий на процент рождаемости, ответ на восстановление репродуктивной функции и исходы беременности*
- Рекомендуется всем женщинам с подозрением на СПЯ проводить измерение окружности талии (ОТ) для диагностики абдоминального (висцерального) ожирения.

Показателем абдоминального (висцерального или мужского) типа ожирения (с которым и связаны более высокие риски нарушений углеводного обмена и сердечно-сосудистых заболеваний) у женщин является окружность талии > 80 см. В Японии используют значения 85 см для мужчин и 90 см для женщин. Женщины с СПЯ чаще имеют абдоминальное ожирение, которое ассоциировано с метаболическими заболеваниями. Абдоминальное ожирение напрямую связано с инсулинорезистентностью (ИР). Измерение окружности талии - информативный и простой антропометрический метод, позволяющий выявить метаболические нарушения, поскольку этот показатель прямо коррелирует с количеством абдоминального жира.

### **3. Лабораторные диагностические исследования:**

- Рекомендуется всем женщинам с подозрением на СПЯ исследование уровня свободного тестостерона в крови расчетным методом, используя индекс свободных андрогенов, или биодоступный тестостерон для оценки наличия биохимической.

**индекс свободных андрогенов (ИСА)** – это показатель соотношения общего тестостерона к белку, связывающему половые стероиды (ГСПГ). Для расчета ИСА используют формулу: ИСА=общий тестостерон(нмоль/л)/ГСПГ(нмоль/л) x 100.

Нормальное значение ИСА у женщин репродуктивного периода – 0,8-11%.

Для расчета биодоступного тестостерона необходимо наряду с тестостероном определение уровня альбумина сыворотки крови

- Для оценки наличия биохимической гиперандрогении (исследование уровня общего и свободного тестостерона в крови) у пациенток с подозрением на СПЯ рекомендуется жидкостная хроматография с масс-спектрометрией (Liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS), газовая хроматография с масс-спектрометрией (gas chromatography-tandem mass spectrometry, GC-MS), а также радиоиммунологическое исследование (РИА) с экстракцией органическими растворителями с последующей хроматографией.

При интерпретации показателей тестостерона необходимо руководствоваться референсными интервалами, используемыми лабораторией.

- Не рекомендуется использовать прямые методы определения свободного тестостерона, основанные на иммуноферментном и радиометрическом анализе в связи с их низкой чувствительностью и специфичностью.
- Рекомендуется исследование уровня дегидроэпиандростерона сульфата (ДЭАС) и андростендиона в крови в случае, когда уровни общего и свободного тестостерона не повышены, хотя эти маркеры представляют ограниченную дополнительную информацию в диагностике СПЯ.

Данные показатели являются вспомогательными маркерами биохимической гиперандрогении при СПЯ не должны использоваться на первом этапе диагностики.

- Не рекомендуется оценка биохимической гиперандрогении у женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы (по анатомо-терапевтической-химической классификации (АТХ) – Прогестагены и эстрогены (фиксированные сочетания)) или иные гормон-содержащие препараты, влияющие на уровни тестостерона вследствие возможного получения ложных результатов (по АТХ – Спиринолактон, Антиандрогены).

Если необходимо проведение диагностических проб, то необходима отмена препаратов на 3 месяца. На время отмены КОК (по АТХ – Прогестагены и эстрогены (фиксированные сочетания)) женщинам, не планирующим беременность, необходимо рекомендовать негормональные методы контрацепции.

- Рекомендуется оценка гликемического статуса при первичном обследовании каждой пациентки с СПЯ. Для оценки гликемического статуса используются: исследование уровня глюкозы в крови натощак, проведение перорального глюкозотолерантного теста или исследование уровня гликированного гемоглобина в крови.

- Рекомендуется проводить 2х-часовой пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы пациенткам с СПЯ при наличии факторов риска (ИМТ >25 кг/м<sup>2</sup> (или >23 кг/м<sup>2</sup> у азиаток), гипергликемия натощак, нарушение толерантности к

углеводам или гестационный диабет в анамнезе, отягощенный наследственный анамнез по СД 2 типа, принадлежность к этнической группе высокого риска).

У женщин репродуктивного возраста с СПЯ чаще, чем в общей популяции, развиваются нарушения углеводного обмена (в 5 раз - в Азии, в 4 раза - в США и в 3 раза - в Европе), независимо от ожирения, но усугубляется его наличием.

Оценку показаний к проведению ПГТТ у пациенток с СПЯ необходимо проводить на первичной консультации, на этапе прегравидарной подготовки и в период беременности между 24й и 28й неделями (при отсутствии прегестационного сахарного диабета).

- Рекомендуется повторное проведение ПГТТ каждые 1-3 года в зависимости от наличия факторов риска развития нарушений углеводного обмена (например, при наличие центрального (висцерального) ожирения, прибавки массы тела и/или симптомов развития диабета).
- Не рекомендуется исследование уровня антимюллерова гормона (АМГ) в крови в качестве диагностического критерия СПЯ у женщин с подозрением на СПЯ.
- Не рекомендуется рутинное исследование уровня инсулина плазмы крови у пациенток с подозрением на СПЯ или при верифицированном СПЯ.
- Рекомендуется использовать методы непрямой оценки ИР с помощью индексов Homeostasis model assessment (НОМА) и Caro.

«Золотым стандартом» диагностики 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, основанный на многократном определении гликемии и инсулина крови. Однако эти методы являются инвазивными, трудоемкими и дорогостоящими, что не позволяет широко использовать их в клинических исследованиях. Значения индексов НОМА и Caro существенно зависят от применяемого метода определения концентрации инсулина. Индекс НОМА-IR (в норме менее 3,9) определяется по формуле:  $\text{Уровень глюкозы натощак (ммоль/л)} \times \text{Уровень инсулина натощак (мЕд/л)} / 22,5$ . Индекс Caro – отношение глюкозы (в ммоль/л) к инсулину (в мкМЕ/мл) в плазме крови натощак. Нормальное значение  $\geq 0,33$ .

