

Одобрен
Объединенной комиссией по
качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «28» июля 2023 года
Протокол №185

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДИСФУНКЦИЯ ЯИЧНИКОВ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код (коды) по МКБ-10:

- Е28 Дисфункция яичников
Е28.1 Избыток андрогенов
Е28.2 Синдром поликистозных яичников
Е28.8 Другая дисфункция яичников (гиперфункция яичников)
Е28.9 Дисфункция яичников неуточненная

1.2 Дата разработки протокола: 2014 год (пересмотр 2022 год).

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

- АГ - артериальное гипертензия;
АКТГ - адренокортикотропный гормон;
АМГ - антимюллеровий гормон;
ВРТ - вспомогательное репродуктивное технология;
ДГЭА- дегидроэпиандростерон;
ДЭАС – дегидроэпиандростерона сульфат;
Д.М.Ц-день менструального цикла;
ИМТ – индекс массы тела;
ИР- инсулинрезистентность;
КОК – комбинированные оральные контрацептивы;
КЦ – кломифена цитрат;
ЛГ – лютенизирующий гормон;
МКБ 10 – международная классификация болезней 10 пересмотра;
МРТ – магнитно-резонансная томография;
МС – метаболический синдром;
НМЦ – нарушение менструального цикла;
17 ОПК - 17-гидроксипрогестерон;
СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников;
СД – сахарный диабет;
СПКЯ – синдром поликистозных яичников;
ТМОЖ – терапевтическая модификация образа жизни;
ТТГ – тиреотропный гормон;

УЗИ – ультразвуковое исследование;
УЗИ ОМТ - ультразвуковое исследование органов малого таза;
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон;
ХГЧ – хорионический гонадотропин человека;
Шкала Ф-Г – Шкала Ферримана-Галльея.

1.4 Пользователи протоколов: акушер-гинекологи, эндокринологи, репродуктологи.

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты, которых могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты, которых могут быть распространены на соответствующую российскую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую российскую популяцию.
D	Описание серии случаев или; Неконтролируемое исследование или; Мнение экспертов.

1.7 Определение [1]:

Дисфункция яичников – нарушение гормональной функции яичников.

Избыток андрогенов – нарушения функции яичников с усиленным их воздействием на организм или избыточной секрецией андрогенов.

Синдром поликистоза яичников – полигенное эндокринное расстройство, обусловленное патологией структур и функции яичников, с нарушением овуляторных факторов. Согласно Роттердамскому Консенсуса по Синдрому Поликистозных Яичников от 2018 года [2], диагноз устанавливают при наличии у пациентки одновременно любых двух из трех следующих признаков:

- гиперандrogenия;
- нарушение овуляции;
- морфологические признаки поликистоза яичника.

1.8 Классификации - нет^[1].

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ:

2.1 Диагностические критерии^[1, 2]:

Жалобы и анамнез:

Жалобы: нарушение или отсутствие менструального цикла, бесплодие, акне, повышение ИМТ, оволосение по мужскому типу.

Анамнез: бесплодие, невынашивание беременности, нарушение менструального цикла с менархе, прибавка в весе за короткий промежуток времени, нарушение менструального цикла у матери.

Физикальные обследования^[1, 2]:

- гирсутизм по шкале Ферримана – Галльвея;
- облысение по мужскому типу/истончение волос;
- затемненные участки кожи на шее, в подмышечных впадинах и под грудью, негроидный акантоз;
- акне и жирную кожу;
- повышение артериального давления избыточный вес или ожирение, особенно вокруг талии (центральное ожирение) и живота;
- ИМТ более 30 кг/м² (Норма – 18,5-24,9);
- верхний тип ожирения, с преимущественным отложением жира на животе, отношение ОТ/ОБ >0,85 – у пациентов с дисфункцией яичников, вызванной гиперинсулинемией;

NB!

Для определения типа ожирения рекомендуется измерение окружности талии (центральное ожирение) и живота:

ИМТ вычисляется по формуле: ИМТ (кг/м²) = масса тела (кг)/рост² (м²).

- при бимануальном исследовании: могут определяться умеренно увеличенные плотные подвижные яичники, с характерной гладкой поверхностью, уменьшение размеров матки, отсутствие угла между шейкой и телом матки, хронической ановуляцией, олигоменореей, ожирением.