### **Инструментальные диагностические исследования**

- Рекомендуется проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза пациенткам с СПЯ или подозрении на него для верификации диагноза.  
Рекомендовано использовать ультрасонографические критерии поликистозных яичников:

- при использовании трансвагинальных датчиков с 8 МГц - наличие  $\geq 20$  фолликулов диаметром 2-9 мм в любом яичнике и/или увеличение объема любого яичника  $\geq 10$  см<sup>3</sup> (при отсутствии желтого тела, кист или доминантных фолликулов),
- при использовании трансвагинальных датчиков с меньшими разрешающими характеристиками или при трансабдоминальном исследовании - увеличение объема любого яичника  $\geq 10$  см<sup>3</sup> (при отсутствии желтого тела, кист или доминантных фолликулов)

При наличии желтого тела, кист или доминантных фолликулов УЗИ выполняется повторно, после спонтанной или индуцированной менструации.

- Не рекомендуется использовать ультразвуковые признаки поликистозных яичников у подростков с подозрением на СПЯ в течение 8 лет после наступления менархе в качестве диагностического критерия в связи с высокой частотой мультифолликулярного строения яичников в этом возрасте.
- Рекомендуется использование трансвагинального доступа при УЗИ органов малого таза у сексуально активных женщин с подозрением на СПЯ или с СПЯ, при сохранном менструальном цикле – в фолликулярной фазе, а при олиго/аменорее – либо независимо от менструации, либо на 3-5 дни после менструации, индуцированной прогестероном (проба с прогестероном).  
Данные критерии не следует применять у женщин, получающих КОК (комбинированные оральные контрацептивы).

#### **Иные диагностические исследования**

- Рекомендуется использовать следующие критерии диагностики нерегулярного менструального цикла у женщин репродуктивного периода:
  - продолжительность цикла более 35 дней или менее 8 менструальных циклов в год у женщин;
  - продолжительность цикла менее 21 дней.
- Рекомендуется использовать следующие критерии нерегулярного цикла у подростков.
  - продолжительность  $>90$  дней для любого цикла на первом году после менархе,  $<21$  или  $>45$  дней в период от 1 до 3 лет после менархе,

- первичная аменорея к 15-летнему возрасту или после 3-х лет после телархе,  
<21 или >35 дней или <8 циклов в год в период от 3-х лет после менархе.

- Рекомендуется исследование уровня прогестерона в крови на 6-8 день после овуляции для верификации овуляторной дисфункции у женщин репродуктивного периода.

При регулярных менструальных циклах возможна оценка овуляторной функции яичников по данным УЗИ органов малого таза на 21-22 дмц. Уровень прогестерона менее 3 нг/мл в середине лютеиновой фазы свидетельствует об отсутствии овуляции, ниже 10 нг/мл или сумма измерений в 3 последовательных циклах менее 30 нг/мл может свидетельствовать о неполноценной лютеиновой фазе менструального цикла.

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС)

- Рекомендуется выявлять у пациенток с СПЯ и избыточным весом или ожирением симптомы, характерные для СОАС (храп, дневная сонливость и повышенная утомляемость), и при их наличии производить полисомнографическое исследование [1,117].

**Уровень убедительности рекомендаций В** (уровень достоверности доказательств – 2)

**Комментарии:** Пациентки с диагностированным СОАС направляются в специализированное лечебное учреждение.

Оценка риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин с СПЯ

- Рекомендуется проводить измерение АД ежегодно, при необходимости и наличие жалоб чаще всем пациенткам с СПЯ в связи с повышенным риском ССЗ. Рекомендуется проводить измерение ОТ и расчет ИМТ при каждом визите у всех женщин с СПЯ в связи с повышенным риском ССЗ.
- Рекомендуется проводить оценку липидного профиля (анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический) на первичной консультации в связи с повышенным риском ССЗ, а далее частота исследования зависит от выявленной патологии.

К группе риска относят женщин с СПЯ при наличии хотя бы одного из следующих факторов: ожирение (особенно абдоминальное), курение, гипертензия, гиподинамия, 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).



- Рекомендуется проводить скрининг на наличие тревожно-депрессивных расстройств у всех пациенток с СПЯ в связи с повышенным риском данных нарушений.

### **III. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения**

**Цели лечения:** устранение проявлений андрогензависимой дерматопатии, нормализация массы тела и коррекция метаболических нарушений, регуляция менструального цикла для профилактики гиперплазии эндометрия, восстановление овуляторного менструального цикла и фертильности, предупреждение поздних осложнений СПЯ. Индивидуальный план ведения пациентки составляется с учетом основных жалоб, репродуктивных установок, наличия риска сердечно-сосудистых заболеваний и прочих факторов.

КОК, метформин и другие фармакологические препараты при СПЯ используются off label (без официальных показаний в инструкции), однако имеется множество исследований, подтверждающих их эффективность. Врачи должны информировать пациенток и обсуждать эффективность, возможные побочные эффекты и последствия терапии для выработки персонализированной тактики ведения.

#### **Консервативное лечение**

- Рекомендуется использовать у пациенток с СПЯ модификацию образа жизни, включающую физические упражнения и рациональное сбалансированное питание, для достижения и поддержания нормальной массы тела, общего состояния здоровья и качества жизни на протяжении всей жизни.

Достижимые цели, такие как потеря веса на 5–10% в течение 6 месяцев у пациенток с избыточным весом, приводят к значительным клиническим улучшениям. Снижение массы тела на фоне модификации образа жизни у пациенток с СПЯ способствует нормализации менструальной функции и улучшению ряда метаболических показателей (преимущественно – углеводного обмена), однако ответ имеет индивидуальный характер. При СПЯ недостаточно доказательств предпочтения какой-либо конкретной диеты. Важно адаптировать диетические изменения в пищевых привычках пациентки с применением гибкого и индивидуального подхода по снижению калорийности питания и избегать излишне

ограничительных и несбалансированных диет. Физическая активность у взрослых 18-64 лет должна составлять минимум 150 минут в неделю физической активности средней интенсивности или 75 минут в неделю высокой интенсивности или эквивалентная комбинация обоих, включая упражнения на укрепление мышц в течение 2 дней в неделю, не следующих подряд.

- Рекомендуется проводить терапию комбинированными гормональными контрацептивами (КГК\*\*): КОК (по АТХ – Прогестагены и эстрогены (фиксированные сочетания)), пластырь, интравагинальное кольцо – у пациенток с СПЯ, нарушениями менструального цикла и клиническими проявлениями гиперандрогении (гирсутизм и акне) в качестве терапии первой линии.

Женщинам с СПЯ, не заинтересованным в беременности, рекомендуются любые методы контрацепции с учетом критериев приемлемости контрацепции ВОЗ.

При применении КГК у большинства пациенток с СПЯ польза превышает риски. Они не оказывают негативного влияния на фертильность пациентки в будущем. Эффективность КГК обусловлена подавлением секреции ЛГ, что приводит к снижению продукции овариальных андрогенов; эстрогенный компонент КГК способствует повышению уровней СССГ, что, в свою очередь, снижает уровень свободно циркулирующего тестостерона; прогестин в составе КГК может осуществлять конкурентное взаимодействие с 5 $\alpha$ -редуктазой на уровне рецепторов к андрогенам. Кроме того, КГК снижают продукцию надпочечниковых андрогенов, по-видимому, за счет подавления продукции АКТГ. Для терапии может использоваться любой КГК с любой дозой эстрогенов, однако препараты, содержащие 35 мкг этинилэстрадиола и ципротерон, не должны рассматриваться как препараты первой линии при СПЯ из-за побочных эффектов, включая риск венозных тромбозов. Следует выбирать препарат с минимально-эффективной дозой этинилэстрадиола (20-30 мкг), гестаген же может быть любой, однако стоит принимать во внимание метаболическую нейтральность гестагенов при подборе лечения. Необходимо также учитывать наличие таких ассоциированных с СПЯ состояний, как избыточный вес и ожирение, гиперлипидемия и артериальная гипертензия. Результаты исследований показывают, что у пациенток с СПЯ в 3 раза чаще встречается гипергомоцистеинемия, являющаяся фактором риска сердечно-сосудистой патологии. В большинстве случаев повышение уровня гомоцистеина - это результат дефицита фолатов в организме, поэтому пациенткам с СПЯ могут быть рекомендованы КОК с фолатами.

- Рекомендуется использовать сочетание КГК и антиандрогенов при лечении гирсутизма в случае, если через 6 месяцев или более КГК и косметическая терапия не смогли значительно улучшить симптомы.

- Рекомендуется применение антиандрогенов при гирсутизме в качестве монотерапии только при наличии противопоказаний к применению КГК или при непереносимости КГК.

При назначении антиандрогенов необходима надежная контрацепция. Ципротерон\*\* (50-100 мг в сутки) в циклическом или непрерывном режиме можно использовать у женщин в качестве лечения выраженных явлений андрогенизации (гирсутизма, акне). Спиринолактон\*\* (от 50 до 200 мг в сутки) может быть рекомендован для лечения акне. Финастерид (2,5-5 мг в сутки) и флутамид (250-500 мг в сутки) не зарегистрированы в России для лечения гирсутизма у женщин, хотя они могут быть эффективны.

Флутамид может обладать гепатотоксичностью, что следует принимать во внимание при подборе терапии.

- Рекомендуется использовать метформин\*\* в качестве 2-й линии терапии у пациенток с СПЯ и нерегулярными менструациями в случае наличия противопоказаний к использованию КГК или их непереносимости.

Метформин\*\* назначается в дозе 500мг в сутки с постепенным еженедельным повышением по 500мг, максимальная суточная доза – 1500мг.

- Рекомендуется применять метформин\*\* в дополнение к модификации образа жизни у женщин с СПЯ и ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> для контроля веса и улучшения метаболических исходов, а также подросткам «группы риска» или с установленным диагнозом СПЯ.

Метформин\*\* может оказать терапевтический эффект в группах женщин с высоким метаболическим риском (факторы риска сахарного диабета, наличие нарушенной толерантности к глюкозе или определенные этнические группы высокого риска). При назначении метформина\*\* необходимо учитывать побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, которые, как правило, зависят от дозы. Поэтому необходимо начинать с низкой дозы, с шагом 500 мг 1-2 раза в неделю. Препараты с пролонгированным высвобождением могут минимизировать побочные эффекты. Следует помнить, что длительное применение метформина\*\* может приводить к снижению витамина В12, поэтому назначение данной терапии должно обсуждаться с пациенткой. Следует информировать женщину о возможной эффективности, рисках и побочных эффектах этого лечения.

- Рекомендуется сочетание КГК и метформина\*\* у женщин с СПЯ для коррекции метаболических нарушений, когда применение КГК и изменение образа жизни не приводят к достижению желаемых целей.

- Рекомендуется использовать фармакотерапию ожирения у пациенток с СПЯ и ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> или ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> при наличии хотя бы одного из следующих осложнений: артериальная гипертензия, дислипидемия, СД 2 типа, СОАС.

Поведенческая терапия с целью уменьшения потребления пищи и увеличения физической активности является обязательным условием проводимого лечения. Оценку эффективности лекарственной терапии ожирения следует проводить спустя 3 месяца от начала лечения. Неэффективным может считаться снижение массы тела менее чем 5% от исходной в течение 3 месяцев.

При выборе препарата для лечения ожирения при СПЯ нужно принимать во внимание следующие данные.

У женщин с СПЯ, ИР, избыточным весом или ожирением при одновременном применении орлистата или метформина с КОК комбинация КОК+орлистат ассоциирована с более эффективным снижением веса и уровней липидов при лучшей переносимости лечения.

При применении лираглутида регистрируется большая потеря веса, чем при использовании орлистата и метформина. Изолированное применение лираглутида, его сочетания с метформином и изолированное использование метформина приводит, в отличие от орлистата, к уменьшению окружности талии.

Исследования сибутрамина при СПЯ свидетельствуют о его эффективности, однако, перед его применением требуется тщательная оценка кардиоваскулярного риска.

См. соответствующие клинические рекомендации «Ожирение».

- Рекомендуется применение бариатрической хирургии при СПЯ и ИМТ  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup> или  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup> при наличии осложнений, связанных с ожирением.
- Рекомендуется использовать кломифен у пациенток с СПЯ в качестве терапии первой линии для лечения ановуляторного бесплодия.

Цель лечения пациенток с СПЯ – восстановление овуляторных менструальных циклов. Модификация образа жизни, в частности, лечение ожирения, должны предшествовать индукции овуляции при СПЯ. Перед индукцией овуляции у женщин с СПЯ должны быть исключены другие причины бесплодия в паре (трубно-перитонеальный, мужской факторы)

Согласно международным клиническим рекомендациям препаратом первой линии для лечения ановуляторного бесплодия рекомендован нестероидный ингибитор ароматазы – летрозол, однако, в России этот препарат может быть рекомендован только с подписанием информированного добровольного согласия. Стимуляция овуляции летрозолом проводится в дозе 2,5 мг в сутки с 3 по 7 или с 5 по 9 дни менструального цикла, в случае отсутствия овуляции в следующем цикле стимуляции возможно

увеличение дозы летрозола до 5мг в сутки. Максимальная дозировка летрозола в протоколе стимуляции овуляции составляет 7,5мг в сутки.