1.3 Лабораторные исследования^[1, 2]:

Основные исследования анализы крови:

- определение общей и свободной фракций тестостерона: увеличение уровней общего тестостерона и свободного тестостерона;
- определение ФСГ, ЛГ: увеличение уровня ЛГ – признаки СПКЯ, чаще у подростков, увеличение уровня ЛГ и ФСГ – при гипофункции яичников;
- определение АМГ: увеличение уровня АМГ больше 4нг/мл;
- определение ДГЭА-С: избыточная секреция ДГЭА-С: при андроген-секретирующих опухолях ДГЭА-С (определение проводится на 2 – 5 д.м.ц.); повышениеекс-стериоид-связывающего глобулина (СССГ);

- определение 17 ОПК: повышение 17-ОПК: обследование и лечение проводится согласно клиническому протоколу «Врожденная дисфункция коры надпочечников» [3];
- определение уровня инсулина: повышение уровня инсулина (при результате более 10 ммоль/л определяется как повышенный): обследование и лечение проводится согласно клиническому протоколу «Ожирение у взрослых» [4].

NB!

Правила определения женских гормонов ФСГ, ЛГ, пролактин

- ✓ у женщин с нормальным циклом менструации на 2 – 5 дни менструации;
- ✓ у женщин с нарушенным циклом менструации на любой день менструации;
- ✓ у женщин с отсутствием менструации в течении более 1 месяца – после введение гестагенов для индукции менструации на 2-5 д.м.ц.;

Рутинное определения уровня АМГ не рекомендуется. В наличие бесплодия в анамнезе определить уровень АМГ на 2-5 день цикла.

- определение уровня пролактина: увеличение уровня пролактина (обследование и лечение проводится согласно клиническому протоколу «Пролактинома» [5]);
- определение ТТГ: увеличение уровня ТТГ обследование и лечение проводится согласно клиническому протоколу «Гипотиреоз у взрослых» [6].

Инструментальные исследования:

- УЗИ малого таза с трансвагинальным доступом: в яичнике определяются 12 и более фолликулов диаметром до 10 мм в каждой проекции и/или объем яичника $> 9 - 10 \text{ см}^3$. При СПКЯ отмечается утолщение белочной оболочки и в течении менструального цикла не наблюдается созревание доминантного фолликула.

NB!

- ✓ Для диагностики СПКЯ достаточно, если данным критериям отвечает хотя бы один яичник.

NB!

Данные критерии не применяются для диагностики СПКЯ у подростков.

1.4 Показания для консультации узких специалистов:

- консультация эндокринолога – при выявлении эндокринной патологии, метаболическом синдроме;
- консультация терапевта – при липидемии, артериальной гипертензии;
- консультация онколога – при подозрении на опухолевые образования яичников, надпочечников;

- консультация диетолога – при повышенном ИМТ, при диагностирование ИР или СД;
- консультация репродуктолога – при необходимости ВРТ.

2.2 Диагностический алгоритм:

Диагностика дисфункции яичников проводится согласно следующему алгоритму:

Диагностические критерии	Основная характеристика	Ограничения
<i>Андрогенный статус</i>	Гирсутизм, акне, андрогенная алопеция	Клиническая гиперандrogenия Биохимическая гиперандrogenия
<i>Менструальный анамнез</i>	Ановуляция может проявляться виде ациклических кровотечений с интервалом меньше 21 дня или нерегулярных кровотечений с интервалом более 35 дней. Иногда цикл может носить характер ановуляционного даже в параметрах (25-35 дней)	Олиго-или ановуляция
<i>Яичниковые проявления</i>	Наличие 12 и более фолликулов 2-9 мм в диаметре и/или увеличение объема яичников более 10мл (отсутствует доминантный фолликул), утолщение белочной оболочки яичников и в течении менструального цикла не наблюдается созревание доминантного фолликула.	Ультразвуковые параметры (размеры и морфология яичников)