Согласно данным проведенных РКИ и мета-анализов #летрозол в 1,5 раза эффективнее кломифена\*\* в достижении овуляции, наступлении беременности и живорождения без увеличения рисков многоплодной беременности или невынашивания.

При отборе пациенток для применения кломифена рекомендуется принимать во внимание ИМТ, возраст пациентки, наличие прочих факторов бесплодия. Кломифен назначается 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 кломифеном 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%. Повышенный индекс свободного тестостерона и ИМТ, наличие аменореи, увеличенный объем яичников являются предикторами неэффективного применения кломифена.

- Рекомендуется использовать метформин\*\* у пациенток с СПЯ и ановуляторным бесплодием, а также отсутствием других факторов бесплодия в качестве альтернативной схемы стимуляции овуляции и улучшения овуляторной функции как в монотерапии, так и в сочетании с кломифеном (КЦ).

Для преодоления резистентности к КЦ его можно комбинировать с метформином для повышения шансов на беременность (повышение частоты овуляции и зачатия в 1,6 раза, частоты живорождений – в 1,2 раза. Если #метформин\*\* используется для индукции овуляции у женщин с СПЯ, ожирением ( $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ), ановуляторным бесплодием и отсутствием других факторов бесплодия, можно добавить КЦ для улучшения овуляторной функции и вероятности беременности.

- Рекомендуется проводить стимуляцию овуляции у пациенток с СПЯ гонадотропинами или лапароскопией в качестве 2-й линии терапии при неэффективности КЦ или отсутствии условий для его применения.

Гонадотропины могут использоваться в сочетании с метформином\*\* у женщин с СПЯ, ановуляторным бесплодием, резистентностью к КЦ и отсутствием других факторов бесплодия для улучшения овуляторной функции, увеличения вероятности наступления беременности и рождаемости. Продолжительность использования гонадотропинов не должна превышать 6 циклов. При проведении стимуляции гонадотропинами рекомендуется мониторировать овариальный ответ.

## Хирургическое лечение

- Рекомендуется проведение лапароскопии у женщин с СПЯ и бесплодием при резистентности к КЦ, высоком уровне ЛГ, прочих показаниях к лапароскопической операции у пациенток (эндометриоз, трубно-перитонеальный фактор бесплодия), невозможности мониторинга при использовании гонадотропинов.  
Эффективность лапароскопического дриллинга и применения гонадотропинов сопоставимы. Монополярная электрокаутеризация и лазер применяются с одинаковой эффективностью. Для достижения эффекта при СПЯ достаточно 4-х пункций яичника, с большим их числом ассоциировано возрастание преждевременной овариальной недостаточности. У 50% пациентов после лапароскопии требуется индукция овуляции. Если через 12 недель после лапароскопии овуляция отсутствует, следует использовать стимуляцию КЦ, а через 6 месяцев применения КЦ возможно применение гонадотропинов.
- Не рекомендуется проводить лапароскопический дриллинг у пациенток с СПЯ с целью решения проблем, напрямую не связанных с бесплодием, а именно: для коррекции нерегулярного менструального цикла или гиперандрогении.
- Рекомендуется рассматривать бариатрическую хирургию у пациенток с СПЯ, ожирением и бесплодием как экспериментальную терапию с целью рождения здорового ребенка.

Соотношение риска и пользы данной операции в настоящее время неопределено. Требуется дальнейшие исследования. Рекомендуется использование надежной контрацепции в течение 12 месяцев после операции.

### **Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации**

В период послеоперационной реабилитации необходимо ограничение тяжелых физических нагрузок, профилактика запоров. При эффективном хирургическом лечении СПЯ наступление беременности возможно уже в течение 3 месяцев после лапароскопической операции.

### **Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики**

- Учитывая отдаленные сердечно-сосудистые риски, рекомендовано пожизненное динамическое наблюдение пациентки с СПЯ, также необходимо соблюдение принципов рационального питания и получение дозированных физических нагрузок.

### **Организация оказания медицинской помощи**

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

1. Оперативное лечение СПЯ

Показания к выписке пациентки из медицинской организации:

1. Клиническое выздоровление

**Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)**

### **Дифференциальная диагностика**

Наиболее часто встречающиеся нозологии, протекающие под маской СПЯ представлены в приложении ГЗ.

- Рекомендуется у пациенток с подозрением на СПЯ исключить заболевания щитовидной железы, гиперпролактинемию и неклассическую форму врожденной дисфункции коры надпочечников (нВДКН) при проведении дифференциальной диагностики.

Критериями диагностики манифестного гипотиреоза является повышение уровня тиреотропного гормона (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. Рекомендуется как минимум двукратное проведение лабораторного исследования уровня пролактина.

- Рекомендуется у женщин с признаками гирсутизма, алопеции, акне, нарушениями менструального цикла, бесплодием и/или привычным невынашиванием беременности исследование уровня 17-гидроксипрогестерона в крови в раннюю фолликулярную фазу утром для диагностики нВДКН.

Для диагностики неклассической формы забор крови на 17ОНП проводят рано утром в фолликулярную фазу цикла (не позднее 5-7 дня), при аменорее – в любой день, строго вне беременности. Нормой считаются показатели менее 6 нмоль/л или менее 2 нг/мл, ниже этих уровней нВДКН практически не встречается. Следует помнить, что референсные значения, которые приводятся различными лабораториями, обычно

отличаются и могут быть значительно ниже указанных «отрезных точек» для диагностики нВДКН. В случае значений базального 17ОНР более 30 нмоль/л или 10 нг/мл, диагноз ВДКН считается подтвержденным, и дополнительной диагностики не требуется. При пограничных значениях 17ОНР (6-30 нмоль/л или 2-10 нг/мл – так называемая «серая зона»), выявленных минимум при двукратном определении. При сомнительных результатах определения 17ОНР, невозможности проведения пробы с тетракозактидом, а также в целях генетического консультирования далее рекомендуется проводить генотипирование.

## **ВРТ и СПЯ**

- Рекомендуется применять вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) у женщин с СПЯ и бесплодием при неэффективности стимуляции овуляции и лапароскопии; сопутствующей патологии (трубно-перитонеальный фактор бесплодия, эндометриоз, мужской фактор), необходимости преимплантационной диагностики.

У пациенток с СПЯ при применении ВРТ высок риск гиперстимуляции яичников. Частота наступления клинической беременности на лечебный цикл у женщин с СПЯ составляет 35%, что сопоставимо с таковой у пациенток без СПЯ. Рекомендуется проводить перенос 1 эмбриона.

Предпочтителен протокол с антагонистами ГнРГ (по АТХ - Антигонадотропины) для уменьшения длительности стимуляции, дозы гонадотропинов и частоты СГЯ.

Применение агонистов ГнРГ (по АТХ – Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона) в качестве триггера финального созревания ооцитов следует рекомендовать при повышенном риске СГЯ или в случае отсроченного переноса эмбрионов.

- Рекомендуется использовать метформин\*\* для предотвращения синдрома гиперстимуляции яичников в качестве адьювантной терапии у женщин с СПЯ, проходящих лечение с помощью ВРТ.

Метформин\*\* может снизить риски гиперстимуляции, однако значимо не влияет на уровень живорождения. #Метформин\*\* назначается в дозе от 1000 до 2500 мг в сутки. При применении Invitromaturation (IVM) не характерно развитие синдрома гиперстимуляции яичников, что позволяет рассматривать данный метод, как альтернативный



## Акушерские аспекты СПЯ

- Рекомендуется проводить прегравидарную подготовку у женщин с СПЯ для снижения гестационных осложнений.

Женщины с СПЯ представляют собой группу риска по развитию неблагоприятных исходов беременности. Частота ГСД, артериальной гипертензии, преэклампсии, согласно результатам мета-анализов, повышается в 3-4 раза. Риск осложненного течения беременности выше у женщин с «классическим» фенотипом СПЯ. Предконцепционная подготовка должна включать: отказ от курения, модификацию образа жизни, использование фолиевой кислоты. При естественном наступлении беременности у женщин с СПЯ частота выкидышей не увеличена, вне зависимости от наличия или отсутствия ожирения. Уровень невынашивания после индукции овуляции сопоставим с таковым при прочих формах бесплодия.

- Рекомендуется обязательное наблюдение женщины с СПЯ во время беременности в связи с повышенным риском развития гестационного диабета, гипертензивных осложнений, преэклампсии и связанных с этим осложнений, в частности, увеличением риска заболеваемости новорожденных.

## VIII. Критерии оценки качества медицинской помощи:

В данном разделе размещены рекомендуемые Рабочей группой критерии оценки качества медицинской помощи при синдроме поликистоза яичника с указанием уровня достоверности доказательств и уровня убедительности рекомендаций.

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
	Выполнено определение уровня свободного тестостерона в крови, ГСПГ и подсчет индекса свободных андрогенов	2	B
	Выполнено ультразвуковое исследование органов малого таза	2	B
	Выполнено измерения роста и веса с вычислением индекса массы тела у пациенток с СПЯ	2	A

Выполнена диагностика синдрома обструктивного апноэ сна	4	С
Выполнено измерение АД, ОТ и регистрация ИМТ при каждом визите	4	С
Выполнен скрининг на наличие тревожно-депрессивных расстройств у пациенток с СПКЯ	2	В
Выполнено назначение комбинированных гормональных контрацептивов при нарушениях менструального цикла, гирсутизме и акне	2	В
Выполнена модификация образа жизни, включающая физические упражнения и рациональное сбалансированное питание для лечения ожирения и избыточной массы тела у пациенток с СПЯ	2	В
Выполнено назначение кломифена в качестве терапии первой линии для лечения ановуляторного бесплодия при СПЯ	1	А
Выполнена стимуляция овуляции гонадотропинами или лапароскопия в качестве 2-й линии терапии при неэффективности кломифена или отсутствии условий для его применения	2	В

## IX. Информация для пациента (Кратко о заболевании)

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) является самой распространенной гормональной и репродуктивной проблемой, затрагивающей женщин детородного возраста. По статистике, от 8 до 21% женщин страдают от этого расстройства.

Диагноз СПЯ можно поставить при наличии хотя бы 2х любых из нижеперечисленных признаков:

- отсутствие овуляции в течение длительного периода времени;
- высокий уровень андрогенов (мужских гормонов);
- множество мелких кист в яичниках.

СПЯ возникает в результате нескольких факторов. Многие женщины с СПЯ имеют резистентность к инсулину, при этом состоянии организм не может использовать инсулин эффективно. Это приводит к тому, что в крови циркулирует большое количество инсулина – гиперинсулинемия. Считается, что гиперинсулинемия связана с повышенным

уровнем андрогенов, а также с ожирением и сахарным диабетом 2 типа. В свою очередь, ожирение может увеличить уровень инсулина, вызывая ухудшение СПЯ.

Овуляция – это процесс, при котором зрелые (готовые к оплодотворению) яйцеклетки, освобождаются из яичников. При овуляторных проблемах репродуктивная система женщины не производит надлежащего количества гормонов, необходимых для развития яйцеклетки. Когда яичники не производят гормоны, необходимые для овуляции и нормального протекания менструального цикла, они **увеличиваются и в них происходит развитие множества маленьких кист**, которые производят андрогены. Повышенный уровень андрогенов может не влиять на менструальный цикл. Некоторые женщины с СПЯ имеют нормальный менструальный цикл.

Признаки и симптомы СПЯ связаны с гормональным дисбалансом, отсутствием овуляции, и резистентностью к инсулину и могут включать:

- нерегулярные, редкие или отсутствующие менструации;
- гирсутизм - избыточный рост волос на теле и лице, включая грудь, живот, и прочее;
- акне и жирную кожу;
- увеличенные яичники с множеством кист на поверхности;
- бесплодие;
- избыточный вес или ожирение, особенно вокруг талии (центральное ожирение) и живота;
- облысение по мужскому типу или истончение волос;
- затемненные участки кожи на шее, в подмышечных впадинах и под грудью.

Симптомы СПЯ могут быть похожи на другие медицинские проблемы, поэтому всегда консультируйтесь со своим врачом, который проведет дифференциальную диагностику.

### **Диагностика СПЯ**

В дополнение к полной истории болезни и физическому обследованию, диагностические процедуры для СПЯ могут включать в себя:

- гинекологическое обследование – внешнее и внутреннее обследование женских половых органов;
- УЗИ – диагностический метод визуализации, который использует высокочастотные звуковые волны и компьютер для создания изображения кровеносных сосудов, тканей и органов. Ультразвук может определить, увеличены яичники женщины или нет, есть ли кисты, оценить толщину эндометрия. Вагинальное ультразвуковое исследование, при котором ультразвуковой датчик вводится во влагалище, иногда используется для просмотра эндометрия;

- анализ крови для определения уровня андрогенов и других гормонов.