2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Дифференциальный диагноз дисфункции яичников проводится Роттердамскому Консенсусу по Синдрому Поликистозных Яичников от 2018 года [2]:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Патология щитовидной железы	НМЦ	ТТГ	Выше верхнего нормального значения предполагает гипотиреоз, ниже нижнего свидетельствует о гипертиреозе
Гиперпролактинемия	НМЦ, отсутствие овуляции, бесплодие, прибавка в весе	Пролактин	Превышение верхнего порогового значения
Неклассическая формы ВДКН	НМЦ, гирсутизм, гиперандрогения	Определение утренней концентрации до 08 ч. Уровень 17-ОПК	Норма считается 200-400нг/мл в зависимости от тест-систем (исследование производиться на 3-5 д.м.ц.), но в случае нахождения уровня на нижней границе нормы (200нг/мл) необходим тест с синтетическим аналогом АКТГ (250мкг) до повышения 17ОПК >1000нг/мл

Также рекомендуется исключить ряд других заболеваний, имеющих сходные симптомы, поскольку клинические проявления дисфункция яичника достаточно неспецифичны.

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Результаты обследования
Беременность	Аменорея (а не олигоменорея), прочие симптомы беременности	ХГЧ	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	ФСГ, ЛГ, эстрадиол	Лютенизирующий 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	ФСГ, ЛГ, эстрадиол	ФСГ сыворотки крови (повышен), эстрадиол сыворотки крови (снижен)

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Результаты обследования
	урогенитальные симптомы		
Андроген-продуцирующие опухоли	Вирилизация (включая изменение голоса, андрогенную алопецию, клиторомегалию), быстрая манифестация симптомов	тестостерон ДЭАС УЗИ ОМТ МРТ надпочечников	Тестостерон сыворотки крови, ДЭАС сыворотки крови (значительно повышены) Ультрасонография яичников – мультифолликулярные яичники или кистозное образование Магнитно-резонансная томография (МРТ) надпочечников – неоднородное образование надпочечников
Синдром или болезнь Иценко-Кушинга	Наряду с клиническими проявлениями, сходными с СПКЯ (ожирение по центральному типу, гиперандрогения, нарушения толерантности к углеводам), имеются более специфические симптомы: миопатия, плетора, фиолетовые стрии, остеопороз и другие проявления	ФСГ, ЛГ, эстрадиол тестостерон ДЭАС кортизол инсулин УЗИ ОМТ МРТ надпочечников, головного мозга гипофиза	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)
Тотальный гиперкортицизм	«Кушингоидизация» внешности с перераспределением жира по верхнему типу стероидные стрии, геморрагии, остеопороз, резкое повышение АД.	ФСГ, ЛГ, эстрадиол тестостерон ДЭАС кортизол инсулин УЗИ ОМТ МРТ надпочечников головного мозга гипофиза	повышение кортизола

3. Тактика лечения на амбулаторном уровне:

3.1 Немедикаментозное лечение [1, 2, 3]:

- Рекомендуется использовать терапевтическую модификацию образа жизни (ТМОЖ), включающую физические упражнения и диету (ограничение приема углеводов), для лечения ожирения и избыточной массы тела у пациенток с дисфункцией яичников.

3.2 Медикаментозное лечение^[1, 2]:

NB!

Перед началом лечения нужно определить заинтересованность пациентки в наступлении беременности.

Схема лечения для женщин **незаинтересованных** в наступлении беременности:

- Первая линия терапии это гормональные контрацепции. Рекомендуется использовать для лечения низкодозированные КОК, с содержанием гестагена с антиандrogenным действием.

NB!

Старт с гормональных контрацептивов рекомендуется у подростков **с менархе больше 2- лет** при клинической или биохимической гиперандрогенией с наличием признаков полового развития не менее IV стадии по Таннеру

Вторая линия терапии: бигуаниды (метформин). Лечение назначается эндокринологами проводится согласна клиническому протоколу «Ожирение у взрослых» ^[5].

NB!

Не рекомендуется использовать метформин для лечения гирсутизма, ожирения!

Схема лечения для женщин, **заинтересованных** в наступлении беременности ^[7]

- При лечении ановуляторного цикла рекомендуется использовать кломифена цитрат в качестве терапии первой линии.