### Лечение СПЯ

Специальное лечение СПЯ будет определено врачом на основе Вашего возраста, общего состояния здоровья и истории болезни, степени расстройства, причин расстройства, ваших симптомов, вашей переносимости лекарств, процедур, ваших мнений и предпочтений, а также ожиданий от терапии.

Лечение СПЯ также зависит от наличия или отсутствия желания женщины забеременеть. Для женщин, которые хотят ребенка, назначается лечение, направленное на снижение веса и стимуляцию овуляции. Оно может включать:

- меры для **снижения веса** – здоровое питание и повышение физической активности. Эти меры позволят также организму более эффективно расходовать инсулин, снизят уровень глюкозы в крови и могут поспособствовать тому, что у женщин нормализуется регулярность овуляций;
- назначение лекарств для **стимуляции овуляции**, которые помогут яичникам произвести один или несколько фолликулов и вовремя выйти созревшей для оплодотворения яйцеклетке.

Женщины часто ведут длительную борьбу с физическими изменениями, которые провоцирует СПЯ. К ним относятся: чрезмерный рост волос на теле, прыщи, избыточный вес. В качестве дополнения к диете и лекарствам, нелишним будет электролиз и лазерное удаление волос, которые могут помочь женщине чувствовать себя уверенней в себе.

Из-за возможных отдаленных рисков, к которым приводит СПЯ (болезни сердца, сахарный диабет 2 типа), женщины с данным заболеванием должны проконсультироваться со своим врачом по поводу назначения соответственного лечения.

### **Критерии избыточного веса и ожирения в различных популяциях**

Раса	Европеоиды	Азиаты
Избыточный вес	ИМТ=25,0-29,9 кг/м <sup>2</sup>	ИМТ=23,0-24,9 кг/м <sup>2</sup>
Ожирение	ИМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup> (39)	ИМТ ≥ 27,5 кг/м <sup>2</sup> (39)

## Дифференциальный диагноз СПЯ с другими нозологиями

Заболевания и состояния, некоторые проявления которых совпадают с симптомами СПЯ

Заболевания и состояния	Клинические проявления	Тесты, позволяющие провести дифференциальный диагноз
Беременность	Аменорея (а не олигоменорея), прочие симптомы беременности	Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) в сыворотке крови или в моче (позитивный)
Гипоталамическая аменорея	Аменорея, снижение веса/индекса массы тела (ИМТ), интенсивные физические нагрузки в анамнезе, не характерны клинические признаки гиперандрогении, иногда выявляются мультифолликулярные яичники	Лютеинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (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 изменение голоса, андрогенную алопецию, клиторомегалию), быстрая манифестация симптомов	Тестостерон сыворотки крови, ДЭАС сыворотки крови (значительно повышены) Ультрасонография яичников Магнитно-резонансная томография (МРТ) надпочечников
Синдром или болезнь Иценко-Кушинга	Наряду с клиническими проявлениями, сходными с СПЯ (ожирение по центральному типу, гиперандрогения, нарушения толерантности к углеводам), имеются более специфические симптомы: часто на лице – «лунообразное» лицо) с одновременным уменьшением верхних и нижних конечностей в объёме из-за атрофии мышечной и жировой ткани, «матронизм» (яркий румянец цианотического оттенка в совокупности с округлившимися чертами лица), скошенные ягодицы (вследствие атрофии мышц), широкие (часто более 1 см) багровофиолетовые стрии на животе, внутренней поверхности бедер и плеч, у женщин – на молочных железах, множественные подкожные кровоизлияния, возникающие даже при незначительных травмах 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 (инсулиноподобный фактор роста) в сыворотке крови (повышен) МРТ гипофиза

### Примеры обоснования диагноза СПЯ

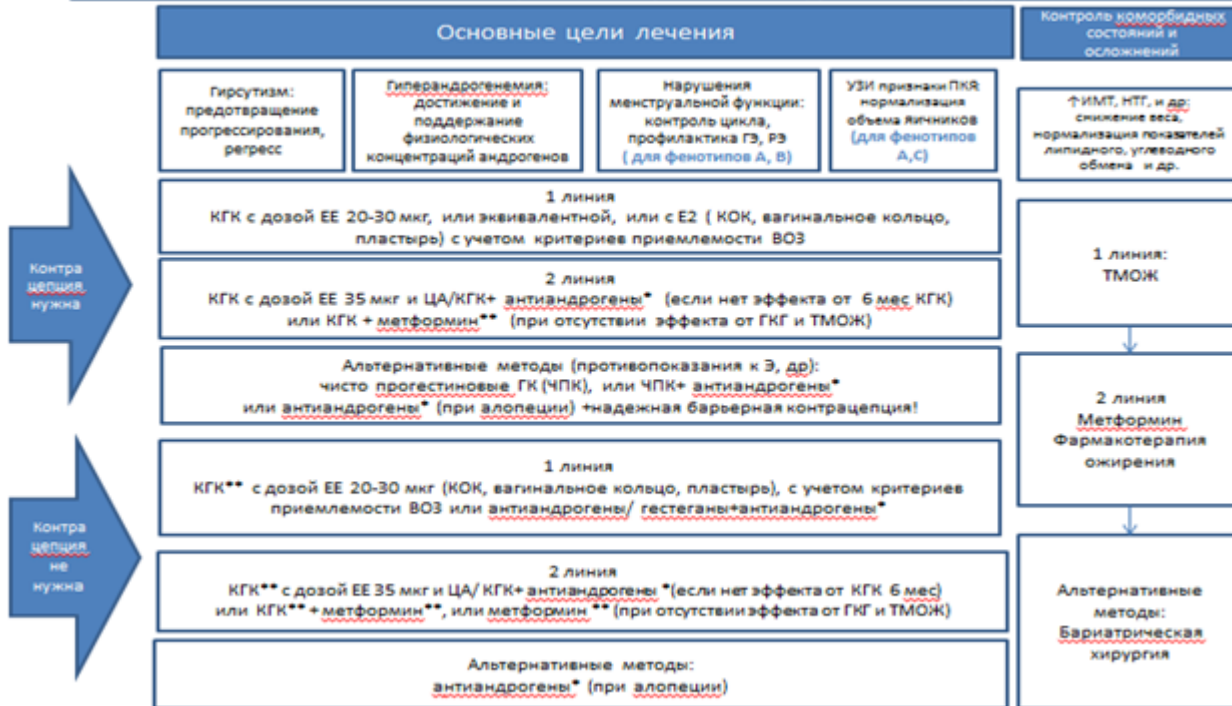
- СПЯ (гирсутизм, гиперандрогенемия, олигоановуляция, поликистоз яичников по УЗИ)
- СПЯ (гирсутизм, олигоановуляция, поликистоз яичников по УЗИ)
- СПЯ (гиперандрогенемия, олигоановуляция, поликистоз яичников по УЗИ)

- СПЯ (гирсутизм, поликистоз яичников по УЗИ)
- СПЯ (гиперандрогенемия, поликистоз яичников по УЗИ)
- СПЯ (гирсутизм, гиперандрогенемия, поликистоз яичников по УЗИ)
- СПЯ (олигоановуляция, поликистоз яичников по УЗИ)

## Х. Алгоритмы действий врача (схема)

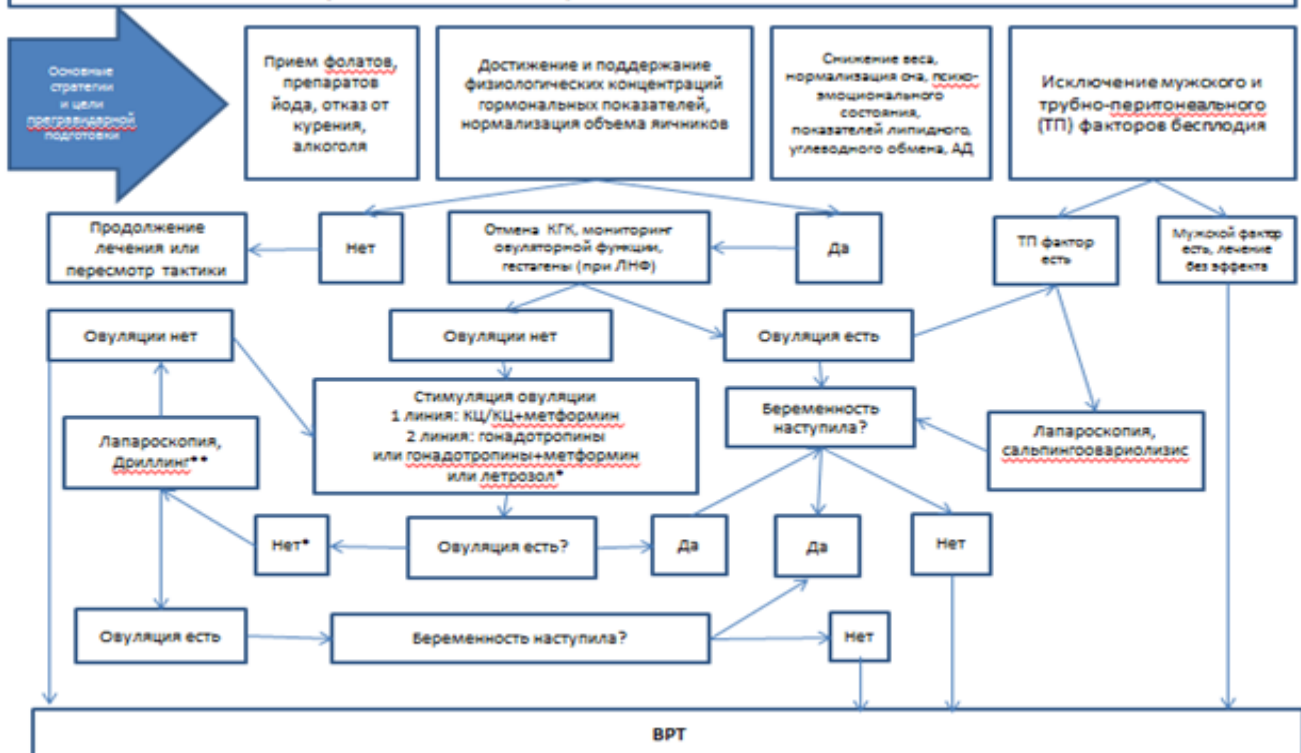


## Алгоритм ведения пациенток репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников вне планирования беременности (фенотипы А, В, С)



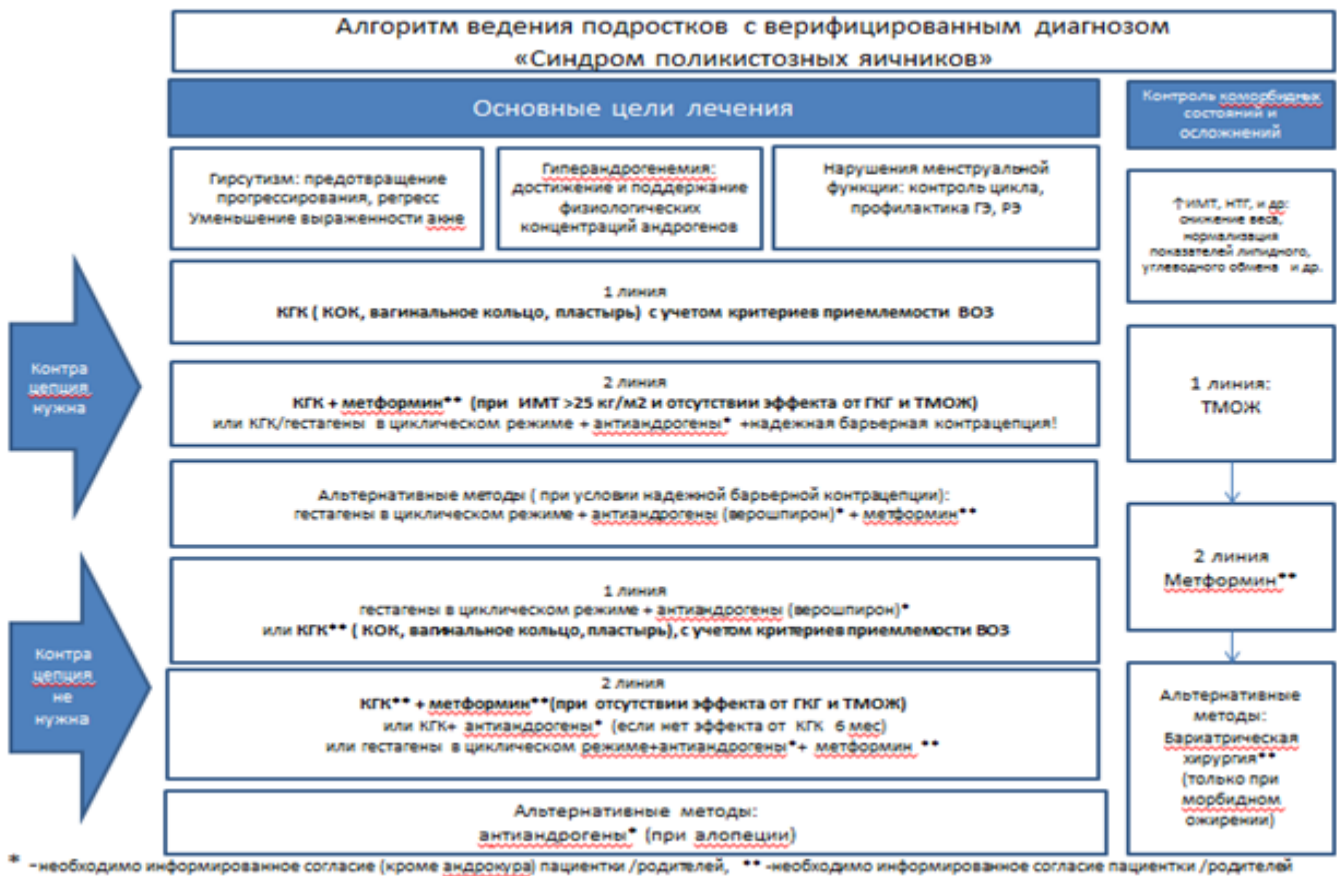
\* -необходимо информированное согласие (кроме андрокура); \*\* -необходимо информированное согласие