Нежелательно проводить стимуляцию овуляций если у пациентки есть факторы риска, приводящие к гиперстимуляции яичников:

- СГЯ в анамнезе;
- возраст <30 лет;
- астеническое телосложение (ИМТ < 18,5 $\text{кт}/\text{м}^2$);
- наличие >20 антравальных фолликулов в обоих яичниках по данным УЗИ;
- уровень в крови АМГ > 3,4 нг/мл;
- многоплодная беременность в анамнезе.

NB!

При отборе пациенток для применения КЦ рекомендуется принимать во внимание наличие прочих факторов бесплодия (трубно-перитонеальный, маточный и мужской факторы!)

- Кломифен цитрат назначается в среднем 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%. Повышенный индекс свободного тестостерона и ИМТ, наличие аменореи, увеличенный объем яичников являются предикторами неэффективного применения КЦ.

Возможные осложнения стимуляции кломифен цитратом: гиперстимуляция яичника

- Согласно международным клиническим рекомендациям ^[2] для лечения ановуляторного бесплодия рекомендуется препарат нестероидный ингибитор ароматазы – летrozол. Применяется с startовой дозы 2,5мг в сутки, с 3 по 7 или 5 по 9 день цикла. В случае отсутствие овуляции увеличивается доза до 5 мг в сутки, максимальная доза 7,5мг. Согласно мета анализам, летрозол эффективнее кломифена цитрата на 1,5 раза^[8]. Стимуляцию проводят не более 6 циклов.

- **Возможные осложнения стимуляции летрозолом:** сердечно-сосудистая система: часто - повышение АД;

нечасто - ощущение сердцебиения, тахикардия, ИБС (включая впервые выявленную или ухудшение течения имеющейся стенокардии, стенокардию, требующую хирургического вмешательства, инфаркт миокарда, ишемия миокарда), тромбофлебит (включая тромбофлебит поверхностных и глубоких вен); редко - эмболия легочной артерии, тромбоз артерий, инсульт, ишемическая атака.

NB!

При отсутствия эффекта от проводимой индукции с кломифен цитратом, летрозолом необходимо направить на консультацию к репродуктологу!

Перечень основных лекарственных средств

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ и длительность применения	Уровень доказательности
Гормональные контрацептивы для системного применения.	3 мг дросперинон + 20 мг этинилэстрадиола	внутрь, с 1 д.м.ц. по 1 таблетке 1 раз в сутки перед сном, курс лечения 6 месяцев	1A ^[9,11]
	3 мг дросперинон + 30 мг этинилэстрадиола	внутрь, с 1 д.м.ц. по 1 таблетке 1 раз в сутки перед сном, курс лечения 6 месяцев	1A ^[9,11]

Гонадотропины и другие стимуляторы овуляции	кломифен цитрат	внутрь, по 50-150 мкг 1 раз в сутки со 2 по 5 д.м.ц., курс лечения 6 месяцев	2B ^[9]
Нестероидный ингибитор ароматазы	летrozол	внутрь, по 2,5-7,5 мг 1 раз в сутки со 3 по 7 д.м.ц., курс лечения 6 месяцев	2B ^[9]
Сахароснижающие препараты для перорального приема. Бигуаниды	метформин	внутрь, 500 мг, разовая доза зависеть от ИМТ и уровня инсулина, курс лечения 3-6 месяцев	2A ^[2,11]

Перечень дополнительных лекарственных средств:

Фармакотерапевтическая группа	МНН лекарственного средства	Способ и длительность применения	Уровень доказательности
Гестагены	дидрогестерон	Внутрь, 10 мг 2 раза в сутки, курс лечения 10 дней	2C ^[10]

3.5 Хирургическое вмешательства на уровне амбулатории: нет.

3.5 Дальнейшее ведение:

- ежегодное посещение гинеколога;
- активный образ жизни, правильное питание (ограничение углеводов), контроль веса;
- контроль менструального цикла с оценкой овуляции, вести календарь: можно вести электронный женский календарь.

3.6 Индикаторы эффективности лечения:

- восстановление менструального цикла;
- восстановление овуляции;
- наступление беременности;
- снижение явлений гирсутизма;
- снижение веса.

4. Показания к госпитализации с указанием типа госпитализации (плановая, экстренная):

4.1 Показания для плановой госпитализации: оперативное лечение в объеме лапароскопия, ХСС, гистероскопия.