## Планирование беременности и лечение бесплодия у пациенток с синдромом поликистозных яичников

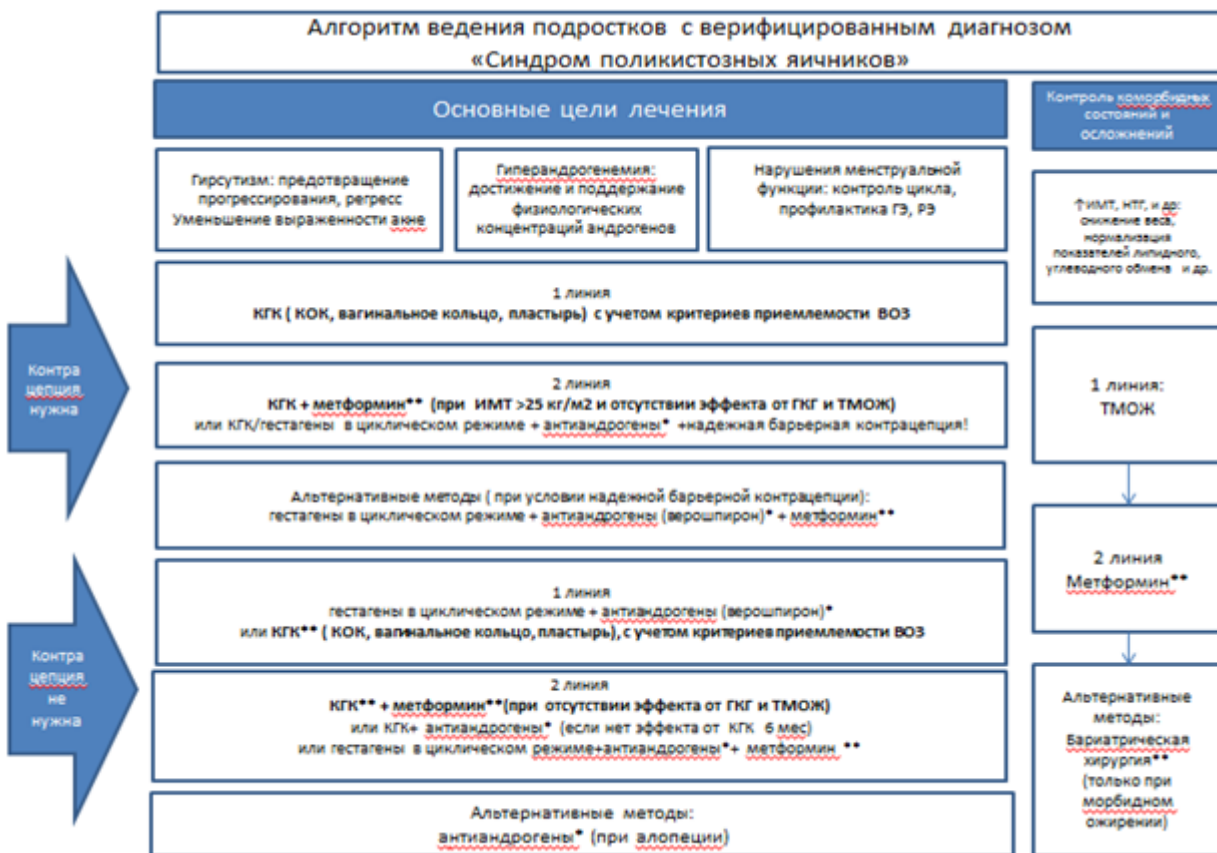


\* - при рецидиве гиперандрогении возможен повторный курс лечения КГК, КГК+метформин (алгоритм для фенотипов А,В,С)

\*\* - биопсия, резекция – по показаниям



\* -необходимо информированное согласие (кроме андрокюра) пациентки /родителей, \*\* -необходимо информированное согласие пациентки /родителей



\* -необходимо информированное согласие (кроме андрокюра) пациентки /родителей, \*\* -необходимо информированное согласие пациентки /родителей







ЛИСТ ОЗНАКОМЛЕНИЯ

№ п/п	Ф.И.О.	подпись	дата
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			
10.			
11.			
12.			
13.			
14.			
15.			
16.			
17.			
18.			
19.			
20.			
21.			
22.			
23.			
24.			
25.			
26.			
27.			
28.			
29.			
30.			
31.			
32.			
33.			
34.			
35.			
36.			
37.			
38.			
39.			
40.			

Рассылка

Получил, ознакомлен

№ экземпляра	ФИО
Контр.	В дело
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	
8.	
9.	
10.	
11.	
12.	
13.	
14.	
15.	
16.	
17.	
18.	
19.	