4.2 Показания для экстренной госпитализации: признаки гиперстимуляции яичников (с признаками клиники острого живота) для проведения диагностической лапароскопии.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

5.1 Немедикаментозное лечение:

Режим: первый день после операции – полупостельный, далее – общий.

Диета: ограничение хлебобулочных, кисломолочных продуктов, исключение продуктов, вызывающих склонность к запорам (яблоки, груши, фрукты и т.д.).

5.2 Медикаментозное лечение:

Антибактериальная профилактика гнойно-септических осложнений за 30 минут до начала операции:

- антибиотики цефалоспоринного ряда, 2-3 поколения;
- аминогликозиды: гентамицин, амикацин;
- фторхинолоны: левофлаксацин, офлоксацин.

Обезболивающее терапия:

- ибuproфен;
- кетопрофен;
- кеторолак.

5.3 Хирургическое вмешательство:

Экстренные оперативные вмешательства:

- **диагностическая лапароскопия:**

Показания: признаки гиперстимуляции яичников (боли внизу живота с признаками острого живота, тошнота, рвота, наличие свободной жидкости в брюшной полости в большом количестве).

Противопоказания: гипертермия неясного генеза.

Плановые оперативные вмешательства:

Лапароскопия, пункция яичников (однократно не более 4 пункций на одном яичнике), ХСС, гистероскопия.

Показания: отсутствие эффекта от стимуляции овуляции или при резистентности к стимуляции кломифен цитратом, наличие у пациентки эндометриоза, трубно-перитонеальный фактора бесплодия, внутриматочной патологии.

Противопоказания: некорректированный АГ, декомпенсированный тип СД.

NB!

У 50% пациентов после пункции яичников требуется повторная индукция овуляции!

После операции при эффективном хирургическом лечении наступление беременности возможно в течение 3-х месяцев.

Перечень основных лекарственных средств:

Фармакотерапевтическая группа	MНН лекарственного средства	Способ и длительность применения
Цефалоспорины 2-го поколения	Цефуроксим	Порошок 750 мг для приготовления раствора для в/м и в/в введения однократно в/в 2 гр.
Цефалоспорины 3-го поколения	Цефтазидим	Порошок 1 мг для приготовления раствора для в/м и в/в введения однократно в/в 2 гр.
	Цефтриаксон	внутрь, по 50-150 мкг 1 раз в сутки с 2 по 5 д.м.ц. курс лечения 6 месяцев
Ненаркотические анальгетики	Кетопрофен	раствор для инъекции в/м 2 мл 3 раза в сутки 3-5 дней.
	Кеторолак	раствор для инъекции в/м 1 мл 3 раза в сутки 3-5 дней.
	Ибупрофен	в/в капельно 400 мг/500 мл 0,9% физ. раствора, 1 раз в день. курс 3 дня

5.4 Дальнейшее ведение^[1, 2]:

- В период послеоперационной реабилитации необходимо ограничить тяжелые физические нагрузки, проводить профилактику запоров, рекомендовать сбалансированное питание.
- При наступлении беременности рекомендуется обязательное наблюдение беременной (у участкового акушер-гинеколога), поскольку у них повышен риск развития гестационного диабета, гипертонии беременных, преэклампсии и связанных с этим осложнений, увеличен риск заболеваемости новорожденных.

5.5 Индикаторы эффективности лечения:

- наступление беременности.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА

6.1 Список разработчиков протокола:

1) Бапаева Гаури Биллахановна – доктор медицинских наук, профессор, «Национальный научный центр материнства и детства» Корпоративного фонда

«University Medical Center» директор клинико-академического департамента женского здоровья.

2) Хамидуллина Зайтуна Гадиловна – кандидат медицинских наук, доктор PhD НАО «Медицинский университет Астана», заведующая кафедры акушерство и гинекологии №1.

3) Примбетов Берик Узакпаевич – кандидат медицинских наук, руководитель отдела гинекологии Департамента женского здоровья Корпоративного фонда «University Medical Center».

4) Токтарбеков Галымжан Кабдулманапович – гинеколог отдела гинекологии Департамента женского здоровья Корпоративного фонда «University Medical Center».

5) Батпанова Айгуль Жумашевна - гинеколог отдела гинекологии Департамента женского здоровья Корпоративного фонда «University Medical Center».

6) Жетимкаринова Гаухар Ерлановна – клинический фармаколог Корпоративного фонда «University Medical Center».

6.2 Отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензент: Дощанова Айкерм Мжаверовна – доктор медицинских наук, профессор, АО «Медицинский Университет Астана», профессор, акушер-гинеколог высшей категории.

6.4 Указание условий пересмотра протокола: Пересмотр протокола через 5 лет и/или при появлении новых методов диагностики/лечения с более высоким уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы

1) American association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology, and androgen excess and PCOS society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome 2015 [уе www.ncbi.nlm.nih.gov/26509855/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/26509855/)

2) Роттердамский Консенсус по Синдрому Поликистозных Яичников от 2018г www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8409808/

3) Клинический протокол «Врожденная дисфункция коры надпочечников», одобренный Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «18» августа 2017 года Протокол № 26 <https://diseases.medelement.com/>

4) Клинический протокол «Ожирение у взрослых», одобренный объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «18» августа 2017 года Протокол № 26 <https://diseases.medelement.com/disease>

5) Клинический протокол «Пролактинома», одобренный Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «18» августа 2017 года Протокол № 26 <https://diseases.medelement.com/disease>

6) Клинический протокол «Гипотиреоз у взрослых», одобренный Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «18» августа 2017 года Протокол № 26 <https://diseases.medelement.com/disease>

7) Клинический протокол «Женское бесплодие», одобренный Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «30» июля 2020 года Протокол №109.

8) Efficacy of letrozole in ovulation induction compared to that of clomiphene citrate in patients with polycystic ovarian syndrome – 2010. – Т. 55. – №. 1-2. – С. 36-40. Zeinalzadeh M., Basirat Z., Esmailpour M.

9) World Health Organization. 2015 Quick Reference Chart for the WHO Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. Adapted from Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 5th Edition 2015; Available from:

<https://www.fhi360.org/sites/default/files/media/documents/chart-medical-eligibilitycontraceptives-english.pdf>

10) Прогестин-праймированная стимуляция яичников дидрогестероном в сравнении с медроксипрогестерона ацетатом у женщин с синдромом поликистозных яичников для экстракорпорального оплодотворения: ретроспективное когортное исследование. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6997218/>

11) Лечение первичной недостаточности яичников (преждевременная недостаточность яичников) Руководство UptoDate <https://www.uptodate.com/contents/management-of-primary-ovarian-insufficiency-premature-ovarian-failure>

12) Цефуроксим: Информация о препарате. Руководство UptoDate/ https://www.uptodate.com/contents/cefuroxime-drug-information?search=Cefuroxime&source=panel_search_result&selectedTitle=1~74&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1

13) Цефтазидим: Информация о препарате. Руководство UptoDate https://www.uptodate.com/contents/ceftazidime-drug-information?search=%D0%A6%D0%B5%D1%84%D1%82%D0%B0%D0%B7%D0%B8%D0%B4%D0%B8%D0%BC&source=panel_search_result&selectedTitle=1~135&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1

14) Кетопрофен: Информация о препарате. Руководство UptoDate https://www.uptodate.com/contents/ketoprofen-drug-information?search=%D0%9A%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B5%D0%BD%D0%BA&source=panel_search_result&selectedTitle=1~32&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1

15) Кеторолак (системный): Информация о препарате. Руководство UptoDate https://www.uptodate.com/contents/ketorolac-systemic-drug-information?search=%D0%9A%D0%B5%D1%82%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%BD%D0%BA&source=panel_search_result&selectedTitle=1~143&usage_type=panel&showDrugLabel=true&display_rank=1

16) Ибuproфен: Информация о препарате. Руководство UptoDate <https://www.uptodate.com/contents/ibuprofen-drug-information?search=%D0%98%D0%B1%D1%83%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%84>

[%D0%B5%D0%BD&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1](#)

17) Цефтриаксон: Информация о препарате. Руководство UptoDate
https://www.uptodate.com/contents/ceftriaxone-drug-information?search=%D1%86%D0%B5%D1%84%D1%82%D1%80%D0%B8%D0%B0%D0%BA%D1%81%D0%BE%D0%BD&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1